

POKYNY PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY, JAK OMEZIT ZÁVAŽNÁ RIZIKA PŘÍPRAVKU LEMTRADA

**Použití přípravku LEMTRADA (alemtuzumab)
u pacientů s relabující-remitující roztroušenou
sklerózou (RRRS)**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz. Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Tato informace může být také hlášena společnosti sanofi-aventis, s.r.o.

OBSAH

1. Úvod	3
2. Jaká rizika jsou spojena s použitím přípravku LEMTRADA?	5
3. Přehled doporučeného monitorování pacientů	8
4. Péče o pacienty léčené přípravkem Lemtrada	9
5. Další informace	9
6. Nejčastější otázky	10

Přehled informací o přípravku Lemtrada

Přípravek LEMTRADA je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) v aktivním stadiu onemocnění definovaném klinickými příznaky nebo nálezem daným zobrazovacími metodami.

Tyto pokyny byly vypracovány v rámci plánu řízení rizik (RMP) pro předepisující lékaře a zdravotnické pracovníky (HCP) podílející se na péči o pacienty léčené přípravkem LEMTRADA k zajištění dalších informací ohledně potenciálních závažných rizik spojených s použitím přípravku LEMTRADA.

Tyto pokyny obsahují popis okamžitých a pozdních rizik souvisejících s léčbou přípravkem LEMTRADA, které se mohou vyskytnout i mnoho let po léčbě a mohou být závažné nebo život ohrožující, včetně:

- závažných infekcí
- autoimunitních stavů, včetně:
 - > poruch štítné žlázy,
 - > imunitní trombocytopenické purpury (ITP),
 - > nefropatií, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM),

a doporučené postupy ke zmírnění rizik.

Upozorňujeme, že tyto pokyny nezahrnují všechna rizika spojená s použitím přípravku LEMTRADA a nenahrazují Souhrn údajů o přípravku (SPC). „Aktuálně platné SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v databázi léků <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky.

1. Úvod

Přípravek LEMTRADA je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRRS) v aktivním stadiu onemocnění definovaném klinickými příznaky nebo nálezem daným zobrazovacími metodami.

LEMTRADA je monoklonální protilátka podávaná nitrožilně. Váže se na CD52, povrchový antigen přítomný ve vysokých hladinách na povrchu T a B lymfocytů, a v menší míře na NK buňkách, monocitech a makrofázích.

Mechanismus, jakým přípravek LEMTRADA uplatňuje svůj účinek u RS, není zcela vysvětlen. Výzkumy však ukazují na imunomodulační účinky prostřednictvím deplece a repopulace lymfocytů, včetně:

- > alterací v počtu, proporcích a vlastnostech některých podskupin lymfocytů po léčbě,
- > zvýšeného zastoupení podskupin regulačních T buněk,
- > zvýšeného zastoupení paměťových T a B lymfocytů,
- > přechodných účinků na složky vrozené imunity (tj. neutrofilů, makrofágy, NK buňky).

Za terapeutický účinek může odpovídat snížení hladin cirkulujících B a T buněk přípravkem LEMTRADA a jejich následná repopulace.

Použití alemtuzumabu je spojeno s rizikem závažných infekcí a autoimunitních stavů. Autoimunitní stavy se mohou objevit i mnoho let po léčbě a z hlediska závažnosti mohou být závažné až život ohrožující.

Léčba přípravkem LEMTRADA má být zahájena a sledována neurologem se zkušenostmi v léčbě pacientů s RS.

Pro minimalizaci potenciálních rizik a nežádoucích účinků přípravku LEMTRADA je nutné sledování pacienta po dobu 48 měsíců od poslední infuze přípravku. Je důležité, aby pacienti vzali na vědomí, že je třeba pokračovat v monitorování, i když se cítí dobře a jejich RS je pod kontrolou. Navození spolupráce mezi Vámi, Vaším pacientem a Vaším zdravotním týmem a pečlivé zvážení, jak používat edukační nástroje pro pacienty, umožní pacientům, aby:

- > dodržovali docházku na předepsané periodické vyšetření,
- > včas identifikovali a hlásili symptomy,
- > získali včasnou a správnou léčbu v případě potřeby.

