

Керівництво для медичних працівників щодо використання препарату ЛЕМТРАДА (алемтузумаб) у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС)

Важлива інформація з безпеки для медичних працівників, які призначають препарат ЛЕМТРАДА

Інформація з мінімізації ризиків для медичних працівників

Про усі підозрювані побічні реакції просять повідомляти у Державний експертний центр МОЗ України.

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»: вул. Антона Цедіка 14, м. Київ, 03057. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням:
<https://aisf.dec.gov.ua>.

Якщо у Вас виникли будь-які питання або необхідна додаткова інформація щодо препарату ЛЕМТРАДА, будь ласка, звертайтеся у службу з питань забезпечення інформацією у ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: тел.: +380 44 354 20 00, e-mail: Medinfo.Ukraine@sanofi.com. Про побічні ефекти Ви також можете повідомити компанію ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» за адресою: Pharmacovigilance-UA@sanofi.com.

Зміст

Резюме	05
Загальна інформація про препарат ЛЕМТРАДА.....	11
РОЗДІЛ 1. Знайомство з препаратом ЛЕМТРАДА.....	17
РОЗДІЛ 2. Головні ризики, пов'язані з використанням препарату ЛЕМТРАДА	21
РОЗДІЛ 3. Рекомендації з моніторингу пацієнтів.....	31
РОЗДІЛ 4. Часті запитання.....	37



Резюме



Використання препарату ЛЕМТРАДА (алемтузумаб) у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС) — Керівництво для медичних працівників

Це скорочена версія керівництва — для отримання додаткової інформації див. повну версію. **Будь ласка, майте на увазі, що це керівництво не містить всіх вказаних явищ, пов'язаних із безпекою при використанні препарату ЛЕМТРАДА, і не заміняє собою Інструкцію для медичного застосування.**

Резюме

Препарат ЛЕМТРАДА показаний у якості хворобо-модифікуючої терапії для спеціальних груп дорослих (див. Загальна інформація про препарат ЛЕМТРАДА) пацієнтів із високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС).¹

Це керівництво розроблено в рамках навчальної програми з використання препарату ЛЕМТРАДА для надання Вам підтримки в ініціюванні та спостереженні за лікуванням препаратом ЛЕМТРАДА, для надання подальшої інформації про потенційні серйозні ризики, пов'язані з його використанням для покращення моніторингу й лікування пацієнтів, які отримують лікування.

Для мінімізації потенційних ризиків і побічних реакцій препарату ЛЕМТРАДА особам, які його призначають, і пацієнтам слід дотримуватися щонайменш 48-місячного подальшого спостереження після останньої інфузії. Важливо, щоб пацієнти розуміли, що їм потрібно продовжувати моніторинг, навіть якщо вони добре себе почувають, а перебіг розсіяного склерозу (РС) у них контролюється належним чином.¹

Пацієнтів слід інформувати про ознаки побічних реакцій і рекомендувати їм звертатися по невідкладну медичну допомогу в разі їхнього виникнення.

Серйозні інфекції

Побічні реакції	Процедури моніторингу (див. розділ 3)	Лікування
Серйозні інфекції	<ul style="list-style-type: none"> Після інфузії: пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані із серйозними інфекціями, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> Різні процедури мінімізації ризиків (див. Перелік заходів зі зниження ризику інфікування у розділі 2)
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	<ul style="list-style-type: none"> Перед початком і повторним призначенням лікування: необхідно зробити МРТ і оцінити ознаки, які вказують на ПМЛ Після інфузії: пацієнтів слід поінформувати щодо симптомів, пов'язаних із ПМЛ, а також поінформувати їхніх рідних і осіб, які здійснюють догляд 	<ul style="list-style-type: none"> За необхідністю слід виконувати подальші дослідження, у тому числі аналіз спинномозкової рідини (СМР) на наявність ДНК JC-вірусу і повторні неврологічні огляди

Серйозні побічні реакції, які пов'язані із застосуванням препарату ЛЕМТРАДА та збігаються в часі з його інфузією

Побічні реакції	Процедури моніторингу (див. розділ 3)	Лікування
Ішемії та/або інфаркт міокарда	<ul style="list-style-type: none"> • Перед інфузією: зробити ЕКГ до початку лікування й виміряти основні показники організму, у тому числі частоту серцевих скорочень і АТ • Під час інфузії: регулярний контроль основних показників організму й загального клінічного стану щонайменше кожну годину • Після інфузії: спостереження щонайменше протягом 2 годин після інфузії. Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з серйозними інфекціями, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, у яких виникають відхилення в основних показниках життєдіяльності або які повідомляють про раптове виникнення симптомів, повинні бути негайно оглянуті • Негайне припинення лікування в разі появи реакції під час інфузії • Пацієнти, у яких спостерігаються клінічні симптоми, мають перебувати під пильним медичним наглядом до повного зникнення симптомів
Легенево-альвеолярний крововилив		
Геморагічний інсульт		
Розшарування артерій голови та шиї		
Тромбоцитопенія		

АТ — артеріальний тиск; ЕКГ — електрокардіограма

Відстрочені аутоімунні побічні реакції

Побічні реакції	Процедури моніторингу (див. табл. 3 у розділі 3)	Лікування
Захворювання щитовидної залози (див. Захворювання щитовидної залози)	<ul style="list-style-type: none"> • Обстеження функції щитовидної залози перед і після інфузії. Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з захворюваннями щитовидної залози, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте можливість звернення до ендокринолога
Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) (див. ІТП)	<ul style="list-style-type: none"> • Розгорнутий аналіз крові перед і після інфузії. Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з ІТП, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Слід негайно розпочати відповідне медичне втручання, зокрема негайно звернутися до гематолога
Нефропатії, у тому числі геморагічний легенево-нирковий синдром (див. Нефропатії, у тому числі геморагічний легенево-нирковий синдром)	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення рівню креатиніну в сироватці крові й аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду до та після інфузії. Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з нефропатіями, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте можливість звернення до нефролога задля діагностики й лікування
Аутоімунний гепатит (див. Аутоімунний гепатит)	<ul style="list-style-type: none"> • Обстеження функції печінки перед і після інфузії. Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з аутоімунним гепатитом, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте можливість звернення до відповідного спеціаліста задля діагностики й лікування
Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ) (див. ГЛГ)	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з ГЛГ, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте можливість звернення до відповідного спеціаліста задля діагностики й лікування
Набута гемофілія А (див. Набута гемофілія А)	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтів слід інформувати про симптоми, пов'язані з набутою гемофілією А, щоб вони могли контролювати свій стан після інфузії 	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте можливість звернення до гематолога задля діагностики й лікування

