

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) Hastalarında ▼LEMTRADA® (Alemtuzumab) Kullanımına Yönelik Sağlık Mesleği Mensubu Kılavuzu

**LEMTRADA® reçete eden sağlık mesleği
mensupları için önemli güvenlik
bilgileri**

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Sanofi Ürün Güvenliliği Departmanı'na doğrudan (e-posta: farmakovijilans.turkiye@sanofi.com; tel: 0 212 339 10 00) bildirmeniz gerekmektedir.

İçindekiler

04–09

Genel Özet

10–15

LEMTRADA® Özeti

16–19

Bölüm 1 - LEMTRADA®'ya Giriş

20–29

Bölüm 2 - LEMTRADA® kullanımıyla ilişkili temel riskler nelerdir?

30–35

Bölüm 3 - Önerilen hasta izlemi özeti

36–39

Bölüm 4 - LEMTRADA® tedavisi alan hastaların yönetimi

40–49

Bölüm 5 - Sıkça Sorulan Sorular

Genel özet

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) Hastalarında Lemtrada® (Alemtuzumab) Kullanımı - Sağlık Mesleği Mensubu Kılavuzu

Bu kısaltılmış bir kılavuzdur - daha fazla bilgi için kılavuzun tam haline bakınız.

Lütfen bu kılavuzun LEMTRADA® kullanımıyla ilişkili tanımlanmış olan tüm güvenlik olaylarını kapsamadığını ve Kısa Ürün Bilgisinin (KÜB) yerini tutmadığını unutmayın.

LEMTRADA[®], ileri derecede aktif relapsing remitting multipl sklerozu (RRMS) olan yetişkin özel popülasyonlarına yönelik hastalık modifiye edici tek tedavi şeklinde endikedir.

Bu kılavuz, LEMTRADA[®] tedavisini başlatmanızda ve gözlemlemenizde size destek olması, kullanımıyla ilişkili potansiyel ciddi risklere ilişkin daha fazla bilgi sağlanması ve tedavi alan hastaların izleminde ve yönetiminde iyileşme sağlanması amacıyla LEMTRADA[®] Eğitim Programının bir parçası olarak geliştirilmiştir.

LEMTRADA[®]'nın potansiyel risklerini ve yan etkilerini en aza indirmek için hekimler ve hastalar, son infüzyondan sonra en az 48 aylık takibi taahhüt etmelidir. Hastaların, iyi hissetseler ve multipl skleroz (MS) hastalıkları iyi düzeyde kontrol altında olsa dahi izleme devam etmeleri gerektiğini anlamaları önemlidir.

Hastalar, yan etkilerin bulguları hakkında bilgilendirilmeli ve kendilerine herhangi bir yan etkinin görülmesi halinde acil tıbbi yardıma başvurmaları tavsiyesi verilmelidir.

Gebelik durumunda LEMTRADA® maruziyeti

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, her LEMTRADA® tedavisi kürü sırasında ve sonrasında 4 aya kadar etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

LEMTRADA®, gebelik sırasında yalnızca potansiyel hasta yararının fetüsün taşıyacağı potansiyel riski haklı gösterdiği durumlarda kullanılmalıdır. LEMTRADA®'nın anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de bir tedavi kürü sırasında ve sonrasında 4 aya kadar emzirme önerilmemektedir. Bununla birlikte, anne sütüyle sağlanan bağışıklık yararları, emzirilen yenidoğanın LEMTRADA®'ya olası maruz kalma risklerine ağır basabilir.

Ciddi enfeksiyonlar

Yan Etki	İzlem prosedürleri	Yönetim
Ciddi enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon sonrasında:Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için ciddi enfeksiyonlarla ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Çeşitli risk minimizasyon prosedürleri
Progresif Multifokal Lökosefalopati (PML)	<ul style="list-style-type: none"> Tedavinin başlatılmasından ve yeniden uygulanmasından önce: MRG taraması yapılmalı ve PML ile uyumlu bulgular açısından değerlendirilmelidir. İnfüzyon sonrası: Hastalar, PML ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmeli ve akrabalarını veya bakım veren kişileri tedavileri hakkında bilgilendirmelidirler. 	<ul style="list-style-type: none"> JC Viral DNA için beyin-omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlanan nörolojik değerlendirmeler dahil olmak üzere ileri değerlendirme uygun şekilde gerçekleştirilmelidir