Další informace

Kontrolní seznam by měl být použit při zahájení léčby a během následného sledování.

Pokyny pro pacienty a Kartu pacienta byste měl/měla předat pacientům před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA.

Pokyny pro pacienta byste měli spolu s pacientem pečlivě projít před zahájením léčby a také pravidelně během následného sledování. Cílem Karty pacienta je poučit pacienta o příznacích autoimunitních stavů a závažných infekcí a vytvořit pacientovo povědomí o tom, že je třeba

podstupovat pravidelné kontroly, sledovat případně vzniklé symptomy a v případě jejich výskytu neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

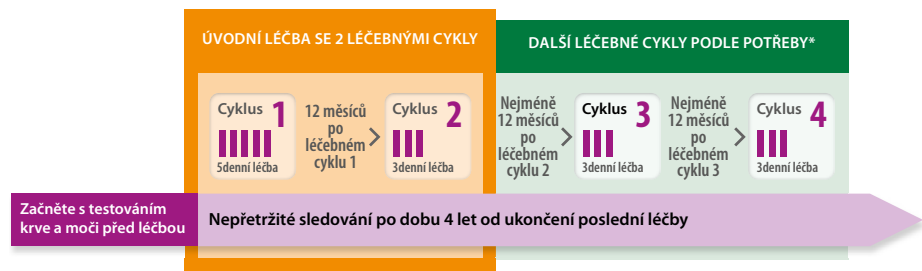
Karta pacienta je pomůcka informující zdravotnické pracovníky starající se o pacienty léčené přípravkem LEMTRADA. Pacient (nebo jeho opatrovník, pokud potřeba) by měl mít tuto kartu vždy při sobě a vždy ji předložit zdravotnickému pracovníkovi.

Pro ilustraci délky účinků léčby a délky požadovaného následného sledování si prosím prostudujte níže uvedené schéma s názvem Přehled léčby přípravkem LEMTRADA a tabulku:

Přehled monitorování při léčbě přípravkem LEMTRADA

Přehled léčby přípravkem LEMTRADA

Tabulka č. 1



***POZNÁMKA:** Studie sledující pacienty po dobu 6 let po podání první infuze (cyklus 1) prokázala, že většina pacientů nepotřebuje další léčbu po 2 úvodních léčebných cyklech.

Přehled monitorování při léčbě přípravkem LEMTRADA

Stav	Vyšetření	Načasování	
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)	Kompletní krevní obraz a diferenciál	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Sérový kreatinin	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Analýza a mikroskopické vyšetření moči	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Onemocnění štítné žlázy	Funkční testy štítné žlázy (např. TSH)	Před zahájením léčby	Každé 3 měsíce, až do 48 měsíců od poslední infuze
U pacientek lidský papilomavir (HPV)	Screeningové vyšetření HPV	Před zahájením léčby	1× ročně

2. Jaká rizika jsou spojena s použitím přípravku LEMTRADA?

Upozorňujeme, že tyto pokyny nezahrnují všechna rizika spojená s použitím přípravku LEMTRADA a nenahrazují Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Závažné infekce

Léčba přípravkem LEMTRADA je spojena s rizikem závažných infekcí. Pro snížení tohoto rizika je důležité:

- > odložit léčbu, pokud je přítomna aktivní infekce a dokud není vyléčena,
- > testovat na přítomnost HIV, vyhodnotit riziko aktivní i latentní tuberkulózy dle aktuálních doporučení, testovat výskyt HBV a HCV,
- > testovat na přítomnost HPV infekce a test každoročně opakovat; zvážit očkování před zahájením léčby,
- > dokončit plánovaná očkování nejméně 6 týdnů před zahájením léčby,
- > doporučit dietu, omezující riziko listeriové nákazy 2 týdny před léčbou, během infuze a 1 měsíc po podání infuze,
- > antiherpetická profylaxe by měla být zahájena první den podání infuze a pokračovat nejméně 1 měsíc po ukončení každého infuzního cyklu,
- > vyloučit souběžnou léčbu ostatními imunomodulačními látkami.