Вплив препарату ЛЕМТРАДА у випадку вагітності

Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективною контрацепцією протягом курсу лікування препаратом ЛЕМТРАДА і до 4 місяців після.

Препарат ЛЕМТРАДА слід призначати під час вагітності, лише якщо Ви вважаєте, що можлива користь для пацієнтів виправдовує потенційні ризики для плода. Не рекомендується годування груддю під час або протягом 4 місяців після курсу лікування, навіть незважаючи на те, що немає інформації щодо екскреції препарату ЛЕМТРАДА в грудне молоко. Однак переваги від надання через грудне молоко імунітету можуть перевищувати потенційні ризики можливого впливу препарату ЛЕМТРАДА на немовлят, які отримують грудне молоко.

▼ **Цей лікарський засіб потребує додаткового моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Медичним працівникам рекомендується повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції.**

Загальна інформація про препарат ЛЕМТРАДА

Препарат ЛЕМТРАДА показаний у якості єдиної хворобо-модифікуючої терапії в дорослих із високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРРС) для наступних груп пацієнтів:¹

- Пацієнти з високою активністю захворювання, незважаючи на повний і адекватний курс лікування з використанням щонайменш однієї хворобо-модифікуючої терапії (ХМТ) або
- Пацієнти з важким РРРС, що швидко розвивається, який визначається як 2 або більше інвалідизуючих рецидивів протягом 1 року, а також 1 або більше осередків ураження, контрастованих гадолінієм, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), або значним збільшенням T2-зважених осередків ураження порівняно з останньою МРТ

Це керівництво розроблено в рамках навчальної програми з використання препарату ЛЕМТРАДА для надання Вам підтримки в ініціюванні та спостереженні за лікуванням препаратом ЛЕМТРАДА. Воно надає подальшу інформацію щодо серйозних ризиків, пов'язаних із використанням препарату ЛЕМТРАДА, та сприяє покращенню результату лікування пацієнтів шляхом надання короткого огляду з використання препарату й контролю стану пацієнтів. Перегляньте загальну інформацію нижче, щоб зрозуміти, чого очікувати від цього керівництва:

1. Опис найважливіших явищ, пов'язаних із безпекою при використанні препарату ЛЕМТРАДА, які можуть виникнути невдовзі після або через певний час після репопуляції лімфоцитів

Серйозні інфекції

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Побічні реакції, поява яких збігається в часі з інфузією препарату або які виникають невдовзі після неї

- Міокардіальна ішемія і інфаркт, легенево-альвеолярний крововилив, геморагічний інсульт, розшарування артерій голови та шиї, тромбоцитопенія

Відстрочені аутоімунні стани (за частотою виникнення, від найбільшої до найменшої)

- Порушення з боку щитовидної залози
 - Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП)
 - Нефропатії, у тому числі геморагічний легенево-нирковий синдром
 - Аутоімунний гепатит
 - Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)
 - Набута гемофілія А
2. Рекомендації щодо зниження впливу цих явищ, пов'язаних з безпекою, шляхом належного відбору, консультування, моніторингу й лікування пацієнтів
 3. Розділ «Часті запитання» (FAQ)

Контрольний список медичного працівника, який призначає ліки, також необхідно використовувати на початку призначення препарату ЛЕМТРАДА й під час візитів пацієнтів для подальшого спостереження.

Крім того, були розроблені **Керівництво для пацієнта** і **Картка-пам'ятка пацієнта** — їх потрібно видавати пацієнту на початку лікування препаратом ЛЕМТРАДА.



Керівництво для пацієнта необхідно ретельно розглянути разом із пацієнтом при початковому призначенні і надалі регулярно переглядати під час візитів подальшого спостереження. Воно призначене для інформування пацієнта про ознаки й симптоми потенційних явищ, пов'язаних з безпекою, та інформування його щодо необхідності дотримуватися режиму обстеження, слідкувати за симптомами й негайно звертатися за медичною допомогою в разі їхнього виникнення.

Ці матеріали можна отримати за запитом у Відділ медичної інформації компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Телефон: +38 044 354 20 00, електронна пошта: Medinfo.Ukraine@sanofi.com.

Будь ласка, майте на увазі, що це керівництво не містить усіх вказаних явищ, пов'язаних з безпекою при використанні препарату ЛЕМТРАДА, і не замінює собою Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Картка-пам'ятка пацієнта: повинна використовуватися в якості інструмента інформування медичних працівників, які лікують пацієнта, що отримує препарат ЛЕМТРАДА. Пацієнти (або, якщо необхідно, особи, що здійснюють догляд) повинні завжди мати при собі цю картку-пам'ятку та показувати її лікарю, який відповідає за їхнє лікування.