LEMTRADA® infüzyonu ile geçici olarak ilişkilendirilen ciddi yan etkiler

Yan Etki	İzlem prosedürleri	Yönetim
Miyokard iskemisi ve/veya infarktüsü		
Pulmoner alveolar hemoraji	<ul style="list-style-type: none">• İnfüzyon öncesinde: Kalp hızı ve KB dahil başlangıçtaki EKG ve vital bulgular• İnfüzyon sırasında: Vital bulguların ve genel klinik durumun en azından saatte bir olarak düzenli izlenmesi• İnfüzyon sonrasında: İnfüzyondan sonra en az 2 saat gözlem. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için ciddi reaksiyonlarla ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir.	<ul style="list-style-type: none">• Anormal vital bulgular gelişen veya ani başlangıçlı belirtiler bildiren hastalar acil olarak değerlendirilmelidir.• Reaksiyon, infüzyon sırasında görülürse tedavi acilen kesilir.
Hemorajik inme		<ul style="list-style-type: none">• Klinik belirtileri olan hastalar belirtiler tamamen ortadan kalkıncaya kadar yakından izlenmelidir.
Servikosefalik arteriyel diseksiyon		
Trombositopeni	<ul style="list-style-type: none">• İnfüzyon öncesinde: Başlangıçtaki trombosit sayısı• İnfüzyon sonrasında: İlk kürün 3. Gününde ve 5. Gününde ve sonraki her kürlerin 3. Gününde infüzyondan hemen sonra trombosit sayımı. İnfüzyondan sonra en az 2 saat gözlem. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için trombositopeni ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir	<ul style="list-style-type: none">• Klinik açıdan anlamlı trombositopeni, durum düzelineye kadar takip edilmelidir.• Hematoloji uzmanına sevk düşünülmelidir.

KB=kan basıncı; EKG=elektrokardiyografi

Gecikmiş otoimmün yan etkiler

Yan Etki	İzlem prosedürleri	Yönetim
Tiroid bozuklukları	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon öncesinde ve sonrasında tiroid fonksiyon testleri. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için tiroid bozukluklarıyla ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Endokrinoloji uzmanına sevk düşünülmelidir.
İmmün trombositopenik purpura (ITP)	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon öncesinde ve sonrasında diferansiyel tam kan sayımı. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için ITP'yle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Derhal bir hematoloğa sevk de aralarında bulunduğu uygun tıbbi müdahale hemen başlatılmalıdır.
Anti-Glomerüler Bazal Membran (anti-GBM) hastalığı dahil nefropatiler	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon öncesinde ve sonrasında serum kreatin düzeyleri testi ve mikroskop ile idrar analizi. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için nefropatilerle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir nefroloji uzmanına sevk düşünülmelidir.
Otoimmün hepatit	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon öncesinde ve sonrasında karaciğer fonksiyon testleri. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için otoimmün hepatitle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir uzmana sevk düşünülmelidir.
Hemofagositik lenfositosis (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için HLH'yle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir uzmana sevk düşünülmelidir.
Edinsel hemofili A	<ul style="list-style-type: none"> Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için edinsel hemofili A ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir hematoloji uzmanına sevk düşünülmelidir.
Trombotik trombositopenik purpura (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> İnfüzyon öncesi ve sonrası tam kan sayımı. Hastalar, infüzyon sonrası kendi kendilerini izleyebilmeleri için TTP ile ilişkili semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemen bir hematoloğa sevk dahil olmak üzere uygun tıbbi müdahale derhal başlatılmalıdır.
Erişkin Başlangıçlı Stiller Hastalığı (EBSH)	<ul style="list-style-type: none"> Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için EBSH ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir uzmana sevk düşünülmelidir.
Otoimmün ensefalit (ÖİE)	<ul style="list-style-type: none"> Otoimmün ensefalit şüphesi olan hastalarda, tanıyı doğrulamak ve alternatif etiyolojileri dışlamak için uygun tamamlayıcı muayeneler yapılmalıdır. Hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için ÖİE ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir. 	<ul style="list-style-type: none"> Tanı ve tedavi için bir uzmana sevk düşünülmelidir.

LEMTRADA® Özeti

LEMTRADA[®], aşağıda yer alan hasta gruplarına yönelik olarak, ileri derecede aktif relapsing remitting multipl sklerozu (RRMS) olan erişkinlerde hastalık modifiye edici tek tedavi şeklinde kullanım için endikedir:

- En az iki hastalık modifiye edici tedavi (DMT) içeren eksiksiz ve yeterli bir tedavi kürü uygulanmasına karşın hastalığı ileri derecede aktif olan hastalar ya da
- Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde 1 ya da daha fazla gadolinyum tutan lezyon bulunan veya T2 lezyon yükünde önceki yakın tarihli MRG tetkikine kıyasla anlamlı bir artış saptanan ve bir yılda 2 ya da daha fazla engellilik oluşturan relaps şeklinde tanımlanan hızlı bir ilerleme gösteren şiddetli RRMS hastaları.

Bu kılavuz, LEMTRADA® tedavisinin başlatılmasında ve gözlemlenmesinde size destek olması için LEMTRADA® Eğitim Programının bir parçası olarak geliştirilmiştir. LEMTRADA® kullanımıyla ilişkili ciddi risklere ilişkin daha fazla bilgi sağlamaktadır ve kullanımına ve izlemine ilişkin bir özet sunarak tedavi alan hastaların yönetiminin iyileştirilmesine yardımcı olmaktadır. Bu kılavuzdan bekleyebileceklere ilişkin daha fazla bilgi için aşağıdaki özete bakınız:

1. LEMTRADA® kullanımıyla ilişkili infüzyondan sonra kısa bir süre içerisinde ya da lenfosit repopülasyonundan sonra geç bir dönemde gerçekleşebilecek en önemli güvenlik olaylarının tanımı