Autoimunitní stavy

Použití alemtuzumabu je spojeno s rizikem autoimunitních stavů, včetně (seřazeno dle frekvence výskytu):

- > poruch štítné žlázy,
- > imunitní trombocytopenické purpury (ITP),
- > nefropatií, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM).

Tyto stavy mohou být závažné povahy, mohou vést k morbiditě a/nebo mortalitě, a mohou se objevit i mnoho let po léčbě. Časná detekce může zlepšit výsledky u pacientů, u nichž se tyto stavy vyskytnou.

Je důležité **pečlivě monitorovat laboratorní hodnoty a bedlivě sledovat příznaky a projevy**. Prosím prostudujte si následující části pro lepší porozumění těmto rizikům.

a) Poruchy štítné žlázy

Během klinických hodnocení byly hlášeny autoimunitní poruchy štítné žlázy, včetně hypertyreózy a hypotyreózy. Poruchy štítné žlázy byly velmi časté v klinických hodnoceních a většina těchto poruch byla mírné až střední závažnosti a vyskytla se do 48 měsíců po první expozici organismu účinkům přípravku LEMTRADA.

Některé poruchy byly přechodné a nevyžadovaly léčbu. Většinu poruch štítné žlázy se podařilo zvládnout pomocí konvenční terapie; u některých pacientů byla zapotřebí chirurgická intervence.

Je důležité informovat pacienty, že v závislosti na stavu štítné žlázy u nich může být zapotřebí celoživotní léčba (např. při hypotyreóze).

- > Funkční vyšetření štítné žlázy, např. stanovení TSH, je třeba provést před zahájením léčby, a následně opakovat každé 3 měsíce po dobu 48 měsíců od poslední infuze. Po uplynutí této periody je třeba provádět testování na základě klinických nálezů signalizujících onemocnění štítné žlázy. Jestliže není hladina TSH v normě, doporučuje se stanovit hodnotu volného T3 a T4.
- > Sledujte i nadále příznaky a projevy poruch štítné žlázy.
- > Onemocnění štítné žlázy představují zvláštní riziko u těhotných žen. Neléčené onemocnění štítné žlázy může vést k poškození nenarozeného plodu nebo dítěte po narození. Obzvláštní pozornost je zapotřebí věnovat těhotným ženám s Basedowovou chorobou (označovanou též jako Gravesova nemoc), protože protilátky proti receptorům tyreostimulačního hormonu matky se mohou přenášet do vyvíjejícího se plodu a způsobit přechodnou novorozeneckou Basedowovu nemoc. Zdravotničtí pracovníci zodpovědní za péči o těhotné pacientky musí být obeznámeni se zvýšeným rizikem onemocnění štítné žlázy v důsledku léčby přípravkem Lemtrada a s potřebou náležité léčby těchto onemocnění.

b) Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Imunitní trombocytopenická purpura je autoimunitní onemocnění, zpravidla spojené s tvorbou protilátek proti krevním destičkám. **Jedná se o klinický syndrom, kdy se snížený počet cirkulujících trombocytů (trombocytopenie) manifestuje sklonem ke krvácení, snadnou tvorbou modřin (purpura) nebo extravazací krve z kapilár do kůže a sliznic (petechie).**




Symptomy ITP mohou zahrnovat (mimo jiné) snadnou tvorbu modřin a krevních výronů, petechie, spontánní mukokutánní krvácení (např. epistaxe, hemoptýza), silnější menstruační krvácení v porovnání s normálním stavem nebo nepravidelné menstruační krvácení. Tyto klinické příznaky ITP se mohou objevit ještě před vznikem závažného krvácení.