РОЗДІЛ 1. Знайомство з препаратом ЛЕМТРАДА



Лікування препаратом ЛЕМТРАДА повинен призначати й контролювати лише невролог, який має досвід у лікуванні пацієнтів із РС в умовах стаціонару з наявністю відділення інтенсивної терапії.¹

Повинні бути в наявності спеціалісти, необхідні для своєчасної діагностики й лікування небажаних реакцій, особливо ішемії й інфаркту міокарда, розшарування артерій голови та шиї, геморагічного інсульту, аутоімунних станів і інфекцій.¹ Повинні бути в наявності ресурси для лікування синдрому вивільнення цитокінів, гіперчутливості і/або анафілактичних реакцій.¹

Для мінімізації потенційних ризиків і побічних реакцій препарату ЛЕМТРАДА особам, які його призначають, і пацієнтам слід дотримуватися щонайменш 48-місячного **подальшого спостереження після останньої інфузії препарату**. Важливо, щоб пацієнти розуміли, що їм потрібно продовжувати моніторинг, навіть якщо вони добре себе почувають, а розсіяний склероз (РС) у них під належним контролем.¹

Створення партнерських відносин між Вами, Вашим пацієнтом і його командою, що здійснює догляд при РС, а також ретельне вивчення можливостей використання інструментів навчання пацієнта допоможе пацієнтові регулярно проходити аналізи, визначати симптоми й своєчасно повідомляти про них, а також отримувати швидке і відповідне лікування при необхідності.

Детальні вимоги до моніторингу описані в розділі 3.

Для кращого розуміння лікування й тривалості необхідності подальшого контролю, будь ласка, дивіться мал. 1.¹

Малюнок 1. Загальна інформація щодо режиму дозування препарату ЛЕМТРАДА



***ПРИМІТКА.** Дослідження пацієнтів протягом 6 років після першої інфузії (курс 1) показало, що більшість пацієнтів не потребують подальшого лікування після 2 початкових курсів лікування.

РОЗДІЛ 2. Які основні ризики пов'язані із застосуванням препарату ЛЕМТРАДА



1. Серйозні інфекції (виникають в 1 та більше з 10 пацієнтів)¹

Використання препарату ЛЕМТРАДА пов'язане з ризиком серйозних інфекцій, які можуть виникати через декілька тижнів після лікування, але також можуть виникати через роки. Для мінімізації ризиків серйозних інфекцій важливо:

- Відкладати початок лікування за наявності активних інфекцій до їх повноговилікування
- Робити аналіз на ВІЛ, провести обстеження на активну та неактивну («латентну») форму туберкульозу (згідно з місцевими настановами), робити аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ) і вірус гепатиту С (ВГС)
- Жінкам проходити скринінг на вірус папіломи людини (ВПЛ) і повторювати його щорічно. Врахувати вакцинацію до початку лікування
- Врахувати виконання місцевих вимог до імунізації щонайменш за 6 тижнів до початку лікування. Здатність формувати імунну відповідь до будь-якої вакцинації після вживання препарату ЛЕМТРАДА ще не вивчена
- Перед початком лікування можливий розгляд оцінки імунного серологічного статусу щодо цитомегаловірусу (ЦМВ) згідно з місцевими настановами
- Рекомендувати дієту для попередження лістеріозу за два тижні до, під час і щонайменше 1 місяць після інфузії. Щоб знизити ризик інфікування, пацієнти, які отримують препарат ЛЕМТРАДА, повинні уникати вживання сирого або напівсирого м'яса, м'якого сиру й непастеризованих молочних продуктів за два тижні до, під час і щонайменше один місяць після інфузії
- Розпочати профілактику герпесу в перший день лікування й продовжувати її щонайменш протягом 1 місяця після кожного курсу лікування
- Уникати одночасного застосування з іншими імуномодулюючими препаратами

2. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Повідомлялося про рідкі випадки ПМЛ (у тому числі смертельні) у пацієнтів із РС після лікування алемтузумабом. Пацієнтів, які отримують лікування алемтузумабом, слід контролювати на наявність ознак, які можуть свідчити про ПМЛ. Фактори ризику, у тому числі попередня імуносупресивна терапія, зокрема, інше лікування РС із відомим факторами ризику ПМЛ.

Перед початком і повторним призначенням лікування алемтузумабом необхідно зробити МРТ і оцінити ознаки, які вказують на ПМЛ. За необхідністю слід виконувати подальші дослідження, зокрема аналіз спинномозкової рідини (СМР) на наявність ДНК JC-вірусу і повторні неврологічні огляди.

Лікар повинен особливо попереджати про симптоми, які вказують на ПМЛ і які пацієнт може не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні або психіатричні симптоми).

3. Серйозні побічні реакції, які пов'язані із застосуванням препарату ЛЕМТРАДА та збігаються в часі з його інфузією¹

Протягом післяреєстраційного періоду повідомлялося про рідкі серйозні й іноді смертельні небажані явища, поява яких збігалася в часі із застосуванням препарату. У більшості випадків симптоми з'являлися протягом 1–3 днів після інфузії препарату ЛЕМТРАДА. Реакції виникали після будь-яких доз і після другого курсу. До явищ, пов'язаних із безпекою, відносилися:

- Міокардіальна ішемія і/або інфаркт міокарда (частота виникнення невідома)
- Легенево-альвеолярний крововилив (частота виникнення невідома)
- Геморагічний інсульт (частота виникнення невідома)
- Розшарування артерій голови та шиї (частота виникнення невідома)
- Тромбоцитопенія (виникає у < 1 з 10 пацієнтів)

Пацієнтам, у яких виникають аномальні основні показники організму, у тому числі пульсу або артеріального тиску, або які повідомляють про раптове виникнення симптомів, характерних для вищезазначеного, слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою. Дивіться важливу інформацію з виконання інфузій у розділі 3 «Рекомендації з моніторингу пацієнтів».

