

LEMTRADA®▼

(alemtuzumab)

Vodič za zdravstvene radnike o primeni leka LEMTRADA▼ kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS)

Važne informacije o bezbednosti i minimizaciji rizika
za zdravstvene radnike koji propisuju lek LEMTRADA▼

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.
Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Sadržaj:

Sažetak.....	2
Informacije o leku LEMTRADA	8
Informacije o terapiji lekom LEMTRADA	11
Koji su glavni rizici povezani sa primenom leka LEMTRADA?	13
Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA	21
Često postavljana pitanja	24

Sažetak

Primena leka LEMTRADA (alemtuzumab) kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) – Vodič za zdravstvene radnike.

Ovo je skraćeni vodič.

Ovaj vodič ne obuhvata sva identifikovana neželjena dejstva povezana sa primenom leka LEMTRADA i ne može da zameni Sažetak karakteristika leka (SmPC).

Lek LEMTRADA je indikovao kao pojedinačna terapija koja modifikuje tok bolesti kod odraslih pacijenata sa visoko aktivnom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS).

Ovaj vodič je pripremljen u okviru LEMTRADA edukativnog programa kako bi:

- pomogao u uvođenju i nadgledanju terapije lekom LEMTRADA,
- pružio dodatne informacije o potencijalnim ozbiljnim rizicima povezanim sa primenom leka LEMTRADA,
- poboljšao praćenje i vođenje pacijenata na terapiji.

U cilju minimizacije potencijalnih rizika i neželjenih dejstava leka LEMTRADA, lekari koji propisuju lek i pacijenti se moraju pridržavati perioda praćenja od najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije. Važno je da pacijenti razumeju potrebu da se nastavi sa praćenjem, čak i ako se osećaju dobro i multipla skleroza (MS) je dobro kontrolisana.

Pacijente treba informisati o znakovima neželjenih dejstava i savetovati ih da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da se neki od njih pojave.

Ozbiljne infekcije

Neželjeno dejstvo	Procedure praćenja	Lečenje
Ozbiljne infekcije	<ul style="list-style-type: none">• Nakon infuzije: Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa ozbiljnim infekcijama, kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije.	<ul style="list-style-type: none">• Različite procedure za minimizaciju rizika

<p>Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pre početka ili ponovnog uvođenja terapije: potrebno je uraditi snimak magnetne rezonance (MRI) i izvršiti procenu prisustva znakova koji ukazuju na PML. • Nakon infuzije: Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa PML-om, a članove porodice ili negovatelje o terapiji pacijenta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dalju procenu, uključujući testiranje cerebrospinalne tečnosti na DNK JC virusa i ponovnu neurološku procenu, treba izvršiti ukoliko je potrebno.
---	---	---

Ozbiljna neželjena dejstva vremenski povezana sa primenom infuzije leka LEMTRADA

Neželjeno dejstvo	Procedure praćenja	Lečenje
Ishemija i/ili infarkt miokarda	<ul style="list-style-type: none"> • Pre infuzije: Uraditi inicijalni EKG i inicijalnu proveru vitalnih funkcija, uključujući srčanu frekvencu i KP. • U toku infuzije: Redovno praćenje vitalnih funkcija i celokupnog kliničkog statusa pacijenta, najmanje jednom na svakih sat vremena. • Nakon infuzije: Nadgledati najmanje 2 sata nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa ozbiljnim neželjenim reakcijama kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacijente kod kojih se ispolje abnormalne vrednosti vitalnih funkcija ili koji prijave iznenadnu pojavu simptoma, treba odmah proceniti. • U slučaju pojave neželjenih reakcija u toku infuzije, treba odmah prekinuti terapiju. • Pacijente sa kliničkim simptomima treba pažljivo pratiti do potpunog povlačenja simptoma.
Plućna alveolarna hemoragija		
Hemoragijski moždani udar		
Disekcija cervikocefaličnih arterija		

Trombocitopenija	<ul style="list-style-type: none"> • Pre infuzije: Odrediti inicijalni broj trombocita. • Nakon infuzije: Odrediti broj trombocita neposredno nakon infuzije primenjene 3. i 5. dana prvog ciklusa terapije i 3. dana svakog narednog ciklusa terapije. Nadgledanje najmanje 2 sata nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa trombocitopenijom kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinički značajnu trombocitopeniju treba pratiti do izlječenja. • Razmotriti upućivanje hematologu.
------------------	--	--

KP=krvni pritisak; EKG=elektrokardiogram

Odložena autoimunska neželjena dejstva

Neželjeno dejstvo	Procedure praćenja	Lečenje
Poremećaji tiroidne žlezde	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je uraditi testove funkcije tiroidne žlezde pre infuzije i nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa poremećajima tiroidne žlezde kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje endokrinologu.
Imunska trombocitopenijska purpura (ITP)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je uraditi kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom pre i nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima 	<ul style="list-style-type: none"> • Treba odmah započeti sa odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući hitno upućivanje hematologu.

	povezanim sa ITP-om kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije.	
Nefropatije, uključujući bolest izazvanu antitelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM bolest)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je odrediti nivo kreatinina u serumu i uraditi mikroskopski pregled urina pre i nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa nefropatijama kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje nefrologu radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.
Autoimunski hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je uraditi testove funkcije jetre pre i nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa autoimunskim hepatitisom kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje lekaru specijalisti radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.
Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa HLH kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje lekaru specijalisti radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.
Stečena hemofilija tip A	<ul style="list-style-type: none"> • Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa stečenom hemofilijom 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje hematologu radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.

	tip A kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije.	
Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom pre i nakon infuzije. Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa TTP kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je odmah sprovesti odgovarajuću medicinsku intervenciju, uključujući hitno upućivanje hematologu.
<i>Still</i> -ova bolest kod odraslih (AOSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa AOSD kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje lekaru specijalisti radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.
Autoimunski encefalitis	<ul style="list-style-type: none"> • Pacijenti sa sumnjom na autoimunski encefalitis treba da urade snimak MR, EEG, lumbalnu punkciju i serološko testiranje na odgovarajuće biomarkere (npr. neuralna autoantitela) kako bi se potvrdila dijagnoza i isključile alternativne etiologije. • Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa autoimunskim encefalitisom kako bi mogli sami da prate svoje stanje nakon infuzije. 	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti upućivanje lekaru specijalisti radi postavljanja dijagnoze i određivanja terapije.

Izloženost leku LEMTRADA tokom trudnoće

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontraceptivnu zaštitu tokom terapije, kao i najmanje 4 meseca nakon završetka svakog ciklusa terapije lekom LEMTRADA.

Lek LEMTRADA se može primeniti u toku trudnoće samo ukoliko lekar koji propisuje lek proceni da potencijalna korist za pacijentkinju opravdava potencijalni rizik po fetus. Dojenje se ne preporučuje tokom i još najmanje 4 meseca nakon završetka ciklusa terapije, iako nije poznato da li se lek LEMTRADA izlučuje u majčino mleko. Međutim, koristi imuniteta stečenog kroz majčino mleko mogu da nadvladaju rizike od potencijalne izloženosti novorođenčeta leku LEMTRADA.