ITP může být závažným stavem vedoucím k morbiditě a mortalitě a může se vyskytnout i několik let po podání léčby. V klinických hodnoceních byli pacienti s ITP diagnostikováni a léčeni včas a ve většině případů odpovídali na terapii první linie. Proto je nezbytné monitorovat všechny pacienty na ITP následujícím způsobem:

- > Kompletní krevní obraz a diferencíál je třeba provést před zahájením léčby a dále v měsíčních intervalech po dobu 48 měsíců od poslední infuze.
- > Kontrola pacientů na klinické symptomy ITP.
- > Poučení pacientů o významu dodržování měsíčního monitorování krve a o potřebě pokračovat v tomto monitorování po dobu 48 měsíců od poslední infuze.
- > Vzdělávání pacientů na téma, jak rozpoznat symptomy související s ITP, a zdůraznění, že je zapotřebí zachovávat ostražitost.
- > Při podezření na ITP je třeba urychleně zahájit vhodné léčebné intervence, včetně okamžitého odeslání ke specialistovi.

Potenciální rizika spojená s opakovanou léčbou přípravkem LEMTRADA po výskytu ITP nejsou známa.

Na podporu spolupráce/compliance pacientů byly vyvinuty speciální edukační nástroje pro pacienty. Podrobný popis těchto nástrojů je uveden v části Péče o pacienty léčené přípravkem LEMTRADA.

Příklady ITP		
		
<i>Zde je znázorněn příklad petechií na dolní končetině.</i>	<i>Zde je znázorněn příklad nadměrné tvorby modřin.</i>	<i>Zde je znázorněn příklad purpury pod jazykem.</i>
<i>Petechie jsou drobné, difúzně rozptýlené skvrnky pod kůží, které nabývají červené, fialové nebo purpurové barvy. Petechie se mohou vyskytnout kdekoli na těle pacienta, nemusí být omezeny pouze na oblast nohou.</i>	<i>Modřiny se mohou vyskytnout kdekoli na těle pacienta.</i>	<i>Purpura se může objevit na každé sliznici, včetně sliznic v ústní dutině (pod jazykem, na patře, na vnitřní části tváří, jazyku nebo dásních).</i>

Poznámka: Následující snímky mají pouze informační charakter a slouží jako příklad krevních výronů a petechií při ITP. Pacient může mít ITP i tehdy, pokud se u něho vyskytuje méně závažný typ krevního výronu nebo petechií, než je uvedeno na obrázku.

c) Nefropatie včetně anti-GBM onemocnění

Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM, jsou vzácně hlášeny u pacientů s roztroušenou sklerózou po léčbě přípravkem LEMTRADA v klinických hodnoceních a obecně se vyskytly do 39 měsíců po posledním podání přípravku LEMTRADA.

Klinické manifestace nefropatie mohou zahrnovat zvýšení hladin sérového kreatininu, hematurii a/nebo proteinurii. Častým projevem anti-GBM onemocnění (Goodpasturov syndrom) je alveolární krvácení, které se manifestuje hemoptýzou, ačkoli nebylo dosud pozorováno v klinických hodnoceních. Vzhledem k tomu, že pacienti mohou zůstat asymptomaticí, je důležité provádět periodické laboratorní testy.

- > Hladiny sérového kreatininu je třeba měřit před zahájením léčby a následně v měsíčních intervalech po dobu 48 měsíců od poslední infuze.

- > Analýza moči včetně mikroskopického vyšetření se má provádět před zahájením léčby a dále v měsíčních intervalech po dobu 48 měsíců od poslední infuze. Po uplynutí této periody je třeba provádět testování na základě klinických nálezů signalizujících nefropatii.
- > V případě pozorování klinicky významných změn hladin sérového kreatininu oproti výchozímu stavu, nevysvětlitelné hematurie a/nebo proteinurie je zapotřebí další posouzení nefropatie, včetně odeslání ke specialistovi. Časná detekce a léčba nefropatie může snížit riziko špatného výsledku léčby.