4. Відстрочені аутоімунні побічні реакції¹

Використання препарату ЛЕМТРАДА пов'язане з ризиком виникнення аутоімунних станів, які можуть з'являтися через місяці або роки після інфузії, у тому числі:¹

- Порушення з боку щитовидної залози
- Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП)
- Нефропатії, у тому числі геморагічний легенево-нирковий синдром
- Аутоімунний гепатит
- Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)
- Набута гемофілія А

Ці явища можуть бути серйозними, спричиняти захворюваність і/або смертність з піком через 18–36 місяців після лікування, а в деяких випадках через 48 місяців моніторингу. Моніторинг і раннє виявлення може покращити результати в пацієнтів, у яких виникли ці явища.¹

Важливо ретельно контролювати результати лабораторних аналізів і пильно стежити за ознаками і симптомами.¹ Будь ласка, уважно вивчіть наступні розділи для кращого розуміння цих ризиків. Дивіться важливу інформацію щодо зниження ризику при використанні препарату ЛЕМТРАДА в розділі 3 «Рекомендації з моніторингу пацієнтів».

Захворювання щитовидної залози (страждають ≥ 1 з 10 пацієнтів)¹

Під час клінічних випробувань повідомлялося про аутоімунні захворювання щитовидної залози, зокрема гіпертиреоз і гіпотиреоз.¹ Захворювання щитовидної залози дуже часто зустрічаються в клінічних випробуваннях і в більшості випадків мають легку та помірну вираженість.¹ Деякі випадки були скороминущими й не потребували лікування. Більшість небажаних явищ з боку щитовидної залози лікувалися медикаментозно, однак деякі пацієнти потребували хірургічного втручання.¹

Важливо повідомити пацієнтам, що в залежності від типу захворювання щитовидної залози вони можуть потребувати лікування протягом всього життя.

- Перед початком лікування слід отримати результати аналізів функції щитовидної залози, наприклад, рівень тиреотропного гормону (ТТГ), а потім повторювати їх кожні 3 місяці щонайменш протягом 48 місяців після останньої інфузії¹
- Крім того, слідкуйте за ознаками й симптомами захворювань щитовидної залози
- Захворювання щитовидної залози становлять особливий ризик у вагітних.¹ Без лікування захворювання щитовидної залози може завдати шкоди ненародженій дитині й немовляті. Особливу обережність слід проявляти вагітним жінкам з Базедовою хворобою (також відомою під назвою «хвороба Грейвса»), оскільки материнські антитіла до рецепторів ТТГ можуть проникнути у плід, що розвивається, і викликати минущу Базедову хворобу новонароджених¹

Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) (страждають менше 1 з 10 пацієнтів)¹

ІТП — це аутоімунне захворювання, яке часто пов'язане з антитромбоцитарними антитілами. На мал. 2 зображені приклади ІТП. Симптоми ІТП включають (але не обмежуються) легке утворення синців, легку появу кровотечі й більш сильні або нерегулярні кровотечі під час менструації.¹

Ці клінічні прояви ІТП можуть з'являтися, а можуть і не з'являтися до розвитку серйозної кровотечі. Також ознаки та симптоми ІТП можуть спостерігатися незабаром після нормального вмісту тромбоцитів.

ІТП може бути серйозним станом, який призводить до захворюваності й смертності та може виникати через декілька років після застосування препарату.¹ У клінічних випробуваннях пацієнтам з ІТП діагностику й лікування проводили своєчасно, у більшості випадків вони відповідали на терапію першої лінії.¹ Важливо контролювати всіх пацієнтів на наявність ІТП наступним чином:¹

- Робити розгорнутий аналіз крові до початку лікування й кожного місяця після протягом щонайменше 48 місяців після останньої інфузії
- Перевіряти наявність клінічних симптомів ІТП у пацієнтів
- Консультувати пацієнтів щодо важливості дотримуватися щомісячного моніторингу показників крові й продовжувати робити це протягом щонайменше 48 місяців після останньої інфузії
- Навчати пацієнтів розпізнавати симптоми, пов'язані з ІТП, і підкреслювати потребу зберігати пильність
- У разі підозри на ІТП потрібно негайно розпочати відповідне медичне втручання, у тому числі невідкладно звернутися до гематолога. Сильна або розповсюджена кровотеча є станом, що загрожує життю, і потребує негайної допомоги

Про потенційний ризик, пов'язаний із лікуванням препаратом ЛЕМТРАДА після виникнення ІТП, невідомо.

Малюнок 2. Приклади ІТП

Приклад ноги з легким або надмірним утворенням синців.

Локалізація: Може виникати будь-де на тілі пацієнта, не лише на ногах.



Приклад ніг з петехіями та пурпурою.

Петехії — це маленькі, розкидані по тілу плями у вигляді «шпилькових уколів» під шкірою, які мають червоний рожевий або фіолетовий колір.

Локалізація: Можуть виникати будь-де на тілі пацієнта.

Приклад пурпури під язиком.

Локалізація: Петехії й пурпура можуть виникати на будь-якій слизовій оболонці, у тому числі в будь-якому місці в роті (під язиком, на піднебінні, на внутрішній стороні щоки, на язичку, яснах).



Примітка: ці малюнки слугують лише для демонстрації прикладів синців або петехій. У пацієнта можуть бути менш виражені синці або петехії, ніж на цих малюнках, і при цьому він може мати ІТП.