Informacije o leku LEMTRADA

Lek LEMTRADA je indikovano kao pojedinačna terapija koja modifikuje tok bolesti kod odraslih pacijenata sa visoko aktivnom relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) kod sledeće grupe pacijenata:

- Pacijenti sa visoko aktivnom bolešću uprkos potpunom i odgovarajućem lečenju primenom bar jedne terapije koja modifikuje tok bolesti (DMT) ili
- Pacijenti sa brzim razvojem teške RRMS koja je definisana kao pojava 2 ili više relapsa koji onesposobljavaju pacijenta tokom jedne godine ili pojavom jedne ili više lezija naglašenih gadolinijevim kontrastnim sredstvom vidljivih na snimku mozga magnetnom rezonancom (MRI) ili značajnim povećanjem T2 lezija u poređenju sa prethodnim, nedavno urađenim MRI nalazima.

Ovaj vodič je pripremljen u okviru LEMTRADA edukativnog programa, kako bi pomogao lekarima u uvođenju i nadgledanju terapije lekom LEMTRADA. Pruža dodatne informacije o ozbiljnim rizicima povezanim sa primenom leka LEMTRADA i pomaže u poboljšanju lečenja pacijenata koji primaju terapiju tako što obezbeđuje sažet pregled informacija o primeni leka i praćenju terapije. U nastavku je dat pregled sadržaja ovog Vodiča:

1. Opis najvažnijih bezbednosnih događaja povezanih sa primenom leka LEMTRADA koji mogu da se jave nedugo nakon infuzije ili odloženo, tj. nakon repulacije limfocita

Ozbiljne infekcije

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Vremenski povezana neželjena dejstva koja se javljaju tokom ili nedugo nakon primene infuzije:

- Ishemija miokarda i infarkt miokarda, plućna alveolarna hemoragija, hemoragijski moždani udar, disekcija cervikocefaličnih arterija i trombocitopenija

Odložena autoimunska stanja:

- Poremećaji tiroidne žlezde
- Imunska trombocitopenijska purpura (ITP)
- Nefropatije, uključujući bolest izazvanu antitelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM bolest)
- Autoimunski hepatitis

- Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)
- Stečena hemofilija tip A
- Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP)
- *Still*-ova bolest kod odraslih (AOSD)
- Autoimunski encefalitis

2. Preporuke kako ublažiti ove potencijalne bezbednosne rizike kroz odgovarajući izbor, savetovanje, praćenje i lečenje pacijenata

3. Često postavljana pitanja

Kontrolna lista za lekare takođe se koristi kod početnog propisivanja leka LEMTRADA i kontrolnih poseta pacijenata.

Pored toga, pripremljeni su Vodič za pacijenta i Kartica sa upozorenjima za pacijenta, koje treba dati pacijentima na početku terapije lekom LEMTRADA.

➤ **Vodič za pacijenta:** pažljivo pregledajte sa Vašim pacijentom kod prvog propisivanja i redovno prilikom svake kontrolne posete. Cilj je edukacija pacijenata o znakovima i simptomima potencijalnih bezbednosnih događaja, kao i upoznavanje pacijenata sa potrebom redovnog testiranja, pažljivog praćenja simptoma i traženja hitne medicinske pomoći u slučaju pojave simptoma.

LEMTRADA[®]
(alemtuzumab)

Vodič za pacijente

Važne bezbednosne informacije za pacijente koji započinju terapiju lekom LEMTRADA[®]

Pažljivo pregledajte ovaj Vodič zajedno sa Vašim lekarom prilikom prvog propisivanja leka LEMTRADA[®] i redovno prilikom svake kontrolne posete.

* Ovaj lek je pod striktnom kontrolom. Treba se upoznavati sa svim informacijama o ovom bezbednosnom informacionom listu. Više informacija o propisivanju ovog leka možete naći na našem sajtu.

Verzija 3, jun 2022.

ITP, poramećaj krvarenja

Iza trombocita u krvi. ITP je česta i teška. Trombociti su neophodni za P može uzrokovati teško krvarenje, leći, ali i takođe se ne leći, može doći i smrt.

Prati promenu u broju trombocita i Drog toga ce lekar da uradi analize li, a zatim jednom mesečno tokom isa terapije.

da nastane i može da se pojavi u o da budete upoznati sa znakovima

ili šljobaste tačke na koži

ustavlja tače nego obično je nego obično

nosu ili kom treba duže vremena

e modrica i osipa uzrokovanih ITP-

Šta ako se kod mene razvije ITP?

Najbolje je prepoznati i lečiti ITP što je ranije moguće. Zbog toga je veoma važno da nastavite da obavljate mesečne analize krvi, kojima se mogu otkriti problemi i pre pojave simptoma. Takođe, važno je da Vi, članovi Vaše porodice i/ili negovatelji obratite pažnju na pojavu bilo kog znaka i simptoma opisanih u ovom Vodiču. Odlaganje terapije ITP-a povećava mogućnost razvoja ozbiljnih problema.

Ako primetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma, odmah obavestite Vašeg lekara i prijavite simptome. Ako Vaš lekar nije dostupan, morate odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć i pokazati im Vašu LEMTRADA Karticu za pacijente.

Ako se otkrije rano, ITP obično može da se leči. Ako se kod Vas razvije ITP, Vi i Vaš lekar ćete odlučiti koja je terapija najbolja za Vas.

Slika 2 – Primeri modrica i osipa uzrokovanih ITP-om



Primer osipa sa žigom ili pucavostima uzrokovanim modricama

Primer modrica sa modricama uzrokovanim krvarenjem usled osipa

Primer modrica uzrokovanih krvarenjem usled osipa

Osip na ruku? Modrica se mogu pojaviti bilo gde na Vašem telu, ne samo na Vašem rukama.

Osip na telu? Modrica se mogu pojaviti bilo gde na Vašem telu, ne samo na Vašem nogama.

Osip na telu? Modrica se mogu pojaviti bilo gde na Vašem telu, ne samo na Vašem nogama.

Napomena: Ove slike su samo vodič kako bi se pokazali primeri modrica ili peticija. Pacijenti mogu imati manje teške oslike modrica ili peticija od prikazanih na slikama, ali da ipak imaju ITP.

Verzija 3, jun 2022.

Imajte na umu da ovaj Vodič ne pokriva sve identifikovane bezbednosne događaje povezane sa primenom leka LEMTRADA i ne može da zameni Sažetak karakteristika leka (SmPC).

- **Kartica sa upozorenjima za pacijenta:** služi za informisanje svih zdravstvenih radnika koji učestvuju u lečenju pacijenata koji primaju lek LEMTRADA. Pacijenti (ili negovatelji, kada je to neophodno) treba uvek da nose sa sobom ovu karticu i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku koji učestvuje u lečenju.