Anti-GBM onemocnění, pokud není léčeno, je život ohrožující stav, který vyžaduje okamžitou péči. Bez urychleného zahájení léčby se u pacienta může rychle vyvinout selhání ledvin vyžadující dialýzu a/nebo transplantaci a onemocnění může vést k úmrtí pacienta.

3. Přehled doporučeného monitorování pacientů

V následující tabulce je uveden přehled milníků doporučených při monitorování. Pro každého pacienta, kterému předepíšete přípravek LEMTRADA, navíc máte k dispozici soubor předtištěných kontrolních přehledů. Před zahájením léčby nezapomeňte ověřit bod Kontraindikace v příloženém souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Stav	Vyšetření	Načasování	
Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)	Kompletní krevní obraz a diferenciál	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Sérový kreatinin	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Nefropatie, včetně onemocnění anti-GBM	Analýza a mikroskopické vyšetření moči	Před zahájením léčby	1× měsíčně, až do 48 měsíců od poslední infuze
Onemocnění štítné žlázy	Funkční testy štítné žlázy (např. TSH)	Před zahájením léčby	Každé 3 měsíce, až do 48 měsíců od poslední infuze
U pacientek lidský papilomavir (HPV)	Screeningové vyšetření HPV	Před zahájením léčby	1× ročně

4. Péče o pacienty léčené přípravkem Lemtrada

- > Je mimořádně důležité, aby vaši pacienti vzali na vědomí, že musí absolvovat periodická vyšetření (po dobu 48 měsíců od poslední infuze), a to i tehdy, pokud budou asymptomatictí a jejich onemocnění (RS) bude pod kontrolou.
- > Je zapotřebí naplánovat a vést periodické monitorování ve spolupráci s pacienty.
- > U nespolupracujících pacientů může být zapotřebí další poučení, při kterém se zdůrazní rizika vyplývající z vynechání plánovaných vyšetření a testů v rámci monitorování.
- > Je třeba monitorovat výsledky testů a pečlivě sledovat symptomy nežádoucích vedlejších účinků.
- > Prodiskutujte se svým pacientem pokyny pro pacienta a příbalovou informaci k přípravku LEMTRADA. Připomeňte pacientovi, aby pečlivě sledoval symptomy týkající se autoimunitních stavů a aby v případě obav vyhledal pomoc lékaře.
- > Požádejte pacienty, aby vždy nosili s sebou Kartu pacienta. Pacienti by měli ukázat tuto kartu všem zdravotnickým pracovníkům, kteří jim budou z jakéhokoli důvodu poskytovat péči, nebo v případě návštěvy pohotovostního oddělení.
- > Je třeba zajistit dostupnost odborníků a vybavení pro včasnou diagnózu a léčbu nejčastějších nežádoucích účinků, zejména autoimunitních stavů a infekcí.

5. Další informace

Vakcinace

- > Pacientům se doporučuje, aby splnili požadavky na vakcinaci (podle národních předpisů) minimálně 6 týdnů před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA.
- > Bezpečnost imunizace živými vakcínami po léčbě přípravkem LEMTRADA nebyla dosud hodnocena, a živé vakcíny se proto nemají podávat pacientům, kteří v nedávné době absolvovali cyklus léčby přípravkem LEMTRADA.
- > Před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA zvažte vakcinaci proti VZV u pacientů negativních na protilátky.

Fertilita, antikoncepce, těhotenství a kojení

- > Ženy v reprodukčním věku by měly používat účinnou antikoncepci během podání léčby přípravkem LEMTRADA a po dobu 4 měsíců po podání léčby přípravkem LEMTRADA.
- > Nejsou prováděny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie s přípravkem LEMTRADA u těhotných žen. Přípravek LEMTRADA by se měl podávat během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.
- > Onemocnění štítné žlázy představují zvláštní riziko u těhotných žen (viz část 2, Poruchy štítné žlázy). U těhotných s Basedowovou chorobou (označovanou též jako Gravesova nemoc) se protilátky proti receptorům tyreostimulačního hormonu matky mohou přenášet do vyvíjejícího se plodu a způsobit přechodnou novorozeneckou Basedowovu nemoc.