Нефропатії, у тому числі геморагічний легенево-нирковий синдром

(страждають менше 1 зі 100 пацієнтів)¹

Про нефропатії, у тому числі про геморагічний легенево-нирковий синдром, рідко повідомлялося в клінічних дослідженнях після лікування препаратом ЛЕМТРАДА пацієнтів із РС, але вони зазвичай виникали протягом 39 місяців після останнього введення.¹

До клінічних проявів нефропатії може відноситися підвищений рівень креатиніну в сироватці крові, гематурія або протеїнурія.¹ Альвеолярна кровотеча, хоча про неї не повідомлялося у клінічних дослідженнях, яка може проявлятися у вигляді кровохаркання, може виникати під час геморагічного легенево-ниркового синдрому (синдрому Гудпасчера).¹

Оскільки у пацієнтів може не бути симптомів, важливо робити лабораторні аналізи щонайменше протягом 48 місяців після останньої інфузії препарату ЛЕМТРАДА:¹

- Рівень креатиніну в сироватці крові слід визначити до початку лікування й щомісяця після
- Аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду слід робити до початку лікування й щомісяця після. У жінок у період менструації підбирайте час аналізу сечі так, щоб уникнути хибного позитивного результату. Після 48-місячного періоду аналіз має проводитися на підставі клінічних даних, що свідчать про нефропатію
- При виявленні клінічно значущих змін рівня креатиніну в сироватці крові порівняно з таким на початку лікування, незрозумілої гематурії та/або протеїнурії слід негайного обстежити пацієнта на наявність нефропатій, у тому числі направити до нефролога. Раннє виявлення й лікування нефропатій може знизити ризик несприятливих наслідків лікування.

Геморагічний легенево-нирковий синдром є станом, що загрожує життю та потребує негайного лікування. Без негайного лікування в пацієнтів може швидко розвинути ниркова недостатність, яка потребує діалізу й/або трансплантації, і навіть смерті.¹

Аутоімунний гепатит

(частота виникнення невідома)¹

Про аутоімунний гепатит, який спричиняє клінічно значуще ураження печінки, у тому числі з летальним кінцем, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ЛЕМТРАДА після його виходу на ринок, повідомлялося рідко.

Пацієнтів слід інформувати про пов'язані симптоми ураження печінки. Якщо в пацієнта розвиваються клінічні ознаки або симптоми, що свідчать про дисфункцію печінки, наприклад, збільшення печінки, павукоподібна гемангіома, асцит, нудота нез'ясованого походження, блювання, біль у животі і/або набряк, біль у суглобах, втомлюваність, анорексія або жовтяниця й/або темна сеча, слід розглянути аутоімунний гепатит у якості диференційного діагнозу.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

(страждають менше 1 із 1000 пацієнтів)¹

Про наявність цього важкого системного запального синдрому в післяреєстраційному періоді в пацієнтів, які отримують препарат ЛЕМТРАДА, повідомлялося рідко, а без раннього виявлення й лікування він супроводжувався високим рівнем смертності.

Ознаки і симптоми, характерні для ГЛГ, включають тривале підвищення температури, висип, гепатоспленомегалію, панцитопенію й лімфаденопатію. Пацієнтів слід інформувати про ці потенційні симптоми ГЛГ. Розгляньте можливість направлення пацієнтів до спеціаліста задля оцінки стану, якщо підозрюєте наявність ГЛГ.

Набута гемофілія А

(страждають менше 1 зі 100 пацієнтів)¹

Повідомлялося про випадки набутої гемофілії А як під час клінічних випробувань, так і в післяреєстраційний період.

Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у випадку появи ознак або симптомів незрозумілої або надмірної кровотечі з порізів і ран або після хірургічних операцій чи лікування зубів, появи множинних або глибоких синців, незвичайної кровотечі після вакцинації, болю або набряків у суглобах, гематурії або крові в стулі.

РОЗДІЛ 3. Рекомендації з моніторингу пацієнтів



Таблиця 1. Огляд рекомендацій щодо заходів, які проводяться до початку лікування задля зниження ризику побічних реакцій, поява яких збігається в часі з інфузією препарату¹

	Перед інфузією
До початку лікування	<ul style="list-style-type: none"> • Слід призначати кортикостероїди безпосередньо перед лікуванням у кожен із перших 3 днів будь-якого курсу лікування (1000 мг метилпреднізолону або еквівалент) • Розгляньте можливість попереднього лікування антигістамінними препаратами й/або антипіретиками • Профілактика захворювань ротової порожнини повинна призначатися всім пацієнтам починаючи з першого дня кожного курсу лікування і тривати щонайменш 1 місяць після лікування препаратом ЛЕМТРАДА (200 мг ацикловіру два рази на день або еквівалентна терапія)

Таблиця 2. Огляд рекомендацій з профілактичних заходів і моніторингу перед і після інфузії

	Перед інфузією	Під час інфузії	Після інфузії
ЕКГ, основні показники організму, у тому числі частота серцевих скорочень і АТ	<ul style="list-style-type: none"> • Виміряйте основні показники життєдіяльності організму, у тому числі частоту серцевих скорочень і АТ, на початку лікування • ЕКГ на початку лікування 	<ul style="list-style-type: none"> • Виконуйте частий моніторинг частоти серцевих скорочень, АТ і загального клінічного стану — щонайменше кожну годину • Зупиніть інфузію, якщо в пацієнта виникають клінічні симптоми, які свідчать про розвиток серйозного небажаного явища 	
Кількість тромбоцитів	<ul style="list-style-type: none"> • Кількість тромбоцитів на початку лікування 		<ul style="list-style-type: none"> • Визначте кількість тромбоцитів негайно після інфузії у день 3 і день 5 першого курсу, а також у день 3 кожного наступного курсу
Кількість тромбоцитів Спостереження			<ul style="list-style-type: none"> • Спостереження щонайменш протягом 2 годин — пацієнти, у яких виявляються клінічні симптоми серйозних НЯ, мають перебувати під пильним медичним наглядом до повного зникнення симптомів

НЯ — небажані явища; АТ — артеріальний тиск; ЕКГ — електрокардіограма

Таблиця 3. Огляд мінімізації ризику відстрочених аутоімунних побічних реакцій

	Перед інфузією	Після інфузій (щомісячно) Щонайменш 48 місяців	Після інфузій (щоквартально) 48 місяців
Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> Обстеження функції щитовидної залози, у тому числі рівень ТТГ Розгорнутий аналіз крові Креатинін у сироватці крові Аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду Рівні трансаміназ 	<ul style="list-style-type: none"> Розгорнутий аналіз крові Креатинін у сироватці крові Аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду Рівні трансаміназ 	<ul style="list-style-type: none"> Обстеження функції щитовидної залози, у тому числі рівень ТТГ

ТТГ — тиреотропний гормон

Важливо планувати і керувати періодичним моніторингом пацієнта разом з ним — оцінювати результати його аналізів і продовжувати пильно стежити за симптомами побічних явищ (ПЯ).