Informacije o terapiji lekom LEMTRADA

Terapiju lekom LEMTRADA sme započeti i nadgledati samo neurolog koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa MS i sprovoditi u bolnici sa dostupnom jedinicom intenzivne nege.

Moraju biti dostupni specijalisti i oprema potrebni za pravovremeno postavljanje dijagnoze i lečenje neželjenih reakcija, pre svega ishemije miokarda i infarkta miokarda, disekcije cervikocefaličnih arterija, hemoragijskog moždanog udara, autoimunskih stanja i infekcija. Takođe moraju biti dostupni i resursi za lečenje sindroma otpuštanja citokina, reakcija preosetljivosti i/ili anafilaktičkih reakcija.

Kako bi se smanjili mogući rizici i neželjena dejstva leka LEMTRADA, lekari koji propisuju lek i pacijenti moraju se pridržavati perioda praćenja od najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije leka LEMTRADA. Važno je da pacijenti razumeju da moraju nastaviti sa praćenjem, iako se osećaju dobro i njihova bolest MS je dobro kontrolisana.

Stvaranje partnerstva između Vas, Vašeg pacijenta i zdravstvenog tima koji učestvuje u lečenju MS, zajedno sa pažljivim pregledom načina korišćenja edukativnog materijala za pacijente, pomoći će Vašem pacijentu:

- da se pridržava periodičnih analiza
- da prepozna i na vreme prijavi simptome
- da dobije blagovremeno i odgovarajuće lečenje, ukoliko je potrebno

Detaljni zahtevi za praćenje pacijenata opisani su u delu "Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA".

Kako biste bolje razumeli terapiju i dužinu potrebnog praćenja pacijenata, molimo pogledajte Sliku 1.

Slika 1 – Pregled načina primene leka LEMTRADA



*NAPOMENA: Praćenje pacijenata tokom 6 godina nakon prve infuzije (ciklus 1) pokazalo je da većini pacijenata nije potrebno dodatno lečenje nakon početna 2 ciklusa lečenja.

Koji su glavni rizici povezani sa primenom leka LEMTRADA?

1. Ozbiljne infekcije (kod ≥ 1 od 10 pacijenata)

Primena leka LEMTRADA povezana je sa rizikom od ozbiljnih infekcija koje se mogu javiti nedeljama, ali i godinama nakon terapije. Kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih infekcija, važno je:

- odložiti početak primene leka LEMTRADA kod pacijenata sa aktivnom infekcijom, sve do potpunog izlečenja
- sprovesti *screening* pacijenata na HIV, hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV), i proceniti rizik od aktivne i neaktivne ("latentne") tuberkuloze u skladu sa lokalnim smernicama
- sprovesti *screening* pacijentkinja na HPV i ponavljati ga jednom godišnje. Razmotriti vakcinaciju pre početka terapije
- završiti program vakcinacije najmanje 6 nedelja pre početka terapije. Sposobnost organizma da generiše imunski odgovor na bilo koju vakcinu nakon terapije lekom LEMTRADA nije ispitivana
- pre početka terapije razmotriti procenu antitela na citomegalovirus (CMV) serološkim metodama u skladu sa lokalnim smernicama
- preporučiti dijetu za prevenciju listerioze 2 nedelje pre, tokom i najmanje 1 mesec nakon infuzije. Kako bi se smanjio rizik od infekcije, pacijenti koji su na terapiji lekom LEMTRADA treba da izbegavaju unos termički neobrađenog ili nedovoljno obrađenog mesa, mekih sireva i nepasterizovanih mlečnih proizvoda 2 nedelje pre, tokom i najmanje 1 mesec nakon infuzije
- uvesti profilaksu lekom protiv herpesa prvog dana terapije lekom LEMTRADA i primenjivati je najmanje mesec dana nakon svakog ciklusa terapije
- izbegavati istovremenu terapiju drugim lekovima sa imunomodulatornim dejstvom

2. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Retki slučajevi PML (uključujući i one sa fatalnim ishodom), prijavljeni su kod pacijenata sa MS nakon terapije alemtuzumabom. Kod pacijenata koji su bili na terapiji alemtuzumabom treba pratiti pojavu bilo kakvih znakova koji mogu da upućuju na PML. Faktori rizika koji su od posebne važnosti uključuju

prethodnu primenu imunosupresivne terapije, posebno druge terapije MS sa poznatim rizikom od uzrokovanja PML.

Pre započinjanja i ponovnog uvođenja terapije alemtuzumabom, treba uraditi snimak magnetne rezonance i izvršiti procenu prisustva znakova koji upućuju na PML. Dalju procenu, uključujući testiranje cerebrospinalne tečnosti na DNK JC virusa i ponovnu neurološku procenu, treba izvršiti ukoliko je potrebno.

Pacijenta treba savetovati da zatraži hitnu medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog nastupa progresivne slabosti ili nespretnosti ekstremiteta, poremećaja vida, otežanog govora ili promena u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji, koje dovode do konfuzije i promene ličnosti. Lekar koji vodi terapiju treba da bude posebno oprezan u slučaju simptoma koji ukazuju na PML, a koje pacijent možda ne primećuje (npr. kognitivni, neurološki ili psihijatrijski simptomi).

3. Ozbiljne neželjene reakcije vremenski povezane sa primenom infuzije leka LEMTRADA

Tokom perioda postmarketinškog praćenja, prijavljene su retke, ozbiljne i ponekad fatalne neželjene reakcije vremenski povezane sa primenom leka. U većini slučajeva, do pojave neželjenih reakcija je dolazilo u okviru 1-3 dana nakon primene infuzije leka LEMTRADA. Reakcije su se javljale nakon primene bilo koje doze, takođe i nakon drugog ciklusa terapije. Neželjeni događaji su uključivali sledeće:

- ishemijska miokarda i/ili infarkt miokarda (nepoznata učestalost)
- plućna alveolarna hemoragija (nepoznata učestalost)
- hemoragijski moždani udar (nepoznata učestalost)
- disekcija cervikocefaličnih arterija (nepoznata učestalost)
- trombocitopenija (kod < 1 od 10 pacijenata)

Pacijente koji razviju abnormalne vrednosti vitalnih funkcija, uključujući srčanu frekvencu i krvni pritisak, ili prijave iznenadni nastup simptoma karakterističnih za navedena stanja treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć. Za važne informacije o načinu primene infuzije videti deo *“Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA”*.