- > Není známo, zda je alemtuzumab vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Proto by během každého léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA a také po dobu 4 měsíců po podání poslední infuze každého léčebného cyklu mělo být kojení přerušeno. Přínos imunity získané z mateřského mléka však může u kojeného dítěte převážit riziko z potenciální expozice přípravku Lemtrada.
- > Nejsou k dispozici žádné adekvátní klinické bezpečnostní údaje o vlivu přípravku LEMTRADA na fertilitu. V podstudii u 13 pacientů (mužů) léčených alemtuzumabem (léčených buď 12 mg, nebo 24 mg) nebyly zjištěny žádné známky aspermie, azospermie, konzistentně sníženého počtu spermií, poruch motility ani zvýšení počtu morfologických abnormalit spermií. Je známo, že CD52 je přítomný v reprodukčních tkáních lidí a hlodavců. Údaje získané ve studiích na zvířatech ukazovaly účinky na fertilitu humanizovaných myší (viz bod 5.3 souhrnu údajů o přípravku), nicméně potenciální vliv na lidskou fertilitu během období expozice není na základě dostupných údajů znám.

6. Nejčastější otázky

Prosím, před předepsáním přípravku LEMTRADA zvažte následující skutečnosti:

Jaké laboratorní testy je třeba provést před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA?

Je třeba provést následující testy:

- > kompletní krevní obraz a diferenciál,
- > sérový kreatinin,
- > funkční vyšetření štítné žlázy, např. stanovení TSH,
- > vyšetření moči, včetně mikroskopického vyšetření. Další informace jsou uvedeny v Tabulce č. 1.

Mohu předepsat přípravek LEMTRADA pacientům užívajícím jiný lék na RS?

Přípravek LEMTRADA dosud nebyl podáván k léčbě RS souběžně s jinými antineoplastickými nebo imunosupresivními léky. Stejně jako u všech ostatních imunomodulačních léků je třeba při zvažování léčby přípravkem LEMTRADA vzít do úvahy potenciální kombinované účinky na imunitní systém pacienta. Souběžné použití přípravku LEMTRADA s jakýmkoli z těchto léků by mohlo zvýšit riziko imunosuprese. **Postupné podání přípravku LEMTRADA po jiné, chorobu modifikující léčbě roztroušené sklerózy musí být provedeno dle příslušných souhrnů údajů o přípravku (SPC) přípravku LEMTRADA a použitých přípravků.**

Budu pokračovat v laboratorních testech během léčby přípravkem LEMTRADA a po jejím ukončení? Jak dlouho?

Ano, testování začíná před léčbou (vstupní testy) a mělo by pokračovat po dobu 48 měsíců od poslední infuze. Podrobné informace včetně údajů o tom, jaké konkrétní testy provádět, kdy a jak dlouhou dobu, jsou uvedeny v části 1.

Jak mám postupovat, pokud se u mého pacienta objeví infekce v době, kdy chci zahájit léčebný cyklus s přípravkem LEMTRADA?

U pacientů s aktivní infekcí je třeba zvážit odložení zahájení léčby přípravkem LEMTRADA na dobu, kdy se infekce dostane pod plnou kontrolu. HIV infekce a jiné závažné aktivní infekce jsou kontraindikací podání přípravku LEMTRADA.

Léčba

Jak se přípravek LEMTRADA podává a jak dlouho infuze trvá?