Вкрай важливо переконатися, що Ваш пацієнт розуміє необхідність регулярно проходити аналізи щонайменше протягом 48 місяців після останньої інфузії препарату ЛЕМТРАДА, навіть якщо в нього немає симптомів і якщо РС у нього контролюється належним чином.¹

- Керівництво для пацієнта та інструкцію з медичного застосування препарату ЛЕМТРАДА необхідно розглянути разом із пацієнтом при початковому призначенні й надалі регулярно під час візитів подальшого спостереження. Перед лікуванням пацієнта необхідно проінформувати про ризики і користь лікування. Нагадайте пацієнтам про необхідність пильно стежити за симптомами, пов'язаними з аутоімунними станами, навіть після закінчення 48-місячного періоду моніторингу і звертатися за медичною допомогою, якщо їх щось турбує.
- Нагадуйте пацієнтові про необхідність постійно носити з собою Картку-пам'ятку пацієнта. Пацієнтам слід показувати Картку-пам'ятку пацієнта кожному медичному працівникові, який їх лікує з будь-якої причини, особливо у випадку невідкладного медичного стану.

Вплив препарату ЛЕМТРАДА у випадку вагітності

Хоча наявні дані про оцінку застосування препарату ЛЕМТРАДА у вагітних жінок є обмеженими, існує ймовірність того, що препарат ЛЕМТРАДА проникає крізь плацентарний бар'єр і становить ризик для плода. Отже, препарат ЛЕМТРАДА слід призначати під час вагітності, лише якщо Ви вважаєте, що можлива користь для пацієнтів виправдовує потенційний ризик для плода.

Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективною контрацепцією протягом курсу лікування препаратом ЛЕМТРАДА і до 4 місяців після.

Також можливо, що препарат ЛЕМТРАДА буде передаватися через грудне молоко, тому не рекомендується годувати груддю під час або протягом 4 місяців після курсу лікування. Однак переваги від надання через грудне молоко імунітету можуть перевищувати потенційні ризики можливого впливу препарату ЛЕМТРАДА на немовлят, які отримують грудне молоко.

РОЗДІЛ 4. Часті запитання (FAQ)



Пацієнти, які отримують лікування препаратом ЛЕМТРАДА, мають більший ризик виникнення явищ, пов'язаних з безпекою, описаних у цьому керівництві, аніж пацієнти в загальній популяції. Будь ласка, розгляньте заходи, необхідні для мінімізації ризиків, пов'язаних із цими побічними реакціями, до призначення препарату ЛЕМТРАДА.

Протипоказання

Що, якщо в мого пацієнта є інфекція тоді, коли я хочу розпочати курс лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Вам слід відкласти початок застосування препарату ЛЕМТРАДА в пацієнтів із важкою активною інфекцією до повного вилікування.¹ Інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) є протипоказанням для використання препарату ЛЕМТРАДА.

Які існують протипоказання для лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Не використовуйте препарат ЛЕМТРАДА, якщо пацієнт:

- Має алергію на алемтузумаб або будь-яку іншу допоміжну речовину, вказану в розділі «Склад» інструкції для медичного застосування
- ВІЛ-інфікований
- Має важкі активні інфекції — до повного вилікування
- Має неконтрольовану гіпертензію
- Має розшарування артерій голови та шиї в анамнезі
- Має інсульт у анамнезі
- Має стенокардію або інфаркт міокарда в анамнезі
- Має відому коагулопатію й проходить антитромбоцитарну або антикоагулянтну терапію
- Має інші супутні аутоімунні захворювання (окрім РС)

Лікування

Як застосовується препарат ЛЕМТРАДА та як довго триває інфузія?

Початкове лікування препаратом ЛЕМТРАДА здійснюється шляхом внутрішньовенних інфузій двома курсами. Перший курс лікування полягає в щоденній інфузії протягом 5 днів поспіль. Другий курс лікування призначається через 12 місяців і полягає в щоденній інфузії протягом 3 днів поспіль. У разі активності РС, визначеної за клінічними критеріями та/або засобами діагностичної візуалізації, можна розглянути можливість додаткового третього і, якщо необхідно, четвертого курсу лікування, який полягає у щоденній інфузії протягом 3 днів поспіль щонайменше через 12 місяців після попереднього курсу лікування.¹

У разі виникнення побічної реакції, поява якої збігається в часі з інфузією препарату, надайте належне симптоматичне лікування за необхідністю. Якщо інфузія погано переноситься, тривалість інфузії можна збільшити. Якщо виникають сильні реакції, лікування слід негайно перервати.

Стан пацієнта повинен оцінити медичний працівник, виходячи з профілю небажаних явищ препарату ЛЕМТРАДА перед поновленням терапії. Розгляньте можливість відмовитися від інфузій препарату ЛЕМТРАДА назавсім, якщо передбачається, що в пацієнта в подальшому може виникнути ризик серйозних клінічних наслідків (див. розділ 3).

Про реакції, пов'язані з анафілаксією, повідомляється рідко, у порівнянні з реакціями, пов'язаними з інфузіями. Однак мають бути доступними ресурси для лікування анафілаксії або серйозних реакцій.

Ви повинні знати про потенційні серцево-судинні і цереброваскулярні фактори ризику пацієнта, його легеневі захворювання й препарати супутньої терапії для вчасного зниження ризику реакцій, пов'язаних з інфузією.

Чи слід приймати будь-яке профілактичне лікування?