4. Odložena autoimunska neželjena dejstva

Primena leka LEMTRADA povezana je sa rizikom od autoimunskih stanja, koja se mogu javiti odloženo, mesecima ili godinama nakon primene infuzije, uključujući:

- Poremećaje tiroidne žlezde (mogu se javiti kod ≥ 1 od 10 pacijenata)
- Imunsku trombocitopenijsku purpuru (ITP) (može se javiti kod < 1 od 10 pacijenata)
- Nefropatije, uključujući anti-GBM bolest (mogu se javiti kod < 1 od 100 pacijenata)
- Autoimunski hepatitis (nepoznata učestalost)
- Hemofagocitnu limfohistiocitozu (HLH) (može se javiti kod < 1 od 1000 pacijenata)
- Stečenu hemofiliju tip A (može se javiti kod < 1 od 100 pacijenata)
- Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) (može se javiti kod < 1 od 1000 pacijenata)
- *Still*-ova bolest kod odraslih (AOSD) (nepoznata učestalost)
- Autoimunski encefalitis (može da se javi kod < 1 od 100 pacijenata)

Navedena stanja mogu biti ozbiljna i dovesti do morbiditeta i/ili mortaliteta, pri čemu je incidenca najveća između 18-36 meseci nakon terapije, a u nekim slučajevima mogu se javiti nakon perioda praćenja od 48 meseci. Praćenje i rano otkrivanje mogu poboljšati ishode kod pacijenata koji iskuse ova stanja.

Važno je pažljivo pratiti laboratorijske vrednosti i obratiti pažnju na znakove i simptome. Pažljivo pregledajte sledeće delove kako biste bolje razumeli ove rizike. Za važne informacije o smanjenju rizika primene leka LEMTRADA videti deo "*Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA*".

Poremećaji tiroidne žlezde (mogu se javiti kod ≥ 1 od 10 pacijenata)

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su autoimunski poremećaji tiroidne žlezde, uključujući hipertiroidizam i hipotiroidizam. Poremećaji tiroidne žlezde bili su veoma česti u kliničkim ispitivanjima i većina je po težini bila blaga do umerena. U nekim slučajevima su bili prolazni i nisu zahtevali lečenje. Većina događaja povezanih sa tiroidnom žlezdom bila je lečena lekovima, međutim, kod nekih pacijenata bila je neophodna hirurška intervencija.

Važno je informisati pacijenta da će, zavisno od stanja tiroidne žlezde, možda biti potrebna doživotna terapija.

- Testove funkcije tiroidne žlezde, poput određivanja nivoa tireostimulirajućeg hormona (TSH), treba uraditi pre početka terapije, a zatim jednom u 3 meseca tokom 48 meseci nakon poslednje infuzije. Nakon ovog vremenskog perioda, testiranje treba raditi na osnovu kliničkih nalaza koji ukazuju na poremećaj funkcije tiroidne žlezde ili u slučaju trudnoće.
- Dodatno, treba obratiti pažnju na znakove i simptome poremećaja tiroidne žlezde.
- Bolest tiroidne žlezde predstavlja poseban rizik kod žena koje zatrudne. Ukoliko se bolest tiroidne žlezde ne leči, može da šteti nerođenoj bebi i novorođenčetu. Nelečeni hipotiroidizam tokom trudnoće povećava rizik od pobačaja i oštećenja fetusa, kao što je mentalna retardacija ili patuljast rast. Poseban oprez treba preduzeti kod trudnica sa *Basedow*-ljevom bolesti (takođe poznata kao *Graves*-ova bolest), budući da se majčina antitela na TSH receptor mogu preneti na fetus u razvoju i mogu uzrokovati prolaznu *Basedow*-ljevu bolest kod novorođenčeta.

Imunska trombocitopenijska purpura ITP (može se javiti kod < 1 u 10 pacijenata)

Imunska trombocitopenijska purpura (ITP) je autoimunski poremećaj koji se obično povezuje sa antitelima na trombocite. Videti Sliku 2 za primere ITP. Simptomi ITP-a mogu uključivati (ali se ne ograničavaju na) sklonost ka lakšem nastanku modrica, lagano krvarenje, menstrualno krvarenje koje je obilnije nego inače ili neredovno.

Ovi klinički znakovi ITP-a mogu ili ne moraju biti vidljivi pre nego što se razvije ozbiljno krvarenje. Takođe, nije neuobičajena pojava znakova i simptoma ITP nedugo nakon normalizacije broja trombocita.

ITP može biti ozbiljno stanje koje dovodi do morbiditeta i mortaliteta, i može se javiti nekoliko godina nakon terapije. U kliničkim ispitivanjima, pacijenti sa ITP-om bili su dijagnostikovani i lečeni pravovremeno, a u većini slučajeva odgovorili su na terapiju lekom prve linije. Važno je pratiti sve pacijente na moguću pojavu ITP-a na sledeći način:

- uraditi kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom pre početka terapije, a zatim jednom mesečno tokom 48 meseci nakon poslednje infuzije
- proveriti prisustvo kliničkih simptoma ITP-a kod pacijenta
- savetovati pacijenta o važnosti obavljanja mesečnih laboratorijskih analiza krvi i upozoriti ga na potrebu da se praćenje nastavi 48 meseci nakon poslednje infuzije
- edukovati pacijente kako da prepoznaju simptome povezane sa ITP-om i naglasiti koliko je važno da dobro obrate pažnju na njihovu pojavu
- ako se sumnja na ITP, odmah započeti odgovarajuće lečenje i bez odlaganja uputiti pacijenta hematologu. Obilno ili teško krvarenje opasno je po život i zahteva hitno lečenje

Nije poznat potencijalni rizik povezan sa ponovnom primenom leka LEMTRADA nakon pojave ITP-a.

Slika 2 – Primeri ITP



Primer ruku sa blagim ili preterano izraženim stvaranjem modrica.

Mesto

Može se javiti bilo gde na telu pacijenta, ne samo na rukama.



Primer noge sa petehijama i purpustom.

Petehije su male, raspršene, tačkaste mrljice ispod kože koje mogu biti crvene, ružičaste ili ljubičaste boje.

Mesto

Može se javiti bilo gde na telu pacijenta.



Primer purpura ispod jezika.

Mesto

Petehije i purpura se takođe mogu javiti na bilo kojoj sluzokoži, uključujući bilo gde u ustima (ispod jezika, na nepcu, unutrašnjoj strani obraza, jeziku, desnim).

Napomena: Ove slike su samo vodič kako bi se pokazali primeri modrica ili petehija. Pacijenti mogu imati manje teške oblike modrica ili petehija od prikazanih na slikama, ali da ipak imaju ITP.

Nefropatije, uključujući anti-GBM bolest (mogu se javiti kod <1 u 100 pacijenata)

Nefropatije, uključujući bolest sa antitelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM bolest), retko su prijavljivane u kliničkim ispitivanjima nakon završetka terapije lekom LEMTRADA kod pacijenata sa MS, i uopšteno su se javljale u okviru 39 meseci nakon poslednje primene leka LEMTRADA.

Kliničke manifestacije nefropatija mogu uključivati povišen nivo kreatinina u serumu, hematuriju i/ili proteinuriju. Iako nije zabeležena u kliničkim ispitivanjima, uz anti-GBM bolest može se javiti alveolarna hemoragija koja se manifestuje u obliku hemoptizije (sindrom *Goodpasture*).