Přípravek LEMTRADA se podává nitrožilní infuzí ve dvou cyklech s ročním odstupem. Úvodní cyklus léčby zahrnuje denní infuze po dobu 5 po sobě jdoucích dnů. Druhý cyklus léčby se podává o 12 měsíců později a zahrnuje každodenní infuze po dobu 3 po sobě jdoucích dnů. **Třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus, zahrnující každodenní infuze po dobu 3 po sobě jdoucích dnů, podané nejméně 12 měsíců po předchozím léčebném cyklu, lze zvážit u pacientů s aktivní RS definovanou klinickými nebo zobrazovacími metodami.**

V případě výskytu infuzní reakce (IAR) zajistěte náležitou symptomatickou léčbu dle potřeby. Není-li infuze dobře tolerována, lze prodloužit dobu trvání infuze. V případě výskytu závažných infuzních reakcí je třeba zvážit okamžité ukončení nitrožilní infuze. V rámci klinických hodnocení byl výskyt anafylaktických nebo jiných závažných reakcí vyžadujících přerušení léčby velmi vzácný. Je třeba mít k dispozici připravené prostředky pro zvládnutí anafylaktických nebo jiných závažných reakcí.

Lékaři by se měli obeznámit s kardiologickou anamnézou pacienta, protože infuzní reakce mohou zahrnovat srdeční symptomy, např. tachykardii. Je třeba mít k dispozici připravené prostředky pro zvládnutí anafylaktických nebo jiných závažných reakcí.

Je třeba použít profylaktickou léčbu?

Těsně před zahájením infuze přípravku LEMTRADA je třeba pacienty premedikovat kortikosteroidy (1 000 mg methylprednisolonu nebo ekvivalent) po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu. Před podáním přípravku LEMTRADA lze dále zvážit předléčení antihistaminiky a/nebo antipyretiky. Všem pacientům je třeba podávat perorální přípravky k profylaxi herpetických infekcí během léčby a po dobu minimálně 1 měsíce po léčbě. V klinických hodnoceních byl pacientům podáván acyclovir v dávce 200 mg (nebo ekvivalent) 2× denně.

Monitorování nežádoucích účinků

Jaké jsou příznaky a projevy ITP?

Symptomy ITP mohou zahrnovat (mimo jiné) snadnou tvorbu modřin, petechie, spontánní mukokutánní krvácení (např. epistaxe, hemoptýza), silné nebo nepravidelné menstruační krvácení. Tyto klinické příznaky ITP se mohou objevit před rozvojem závažného krvácení. Mezi příznaky ITP patří rovněž nízký počet destiček nebo významné změny kompletního krevního obrazu a diferenciálu oproti výchozímu stavu.

Jak bych měl/a léčit pacienta s podezřením na ITP?

Je důležité monitorovat všechny pacienty na ITP, aby bylo možné u každého pacienta stanovit včas diagnózu a nasadit odpovídající léčbu. Proto je nezbytné stanovit kompletní krevní obraz a diferenciál před zahájením léčby a dále v pravidelných měsíčních intervalech po dobu 48 měsíců od poslední infuze.

V případě podezření na ITP je třeba neprodleně zahájit léčebnou intervenci, včetně okamžitého odeslání ke specializovanému lékaři. Závažné nebo rozsáhlé krvácení je život ohrožujícím stavem a vyžaduje okamžitou péči.

Jaké symptomy mohou být spojeny s nefropatiemi, jako je například onemocnění anti-GBM?

Manifestace nefropatií mohou zahrnovat zvýšení sérového kreatininu, hematurii a/nebo proteinurii. Častým projevem anti-GBM onemocnění je alveolární krvácení, které se manifestuje hemoptýzou, ačkoli nebylo dosud pozorováno v klinických hodnoceních. Vzhledem k tomu, že pacienti mohou zůstat asymptomatictí, je důležité provádět periodické laboratorní testy (sérový kreatinin a analýza moči včetně mikroskopického vyšetření).

Jak bych měl/a léčit pacienta s podezřením na nefropatii?

V případě klinicky významných změn sérového kreatininu oproti výchozímu stavu, nevysvětlitelné hematurie a/nebo proteinurie je nezbytné další vyšetření na nefropatii, včetně okamžitého odeslání ke specialistovi. Časná detekce a léčba nefropatií může snížit riziko špatného výsledku.

Informace týkající se těhotenství, antikoncepce a kojení

Mají pacientky ženského pohlaví užívat antikoncepci?