Пацієнтам слід пройти премедикацію кортикостероїдами (100 мг метилпреднізолону або еквівалент) безпосередньо перед застосуванням препарату ЛЕМТРАДА протягом перших 3 днів будь-якого курсу лікування. Крім того, можна розглянути можливість попереднього лікування антигістамінними препаратами й/або антипіретиками перед застосуванням препарату ЛЕМТРАДА.

Профілактика захворювань ротової порожнини повинна призначатися всім пацієнтам починаючи з першого дня кожного курсу лікування і тривати щонайменш 1 місяць після лікування. У клінічних випробуваннях пацієнти отримували 200 мг ацикловіру (або еквівалент) двічі на день.

Моніторинг побічних реакцій

Які лабораторні аналізи необхідно зробити перед початком лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Слід зробити наступні аналізи:

- Розгорнутий аналіз крові
- Рівні трансаміназ
- Креатинін у сироватці крові
- Аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду
- Дослідження функції щитовидної залози, наприклад, рівень тиреотропного гормону (ТТГ)

Чи необхідно продовжувати лабораторні аналізи після терапії препаратом ЛЕМТРАДА? Як довго?

Так. Аналізи починають робити перед лікуванням (аналізи на початку лікування) і продовжують щонайменш 48 місяців після останньої інфузії. Детальну інформацію про те, які аналізи робити, коли і як довго, можна знайти у розділі 3 «Рекомендації з моніторингу пацієнтів».

Як довго слід спостерігати за пацієнтами після завершення інфузії препарату ЛЕМТРАДА?

За пацієнтами слід спостерігати щонайменш 2 години після завершення інфузії. Пацієнти, у яких спостерігаються серйозні небажані явища, повинні перебувати під пильним медичним наглядом до повного зникнення симптомів і за необхідністю продовжувати госпіталізацію.

Коли слід визначати рівень тромбоцитів?

Рівень тромбоцитів на початку лікування слід визначати перед інфузією. Рівень тромбоцитів також слід визначати негайно після інфузії у день 3 і день 5 першого курсу, а також у день 3 кожного наступного курсу.

Лікування побічних реакцій

Які існують ознаки і симптоми серйозних побічних реакцій, поява яких збігається в часі з інфузією препарату?

Пацієнтів, у яких виникають відхилення в основних показниках життєдіяльності організму, або тих, хто повідомляє про раптову появу болю в грудях, болю в шиї, парез лицьового нерва, утруднене дихання, сильну задуху, сильний головний біль, слабкість із однієї сторони тіла, утруднення мови, кашель із кров'ю або появу синців, слід негайно оглянути. Пацієнтам слід порекомендувати звернутися за медичною допомогою в разі появи будь-яких симптомів.

Як слід лікувати пацієнта з підозрою на серйозні побічні реакції, поява яких збігається в часі з інфузією препарату ЛЕМТРАДА?

Важливо контролювати пацієнтів з міокардіальною ішемією й інфарктом, легенево-альвеолярним крововиливом, геморагічним інсультом, розшаруванням артерій голови та шиї, тромбоцитопенією. Рекомендується регулярний контроль основних показників організму, в тому числі АТ та ЧСС, на початку лікування й після нього. Рівень тромбоцитів рекомендується визначати у день 3 і день 5 першого курсу лікування, а також у день 3 кожного наступного курсу. Більш детальну інформацію дивіться у розділі 3 «Рекомендації з моніторингу пацієнтів».

Які існують ознаки й симптоми імунної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП)?

До симптомів ІТП відносяться (але не обмежуються ними) легке утворення синців, петехії, спонтанні кровотечі на шкірі або слизових оболонках (наприклад, носові кровотечі, кровохаркання), сильні або нерегулярні менструальні кровотечі. Ці клінічні прояви ІТП можуть з'являтися до початку сильної кровотечі. Низький рівень тромбоцитів або клінічно значущі відхилення від вихідних показників також можуть бути ознакою ІТП. Більш детальна інформація надана на мал. 2.

Як лікувати пацієнта з підозрою на ІТП?

Важливо перевіряти на ІТП усіх пацієнтів, щоб своєчасно діагностувати й лікувати їх. Таким чином, робити повний аналіз крові слід до початку лікування, а потім кожен місяць після нього протягом щонайменше 48 місяців після останньої інфузії.

У разі підозри на ІТП негайно слід визначити рівень тромбоцитів. У разі підтвердження ІТП потрібно відразу розпочати відповідне медичне втручання, у тому числі невідкладно звернутися до гематолога. Сильна або розповсюджена кровотеча є станом, що загрожує життю і потребує негайної допомоги.

Які симптоми можуть бути пов'язані з нефропатією, наприклад, з геморагічним легенево-нирковим синдромом?

До проявів нефропатії можуть відноситися підвищений рівень креатиніну в сироватці, гематурія та/або протеїнурія. Альвеолярна кровотеча, хоча про неї не повідомлялося у клінічних дослідженнях, яка може проявлятися у вигляді кровохаркання, може виникати під час геморагічного легенево-ниркового синдрому. Через відсутність симптомів важливо робити періодичні лабораторні аналізи (креатинін сироватки крові й аналіз сечі з мікроскопічним дослідженням осаду).

Як лікувати пацієнта з підозрою на нефропатію?

При виявленні клінічно значущих змін рівня креатиніну в сироватці крові порівняно з таким на початку лікування, незрозумілої гематурії та/або протеїнурії слід негайно обстежити пацієнта на наявність нефропатій, у тому числі направити до відповідного спеціаліста. Раннє виявлення й лікування нефропатій може знизити ризик несприятливих наслідків лікування.

Які існують ознаки і симптоми аутоімунного гепатиту?

До симптомів аутоімунного гепатиту можуть належати підвищені рівні ферментів і симптоми, що свідчать про дисфункцію печінки (наприклад, нудота нез'ясованого походження, блювання, біль у животі, втомлюваність, анорексія або жовтяниця і/або темна сеча).