Budući da pacijenti ne moraju imati simptome, važno je periodično obavljati laboratorijske analize tokom najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije:

- Nivo kreatinina u serumu treba odrediti pre početka terapije, a zatim jednom mesečno.
- Mikroskopsku analizu urina treba uraditi pre početka terapije, a zatim jednom mesečno. Kod žena koje imaju menstruaciju treba voditi računa o trenutku analize urina kako bi se izbegli lažno pozitivni nalazi. Nakon 48 meseci, analize treba sprovoditi u skladu sa kliničkim nalazima koji upućuju na nefropatije.
- Ako se primete klinički značajne promene nivoa kreatinina u serumu u odnosu na početne vrednosti, nerazjašnjena hematurija i/ili proteinurija, mora se sprovesti dalja procena na nefropatije, uključujući upućivanje pacijenata nefrologu. Rano otkrivanje i lečenje nefropatija može smanjiti rizik od loših ishoda.

Ako se ne leči, anti-GBM bolest može biti opasna po život i zbog toga zahteva hitno lečenje. Bez pravovremenog lečenja, kod pacijenata brzo može doći do poremećaja rada bubrega koji zahteva dijalizu i/ili transplantaciju, a može dovesti i do smrtnog ishoda.

Autoimunski hepatitis (nepoznata učestalost)

U postmarketinškom periodu, kod pacijenata lečenih lekom LEMTRADA retko je prijavljivan autoimunski hepatitis koji dovodi do klinički značajnog oštećenja jetre, uključujući smrtne slučajeve.

Pacijente treba informisati o simptomima povezanim sa oštećenjem jetre. Ako pacijent razvije kliničke znakove ili simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, npr. uvećanje jetre, paukoliki angiomi, ascites, neobjašnjivu mučninu, povraćanje, abdominalni bol i/ili otok, bol u zglobovima, umor, anoreksiju, žuticu i/ili taman urin, treba razmotriti diferencijalnu dijagnozu autoimunskog hepatitisa.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (može se javiti kod <1 od 1000 pacijenata)

Ovaj težak sistemski inflamatorni sindrom retko je prijavljivan kod pacijenata lečenih lekom LEMTRADA u postmarketinškom periodu i povezan je sa visokom stopom mortaliteta, ako se ne prepozna rano i ne leči.

Znakovi i simptomi karakteristični za HLH uključuju: dugotrajnu groznicu sa visokom telesnom temperaturom, osip, hepatosplenomegaliju, pancitopeniju i limfadenopatiju. Pacijente treba informisati o ovim potencijalnim simptomima HLH. Pacijente koji razviju rane manifestacije patogene imunske aktivacije potrebno je odmah pregledati i razmotriti dijagnozu HLH-a. U slučaju sumnje da su razvili HLH, razmotriti upućivanje pacijenata na procenu lekaru specijalisti.

Stečena hemofilija tip A (može se javiti kod < 1 od 100 pacijenata)

Slučajevi stečene hemofilije tip A prijavljivani su tokom kliničkih ispitivanja, ali i tokom perioda postmarketinškog praćenja.

Pacijenti treba da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma neobjašnjivog i obilnog krvarenja iz posekotina ili povreda, nakon operacije ili stomatoloških intervencija, velikog broja velikih ili dubokih modrica, neobičnog krvarenja nakon vakcinacije, bola ili otoka zglobova, hematurije ili krvi u stolici. Potrebno je uraditi testove koagulacije, uključujući aPTT, kod svih pacijenata koji imaju navedene simptome. U slučaju produženog aPTT-a, pacijenta treba uputiti hematologu.

Trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) (može se javiti kod < 1 od 1000 pacijenata)

Tokom perioda postmarketinškog praćenja, kod pacijenata koji su na terapiji lekom LEMTRADA prijavljeni su slučajevi TTP-a koji može biti smrtonosan. TTP je ozbiljno stanje koje zahteva hitnu procenu i lečenje pacijenta. TTP se može karakterisati trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, neurološkim posledicama, groznicom i oštećenjem bubrega. TTP je stanje koje je povezano sa visokim stopama morbiditeta i mortaliteta ukoliko se na vreme ne prepozna i ne leči.

***Still*-ova bolest kod odraslih (AOSD) (nepoznata učestalost)**

Tokom perioda postmarketinškog praćenja, kod pacijenata lečenih lekom LEMTRADA prijavljeni su slučajevi *Still*-ove bolesti kod odraslih (AOSD). AOSD je retko inflamatorno stanje koje zahteva hitnu procenu i lečenje.

Pacijenti sa AOSD mogu imati kombinaciju sledećih znakova i simptoma: groznica, artritis, osip i leukocitoza u odsustvu infekcija, malignih bolesti i drugih reumatskih stanja. Treba razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije lekom LEMTRADA u slučaju da se ne može utvrditi druga etiologija znakova ili simptoma.

Autoimunski encefalitis (može se javiti kod < 1 od 100 pacijenata)

Prijavljeni su slučajevi autoimunskog encefalitisa kod pacijenata lečenih lekom LEMTRADA.

Autoimunski encefalitis karakteriše subakutni početak (sa brzim napredovanjem tokom narednih meseci), poremećaj pamćenja, izmenjen mentalni status ili psihijatrijski simptomi, uglavnom u kombinaciji sa novim fokalnim neurološkim nalazima i napadima. Pacijenti sa sumnjom na autoimunski encefalitis treba da urade snimak mozga magnetnom rezonancom (MRI), EEG, lumbalnu punkciju i serološko testiranje na odgovarajuće biomarkere (npr. neuralna autoantitela) da bi se potvrdila dijagnoza i isključile alternativne etiologije.

Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA

Tabela 1 – Pregled preporuka za premedikaciju u cilju smanjenja rizika od neželjenih dejstava

	Pre infuzije
Premedikacija	<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroidi se moraju primeniti neposredno pre terapije tokom prvih 3 dana svakog ciklusa terapije (1000 mg metilprednizolona ili ekvivalenta) • Razmotriti i premedikaciju antihistaminicima i/ili antipireticima • Oralnu profilaksu infekcije herpesom treba primeniti kod svih pacijenata od prvog dana svakog ciklusa terapije i nastaviti još minimum 1 mesec nakon završetka terapije lekom LEMTRADA (200 mg aciklovira, dva puta dnevno ili ekvivalenta)

Tabela 2 – Pregled preporuka za praćenje pre, tokom i nakon infuzije

	Pre infuzije	U toku infuzije	Nakon infuzije
EKG, vitalne funkcije uključujući srčanu frekvencu i krvni pritisak	<ul style="list-style-type: none"> • Uraditi inicijalnu proveru vitalnih funkcija, uključujući srčanu frekvencu i KP • Uraditi inicijalni EKG 	<ul style="list-style-type: none"> • Redovno pratiti srčanu frekvencu, KP kao i celokupni klinički status pacijenta najmanje jednom u sat vremena • Prekinuti infuziju u slučaju pojave kliničkih znakova i/ili simptoma koji ukazuju na razvoj ozbiljnog neželjenog događaja 	
Broj trombocita	<ul style="list-style-type: none"> • Odrediti inicijalni broj trombocita 		<ul style="list-style-type: none"> • Odrediti broj trombocita neposredno nakon infuzije primenjene 3. i 5. dana prvog ciklusa terapije i 3. dana svakog narednog ciklusa