Alfa poločas alemtuzumabu se blíží 4–5 dnům a byl srovnatelný mezi jednotlivými cykly vedoucími k nízkým nebo nedetekovatelným sérovým koncentracím během cca 30 dnů po každém léčebném cyklu. Ženy v reprodukčním věku by proto měly používat účinnou antikoncepci během podávání léčby a po dobu 4 měsíců po každé sérii léčby přípravkem LEMTRADA. Je třeba vzít v úvahu, že léčba přípravkem LEMTRADA sestává ze dvou léčebných cyklů s odstupem 12 měsíců. Ženy, které mohou otěhotnět, by na toto měly být upozorněny a odrazovány od otěhotnění během tohoto léčebného intervalu.

Je možné podat přípravek LEMTRADA během těhotenství?

Přípravek LEMTRADA lze podávat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos odůvodní možné riziko pro plod.

Je známo, že lidský IgG prostupuje placentární bariérou; alemtuzumab může placentární bariérou prostupovat také, a tím představovat potenciální riziko pro plod. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Není známo, zda LEMTRADA může způsobit poškození plodu, je-li podávána těhotným ženám, nebo zda může ovlivnit schopnost reprodukce.

Onemocnění štítné žlázy představuje u těhotných žen zvláštní riziko. Bez léčby hypotyreózy existuje v těhotenství zvýšené riziko spontánního potratu a účinků na plod ve smyslu mentální retardace a nanismu. U matek s Gravesovou nemocí se protilátky proti receptorům tyreostimulačního hormonu matky mohou přenášet do vyvíjejícího se plodu a způsobit přechodnou novorozeneckou Gravesovu nemoc.

Pokud chce žena otěhotnět, jak dlouho má vyčkat po ukončení léčby přípravkem LEMTRADA?

Protože ženy, které mohou otěhotnět, by měly během léčby a 4 měsíce po léčebném cyklu přípravkem LEMTRADA používat účinná antikoncepční opatření, měly by s plánovaným otěhotněním vyčkat alespoň 4 měsíce. Je třeba vzít v úvahu, že léčba přípravkem LEMTRADA sestává ze dvou léčebných cyklů s odstupem 12 měsíců. Ženy, které mohou otěhotnět, by na toto měly být upozorněny a odrazovány od otěhotnění během tohoto léčebného intervalu.

Bude mít LEMTRADA dopad na budoucí fertilitu u žen nebo mužů?

Nejsou k dispozici žádné adekvátní klinické bezpečnostní údaje o vlivu přípravku LEMTRADA na fertilitu. V kohortě 13 pacientů (mužů) léčených přípravkem LEMTRADA (léčených buď 12 mg, nebo 24 mg) nebyly zjištěny žádné známky aspermie, azoospermie, konzistentně sníženého počtu spermií, poruch motility ani zvýšení počtu morfologických abnormalit spermií.

Je známo, že CD52 je přítomný v reprodukčních tkáních lidí a hlodavců. Údaje získané ve studiích na zvířatech ukazovaly účinky na fertilitu humanizovaných myší (viz bod 5.3 SPC), nicméně potenciální vliv na lidskou fertilitu během období expozice není na základě dostupných údajů znám.

Měly by kojící pacientky absolvovat cyklus léčby přípravkem LEMTRADA?

Není známo, zda je alemtuzumab vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Proto by během každého léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA a také po dobu 4 měsíců po podání poslední infuze každého léčebného cyklu mělo být kojení přerušeno. Přínos imunity získané z mateřského mléka však může u kojeného dítěte převážit riziko z potenciální expozice přípravku LEMTRADA.

LEMTRADA

alemtuzumab 12 mg i.v.

Sanofi-aventis, s.r.o.

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6

Tel. 233 086 111, fax 233 086 222

www.sanofi-aventis.cz

Datum přípravy materiálu: Srpen 2018

GZCS.LEMT.18.05.0103(1)

Verze 2.1