Як лікувати пацієнта з підозрою на аутоімунний гепатит?

Слід регулярно контролювати рівні трансаміназ. У разі підтвердження ураження печінки потрібно негайно розпочати відповідне медичне втручання, у тому числі негайно звернутися до спеціаліста. Раннє виявлення й лікування уражень печінки, у тому числі аутоімунного гепатиту, може знизити ризик несприятливих наслідків лікування.

Які існують ознаки і симптоми гематофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ)?

Ознаки і симптоми, характерні для ГЛГ, включають тривале підвищення температури, висип, гепатоспленомегалію, панцитопенію й лімфаденопатію.

Як лікувати пацієнта з підозрою на ГЛГ?

Слід виконувати регулярний лабораторний контроль і, якщо у пацієнта виникнуть ранні прояви патогенної імунної активації, слід негайно провести обстеження та розглянути можливість розвитку ГЛГ.

Які існують ознаки й симптоми набуті гемофілії А?

Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у випадку появи ознак або симптомів незрозумілої або надмірної кровотечі з порізів і ран або після хірургічних операцій чи лікування зубів, появи множинних або глибоких синців, незвичайної кровотечі після вакцинації, болю або набряків у суглобах, гематурії або крові в ступі.

Як лікувати пацієнта з підозрою на набуту гемофілію А?

Слід регулярно контролювати показники розгорнутого аналізу крові й аналізу факторів згортання, у тому числі активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) у всіх пацієнтів, у яких наявні такі симптоми набуті гемофілії А. У випадку підвищеного АЧТЧ пацієнта слід направити до гематолога.

Консультація щодо застосування під час вагітності, годування груддю та методів контрацепції

Чи слід жінкам користуватися засобами контрацепції?

Період напіввиведення алемтузумабу становив приблизно 4–5 днів і був однаковим під час кожного курсу, що призводило до появи низьких або таких, що знаходяться поза межою виявлення, концентрацій у сироватці крові протягом приблизно 30 днів після кожного курсу лікування. Таким чином, жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективною контрацепцією протягом курсу лікування препаратом ЛЕМТРАДА і до 4 місяців після.

Чи можливо вживати препарат ЛЕМТРАДА під час вагітності?

Препарат ЛЕМТРАДА слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Відомо, що імуноглобулін G (IgG) людини проникає через плацентарний бар'єр; препарат ЛЕМТРАДА також може проникати через плацентарний бар'єр та становити загрозу для плода. Невідомо, чи може препарат ЛЕМТРАДА спричинити шкоду плоду у разі застосування у вагітних жінок і чи може він впливати на репродуктивну здатність.

Захворювання щитовидної залози становить особливий ризик для вагітних жінок. Без лікування гіпертиреозу під час вагітності існує підвищений ризик викидня і впливу на плід, що проявляється, наприклад, затримкою в розумовому розвитку і карликовістю. У матерів із хворобою Грейвса (також відомою як Базедова хвороба) материнські антитіла до рецепторів ТТГ можуть передаватися плоду, що розвивається, і викликати минучу Базедову хворобу новонароджених.

Якщо жінка бажає завагітніти, як довго їй слід чекати після курсу лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Жінкам слід використовувати ефективні засоби контрацепції і зачекати щонайменш 4 місяці після кожного курсу лікування препаратом ЛЕМТРАДА перед тим, як спробувати завагітніти. Слід мати на увазі, що повне лікування препаратом ЛЕМТРАДА складається з 2 курсів з інтервалом у 12 місяців. Жінки репродуктивного віку повинні бути попереджені про це й не повинні припиняти контрацепцію між курсами лікування.

Чи вплине препарат ЛЕМТРАДА на майбутню фертильність жінки або чоловіка?

Не існує адекватних даних про клінічну безпеку впливу препарату ЛЕМТРАДА на фертильність. Додаткове дослідження за участю 13 пацієнтів чоловічої статі, які отримували алемтузумаб (12 або 24 мг) не виявило ознак аспермії, азооспермії, постійно зниженого рівня сперматозоїдів, порушення рухомості сперматозоїдів або підвищеного рівня морфологічних відхилень сперми. Відомо, що CD52 міститься в тканинах репродуктивних органів людини і гризунів. Дані з досліджень на тваринах свідчать про вплив на фертильність одомашнених мишей (див. розділ «Фармакологічні властивості» інструкції для медичного застосування), однак про потенційний вплив на фертильність людини протягом застосування препарату виходячи з наявних даних невідомий.

Чи слід пацієнці, яка годує груддю, отримувати курс лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Невідомо, чи проникає препарат ЛЕМТРАДА в грудне молоко. Не можна виключати ризик для дитини, яка отримує грудне молоко, тому годування груддю слід припинити під час кожного курсу лікування й протягом 4 місяців після останньої інфузії кожного курсу. Однак переваги від надання через грудне молоко імунітету можуть перевищувати потенційні ризики можливого впливу препарату ЛЕМТРАДА на немовлят.

Вакцинація

Які міркування слід враховувати при вакцинації під час розгляду питання про лікування препаратом ЛЕМТРАДА?

Оскільки безпека імунізації живими вакцинами після терапії препаратом ЛЕМТРАДА ще не досліджена, то живі вакцини не слід призначати пацієнтам, які нещодавно проходили курс лікування препаратом ЛЕМТРАДА.

Рекомендується, щоб пацієнти виконали правила вакцинації (згідно з місцевими настановами) щонайменш за 6 тижнів до початку лікування препаратом ЛЕМТРАДА. До початку лікування препаратом ЛЕМТРАДА враховуйте вакцинацію від вірусу вітряної віспи серонегативних пацієнтів.

ЛЕМТРАДА
алемтузумаб^{12мг}_{В/В}