Praćenje			<ul style="list-style-type: none"> • Nadgledati pacijenta najmanje 2 sata – pacijente koji ispoljavaju kliničke simptome ozbiljnih neželjenih događaja treba pažljivo pratiti do potpunog povlačenja simptoma
----------	--	--	--

KP=krvni pritisak; EKG=elektrokardiogram

Tabela 3 – Pregled minimizacije rizika od odloženih autoimunskih neželjenih dejstava

	Pre infuzije	Nakon infuzije (jednom mesečno) tokom najmanje 48 meseci	Nakon infuzije (jednom u 3 meseca) tokom najmanje 48 meseci
Praćenje	<ul style="list-style-type: none"> • Testovi funkcije tiroidne žlezde, uključujući određivanje nivoa TSH • Kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom • Kreatinin u serumu • Mikroskopska analiza urina • Transaminaze u serumu 	<ul style="list-style-type: none"> • Kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvnom slikom • Kreatinin u serumu • Mikroskopska analiza urina • Transaminaze u serumu 	<ul style="list-style-type: none"> • Testovi funkcije tiroidne žlezde, uključujući određivanje nivoa TSH

TSH=Tireostimilirajući hormon

Važno je da zajedno sa Vašim pacijentima isplanirate i sprovedite njihovo periodično praćenje – procenu rezultata laboratorijskih testova i obratite posebnu pažnju na pojavu simptoma neželjenih događaja.

Izuzetno je važno postarati se da pacijent razume da mora da obavlja periodične analize tokom najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije leka LEMTRADA, čak i ako nema simptome i njegova bolest MS je dobro kontrolisana.

- Zajedno sa pacijentom pročitajte Vodič za pacijente na terapiji lekom LEMTRADA i Uputstvo za lek kod prvog propisivanja i redovno kod kontrolnih pregleda. Pre započinjanja terapije, pacijenti moraju biti upoznati sa rizicima i koristima terapije. Podsetite pacijenta da dobro obrati pažnju na pojavu simptoma povezanih sa autoimunskim stanjima, čak i nakon perioda praćenja od 48 meseci, i da odmah potraži lekarsku pomoć ukoliko ima bilo kakvih nedoumica.
- Objasnite pacijentu da sa sobom uvek mora da nosi Karticu sa upozorenjima za pacijenta. Pacijenti moraju da pokažu Karticu sa upozorenjima svim zdravstvenim radnicima koji učestvuju u njihovom lečenju iz bilo kog razloga, posebno u hitnim slučajevima.
- Podsetite pacijenta na važnost prijavljivanja neželjenih događaja.

Izloženost leku LEMTRADA tokom trudnoće

Iako su dostupni ograničeni podaci o primeni leka LEMTRADA kod trudnica, postoji mogućnost da lek LEMTRADA prođe placentu i da predstavlja rizik za fetus. Stoga, lek LEMTRADA treba primenjivati u trudnoći samo kada se proceni da potencijalna korist može da opravda rizik za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontraceptivnu zaštitu tokom terapije, kao i 4 meseca nakon svakog ciklusa terapije lekom LEMTRADA.

Takođe, moguće je da lek LEMTRADA prođe u majčino mleko. Stoga se dojenje ne preporučuje tokom terapije, kao i najmanje 4 meseca nakon završetka ciklusa terapije. Međutim, koristi imuniteta stečenog kroz majčino mleko mogu da nadvladaju rizike potencijalne izloženosti novorođenčeta leku LEMTRADA.

Često postavljana pitanja

U odnosu na opštu populaciju, pacijenti na terapiji lekom LEMTRADA su pod većim rizikom od razvoja neželjenih događaja opisanih u ovom Vodiču. Pre propisivanja leka LEMTRADA, razmotrite korake koji su potrebni za minimizaciju rizika povezanih sa razvojem ovih neželjenih događaja.

Kontraindikacije

Šta ako pacijent ima infekciju kada želim da započnem terapiju lekom LEMTRADA?

Potrebno je odložiti početak primene leka LEMTRADA kod pacijenata sa teškim oblikom aktivne infekcije sve do potpunog izlečenja. Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) je kontraindikacija za primenu leka LEMTRADA.

Koje su kontraindikacije za primenu leka LEMTRADA?

Lek LEMTRADA ne smete primenjivati u slučaju:

- preosetljivosti na alemtuzumab ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 Sažetka karakteristika leka
- infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- teškog oblika aktivne infekcije sve do potpunog izlečenja
- nekontrolisane hipertenzije
- disekcije cervikocefaličnih arterija u istoriji bolesti
- moždanog udara u istoriji bolesti
- angine pektoris ili infarkta miokarda u istoriji bolesti
- koagulopatije, primene antitrombocitnih lekova ili antikoagulanasa
- istovremenog prisustva druge autoimunske bolesti (pored multiple skleroze)

Terapija

Kako se primenjuje lek LEMTRADA i koliko dugo traje infuzija?

Na početku terapije lek LEMTRADA se primenjuje intravenskom infuzijom u dva ciklusa. U prvom ciklusu terapije primenjuje se jedna infuzija dnevno tokom 5 uzastopnih dana. Drugi ciklus terapije primenjuje se 12 meseci kasnije, a sastoji se od jedne infuzije dnevno tokom 3 uzastopna dana. Kada se aktivnost MS dokaže na osnovu kliničkih ili radioloških kriterijuma, može se razmotriti dodatni treći, i po potrebi četvrti ciklus terapije, koji se sastoji od jedne infuzije dnevno tokom 3 uzastopna dana i primenjuje se najmanje 12 meseci nakon prethodnog ciklusa terapije.

Ako se pojavi neželjeno dejstvo vremenski povezano sa infuzijom, započeti odgovarajuće simptomatsko lečenje po potrebi. Ako pacijent ne podnosi dobro infuziju, trajanje infuzije se može produžiti. U slučaju pojave ozbiljnih reakcija, terapiju treba odmah prekinuti.

Pre ponovnog uvođenja terapije, izvršiti medicinsku procenu pacijenta na osnovu profila neželjenih događaja leka LEMTRADA. Ukoliko smatrate da kod pacijenta postoji rizik od razvoja ozbiljnog kliničkog ishoda u budućnosti, razmotrite trajni prekid primene infuzije leka LEMTRADA (za više informacija videti deo „Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA“).

Za razliku od reakcija povezanih sa infuzijom, anafilaktičke reakcije prijavljivane su veoma retko. Ipak, sredstva za lečenje anafilakse ili ozbiljnih reakcija treba da budu na raspolaganju.

Lekari moraju da budu upoznati sa potencijalnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim faktorima rizika i plućnim bolestima pacijenta, kao i istovremeno primenjivanim lekovima, kako bi mogli pravovremeno da ublaže reakcije povezane sa infuzijom.

Da li postoje neke profilaktičke mere koje treba preduzeti?

Pacijentima treba dati premedikaciju kortikosteroidima (1000 mg metilprednizolona ili ekvivalenta) neposredno pre primene leka LEMTRADA, tokom prvih 3 dana svakog ciklusa terapije. Osim toga, može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima pre primene leka LEMTRADA.

Oralnu profilaksu infekcije herpesom treba primenjivati kod svih pacijenata tokom i najmanje mesec dana po završetku terapije. U kliničkim ispitivanjima pacijenti su primali 200 mg aciklovira (ili ekvivalenta) dva puta dnevno.

Praćenje neželjenih dejstava

Koje laboratorijske analize treba uraditi pre početka terapije lekom LEMTRADA?

Treba uraditi sledeće analize:

- kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom
- nivo transaminaza u serumu
- nivo kreatinina u serumu
- mikroskopsku analizu urina
- testove funkcije tiroidne žlezde, poput nivoa TSH

Da li da nastavim sa sprovođenjem laboratorijskih analiza tokom i nakon terapije lekom LEMTRADA? I koliko dugo?

Da. Laboratorijske analize se prvi put rade pre započinjanja terapije (inicijalne analize) i treba ih sprovesti tokom najmanje 48 meseci nakon primene poslednje infuzije. Za detaljne informacije o tome koje analize treba uraditi, kada i koliko dugo, videti u delu Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA.

Koliko dugo treba nadgledati pacijente nakon primene infuzije leka LEMTRADA?

Pacijente treba nadgledati najmanje 2 sata nakon infuzije. Pacijente koji imaju kliničke simptome ozbiljnih neželjenih događaja treba pažljivo pratiti do potpunog povlačenja simptoma i po potrebi produžiti hospitalizaciju.

Kada treba uraditi analizu broja trombocita?

Inicijalan broj trombocita treba odrediti pre početka infuzije. Broj trombocita takođe treba odrediti neposredno nakon infuzije primenjene 3. i 5. dana prvog ciklusa terapije i 3. dana svakog narednog ciklusa terapije.

Lečenje neželjenih dejstava

Koji su znakovi i simptomi ozbiljnih neželjenih dejstava vremenski povezanih sa infuzijom?

Pacijente kod kojih se razviju abnormalne vrednosti vitalnih funkcija, uključujući krvni pritisak, ili koji prijave iznenadni bol u grudima, bol u vratu, oduzetost lica, otežano disanje, tešku dispneju, jaku glavobolju, slabost jedne strane tela, otežan govor, iskašljavanje krvi ili pojavu modrica, potrebno je odmah proceniti. Pacijente treba savetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se javi bilo koji od navedenih simptoma.

Kako kod pacijenata pratiti pojavu ozbiljnih neželjenih dejstava vremenski povezanih sa infuzijom?

Kod pacijenata je važno pratiti pojavu ishemije miokarda i infarkta miokarda, plućnog alveolarnog krvarenja, hemoragijskog moždanog udara, disekcije cervikocefaličnih arterija ili trombocitopenije. Savetuje se praćenje vitalnih funkcija, uključujući krvni pritisak i srčanu frekvencu, pre početka lečenja i redovno nakon toga. Preporučuje se određivanje broja trombocita 3. i 5. dana prvog ciklusa terapije i 3. dana svakog sledećeg ciklusa. Za više detalja, videti u delu Preporuke za praćenje pacijenata na terapiji lekom LEMTRADA.

Koji su znakovi i simptomi imunske trombocitopenijske purpore (ITP)?

Simptomi ITP-a mogu da uključuju (ali nisu ograničeni na) sklonost ka lakšem nastanku modrica, petehije, spontano krvarenje iz sluzokoža (epistaksa, hemoptizija), obilno ili neredovno menstrualno krvarenje. Ovi klinički znakovi ITP-a mogu biti vidljivi i pre razvoja teškog krvarenja. Nizak broj trombocita ili klinički značajne promene u odnosu na početnu vrednost, takođe su znaci ITP-a. Za više detalja videti na Slici 2.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na ITP?

Važno je kod svih pacijenata pratiti moguću pojavu znakova i simptoma ITP-a, kako bi se pravovremeno postavila dijagnoza i započelo lečenje. Zbog toga, treba uraditi kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom pre početka terapije, a zatim svakog meseca tokom najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije.

Ako se sumnja na ITP, treba odmah uraditi kompletnu krvnu sliku (odrediti broj trombocita u krvi). Ako se ITP potvrdi, treba odmah započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju, uključujući trenutno upućivanje pacijenta hematologu. Obilno ili produženo krvarenje opasno je po život i zahteva hitno lečenje.

Koji simptomi mogu biti povezani sa nefropatijom, kao što je bolest sa antitelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM bolest)?

Manifestacije nefropatije mogu uključivati povišene nivoe kreatinina u serumu, hematuriju i/ili proteinuriju. Iako nije zabeleženo u kliničkim ispitivanjima, uz anti-GBM bolesti može se javiti alveolarno krvarenje u obliku hemoptizije. Budući da pacijenti ne moraju imati simptome, važno je sprovesti periodične laboratorijske analize (određivanje nivoa kreatinina u serumu i mikroskopsku analizu urina).

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na nefropatiju?

Kliničke značajne promene nivoa kreatinina u serumu u odnosu na početnu vrednost, nerazjašnjena hematurija i/ili proteinurija zahtevaju dalju procenu nefropatije, uključujući trenutno upućivanje pacijenta lekaru specijalisti. Rano otkrivanje i lečenje nefropatije može smanjiti rizik od loših ishoda.

Koji su znakovi i simptomi autoimunskog hepatitisa?

Simptomi autoimunskog hepatitisa mogu da uključuju povećan nivo enzima jetre, kao i simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre (npr. neobjašnjiva mučnina, povraćanje, abdominalni bol, umor, anoreksija, gubitak apetita, žuta prebojenost kože ili očiju i/ili taman urin).

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na autoimunski hepatitis?

Nivo transaminaza u serumu treba redovno kontrolisati. U slučaju potvrde oštećenja jetre, potrebno je što pre započeti sa odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući trenutno upućivanje pacijenta lekaru specijalisti. Rano otkrivanje i terapija oštećenja jetre, uključujući autoimunski hepatitis, može smanjiti rizik od loših ishoda.

Koji su znakovi i simptomi hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH)?

Neki od znakova i simptoma karakterističnih za HLH su: dugotrajna groznica sa visokom telesnom temperaturom, osip, hepatosplenomegalija, pancitopenija i limfadenopatija.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na HLH?

Potrebno je sprovesti redovno laboratorijsko praćenje i, u slučaju razvoja ranih manifestacija patološke imunske aktivacije, pacijente odmah proceniti i razmotriti dijagnozu HLH.

Koji su znakovi i simptomi stečene hemofilije tip A?

Pacijenti treba da zatraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma neobjašnjivog i obimnog krvarenja iz posekotina ili povreda, nakon operacija ili stomatoloških intervencija, velikog broja velikih ili dubokih modrica, neobičnog krvarenja nakon vakcinacije, bola ili otoka u zglobovima, hematurije ili krvi u stolici.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na stečenu hemofiliju tip A?

Potrebno je redovno pratiti kompletnu krvnu sliku i raditi testove koagulacije, uključujući aPTT, kod svih pacijenata sa simptomima koji ukazuju na stečenu hemofiliju tip A. U slučaju produženja aPTT pacijenta treba uputiti hematologu.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na trombotičku trombocitopenijsku purpuru (TTP)?

Važno je kod svih pacijenata pratiti moguću pojavu znakova i simptoma TTP-e, kako bi se pravovremeno postavila dijagnoza i započelo lečenje. Zbog toga, treba uraditi kompletnu krvnu sliku pre početka terapije, a zatim svakog meseca tokom najmanje 48 meseci nakon poslednje infuzije.

Ukoliko se sumnja na TTP, treba odmah uraditi kompletnu krvnu sliku (odrediti broj trombocita u krvi). Ako se TTP potvrdi, treba odmah započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju, uključujući hitno upućivanje pacijenta hematologu. TTP je stanje opasno po život i zahteva hitno lečenje.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na AOSD?

AOSD je retko inflamatorno stanje koje zahteva hitnu procenu i lečenje. Razmotrite privremeni ili trajni prekid terapije lekom LEMTRADA ukoliko ne može da se utvrdi druga etiologija za znakove ili simptome AOSD.

Kako lečiti pacijenta kod koga se sumnja na autoimunski encefalitis?

Pacijenti sa sumnjom na autoimunski encefalitis treba da urade snimak mozga magnetnom rezonancom (MRI), EEG, lumbalnu punkciju i serološko testiranje na odgovarajuće biomarkere (npr. neuralna autoantitela) kako bi se potvrdila dijagnoza i isključila alternativna etiologija.

Savetovanje o trudnoći, kontracepciji i dojenju

Da li pacijentkinje moraju da koriste kontracepciju?

Poluvreme raspodele alemtuzumaba iznosi približno 4-5 dana i u svim ciklusima bilo je slično, što dovodi do niskih ili nemerljivih koncentracije leka u serumu u okviru približno 30 dana nakon svakog ciklusa terapije. Zbog toga, žene u

reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije i 4 meseca nakon svakog ciklusa terapije lekom LEMTRADA.

Da li je moguće primenjivati lek LEMTRADA tokom trudnoće?

Lek LEMTRADA se sme primenjivati tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus. Poznato je da ljudski IgG prolazi barijeru posteljice; lek LEMTRADA može da prođe barijeru posteljice takođe, i time potencijalno predstavlja rizik za fetus. Nije poznato da li lek LEMTRADA može da šteti fetusu kada se primenjuje kod trudnica i da li može da utiče na reproduktivnu sposobnost.

Bolest tiroidne žlezde predstavlja poseban rizik kod trudnica. Bez terapije hipotiroidizma tokom trudnoće, postoji povećani rizik od pobačaja i uticaja na fetus kao što su mentalna retardacija i patuljasti rast. Kod majki sa *Graves*-ovom bolesti (takođe poznata kao *Basedow*-ljeva bolest), majčina antitela na TSH receptor mogu da pređu na fetus u razvoju i uzrokuju prolaznu *Graves*-ovu bolest kod novorođenčeta.

Ako žena želi da zatrudni, koliko dugo treba da čeka nakon ciklusa terapije lekom LEMTRADA?

Žene moraju da koriste efikasne metode kontracepcije i da sačekaju najmanje 4 meseca nakon svakog ciklusa terapije lekom LEMTRADA pre nego što pokušaju da zatrudne. Treba uzeti u obzir da se celokupna terapija lekom LEMTRADA sastoji od 2 ciklusa u razmaku od 12 meseci. Žene u reproduktivnom periodu treba na ovo upozoriti i odvratiti od prekida kontracepcije između dva ciklusa lečenja.

Hoće li lek LEMTRADA uticati na plodnost kod žena ili muškarca?

Nema odgovarajućih bezbednosnih podataka iz kliničkih studija o uticaju leka LEMTRADA na plodnost. U podstudiji kod 13 pacijenata muškog pola lečenih alemtuzumabom (u dozi od 12 mg ili 24 mg), nisu pronađeni dokazi aspermije, azoospermije, stalno smanjenog broja spermatozoida, poremećaja pokretljivosti niti učestalijih morfoloških anomalija spermatozoida. Poznato je da je CD52 prisutan u reproduktivnim tkivima ljudi i glodara.

Podaci dobijeni na životinjama pokazali su efekat na plodnost kod humanizovanih miševa (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka), ali na osnovu dostupnih podataka ne može se odrediti mogući uticaj na plodnost kod ljudi tokom perioda izloženosti leku.

Da li dojilje smeju da prime ciklus terapije lekom LEMTRADA?

Nije poznato da li se lek LEMTRADA izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Zbog toga, dojenje treba prekinuti tokom svakog ciklusa terapije i 4 meseca nakon poslednje infuzije svakog ciklusa terapije. Međutim, korist od imuniteta dobijenog preko majčinog mleka može nadmašiti rizik od moguće izloženosti leku LEMTRADA za bebu.

Vakcinacija

Šta treba uzeti u obzir u vezi vakcinacija kada se razmatra terapija lekom LEMTRADA?

Budući da nije ispitana bezbednost imunizacije živim vakcinama nakon terapije lekom LEMTRADA, pacijenti koji su nedavno bili na terapiji lekom LEMTRADA ne smeju da se vakcinišu živim vakcinama.

Preporučuje se da pacijenti obave sve vakcinacije (u skladu sa nacionalnim programom vakcinacije) najmanje 6 nedelja pre početka terapije lekom LEMTRADA. Pre početka terapije lekom LEMTRADA, razmotrite vakcinaciju protiv varičela zoster virusa (VZV) kod pacijenata koji nemaju antitela.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

*Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
Tel: 020 310 280
Fax: 020 310 582*

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)*
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED - www.cinmed.me*

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Lemtrada možete da prijavite i nosiocu dozvole u Crnoj Gori:

AMICUS PHARMA d.o.o Podgorica
Džordža Vašingtona 51, 81 000 Podgorica
e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com
telefon: +382 20 436 800

Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek LEMTRADA:

AMICUS PHARMA d.o.o Podgorica
Džordža Vašingtona 51, 81 000 Podgorica
e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com
telefon: +382 20 436 800

LEMTRADA edukativni materijal dostupan je u elektronskoj formi na sajtu Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u okviru naslova Mjere minimizacije rizika: <https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>