Ciddi enfeksiyonlar

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

İnfüzyon sırasında veya kısa bir süre sonrasında görülen geçici olarak ilişkili yan etkiler

- Miyokard iskemisi ve infarktüsü, pulmoner alveolar hemoraji, hemorajik inme, serviko-sefalik arteriyel diseksiyon ve trombositopeni

Geç ortaya çıkan otoimmün durumlar (en sıkta en az sıklıkta görülene doğru sırayla) olayları

- Tiroid hastalıkları
 - İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)
 - Anti-Glomerüler Bazal Membran (anti-GBM) hastalığı dahil nefropatiler
 - Otoimmün hepatit
 - Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)
 - Edinsel hemofili A
 - Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
 - Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (EBSH)
 - Otoimmün ensefalit (OİE)
2. Bu potansiyel güvenlik olaylarının uygun hasta seçimi, danışmanlık, izlem ve yönetim ile nasıl hafifletilebileceğine dair öneriler
 3. Sıkça sorulan sorular (SSS) bölümü.

İlk kez LEMTRADA® reçetelenmesi ve hasta takip ziyaretleri sırasında Reçete Eden Hekimler İçin Kontrol Listesi de kullanılacaktır.

Ek olarak bir **Hasta Kılavuzu** ve **Hasta Uyarı Kartı** da hazırlanmıştır ve bunlar LEMTRADA® tedavisinin başlangıcında hastalara verilmelidir.



Hasta Kılavuzu:

İlk reçeteleme sırasında ve takip ziyaretlerinde hastanızla birlikte düzenli olarak dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Hastaları potansiyel güvenlilik olaylarının bulgu ve belirtilerine ilişkin eğitime, onlarda testlere uyum gösterme gerekliliği ve belirtileri takip etmeleri, ortaya çıkmaları halinde acil tıbbi yardıma başvurmaları konusunda farkındalık oluşturma amacını taşımaktadır.

Hasta Uyarı Kartı

LEMTRADA® alan hastalara tedavi uygulayan herhangi bir SMM'yi bilgilendirme amaçlı bir araç olarak kullanılır. Hastalar (veya uygun olan durumda bakım veren kişi) bu kartı her zaman yanında taşımaları ve onlara tedavi uygulayan her SMM'ye bu kartı göstermelidir.



Bu materyaller, Sanofi Genzyme Medikal Departmanından SANOFİ SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ. Esentepe Mah. Büyükdere Cad. No:193/11 Şişli İstanbul Tel: +90 (212) 339 10 00 Faks: + 90 (212) 339 11 99 talep üzerine edinilebilir.

Lütfen bu kılavuzun LEMTRADA® kullanımıyla ilişkili tanımlanmış olan tüm güvenlilik olaylarını kapsamadığını ve KÜB'ün yerini tutmadığını unutmayın.

Bölüm 1

LEMTRADA®'ya

Giriş

LEMTRADA® tedavisi yalnızca, yoğun bakıma kolay erişimi olan hastane koşullarında MS hastalarının tedavisinde deneyimli bir nörolog tarafından başlatılmalı ve gözlemlenmelidir.

Özellikle miyokard iskemisi ve miyokard infarktüsü, serviko-sefalik arteriyel diseksiyon, hemorajik inme, otoimmün durumlar ve enfeksiyonlar olmak üzere advers reaksiyonların zamanında tanısı ve yönetimi için gerekli uzmanlar ve ekipman mevcut olmalıdır. Sitokin salınım sendromunun, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ve/veya anafilaktik reaksiyonların yönetimine yönelik kaynaklar mevcut olmalıdır.

LEMTRADA®'nın olası risklerini ve yan etkilerini en aza indirmek için hekimler ve hastalar son LEMTRADA® infüzyonundan sonra en az 48 aylık takibi taahhüt etmelidir. Hastaların, iyi hissetmeler ve MS hastalıkları iyi düzeyde kontrol altında olsa dahi izleme devam etmeleri gerektiğini anlamaları önemlidir.

Siz, hastanız ve hastanın MS sağlık hizmeti ekibi arasında bir ortaklık oluşturulması ve bunun yanında hasta eğitim araçlarının nasıl kullanılacağına dair dikkatli bir inceleme yapılması hastanızın periyodik testlere uyum göstermesine, belirtileri zamanında tanınmasına ve bildirmesine ve gerekli olması halinde hızlı ve uygun tedaviyi almasına yardımcı olacaktır. **Detaylı izlem gereklilikleri Bölüm 3'te anlatılmaktadır.**

Tedaviyi ve gerekli takibin uzunluğunu daha iyi anlamak için lütfen Şekil 1'e bakınız.

Şekil 1 - LEMTRADA pozolojisinin özeti



***Not:** İlk infüzyon (1. kür) sonrası 6 yıl hastaların takip edildiği bir çalışma, hastaların çoğunun 2. tedavi küründen sonra başka tedaviye ihtiyaç duymadığını göstermiştir.

Bölüm 2

LEMTRADA®

kullanımıyla ilişkili temel riskler nelerdir?

1. Ciddi enfeksiyonlar

(10 hastanın ≥ 1 'ini etkilemektedir)

LEMTRADA® kullanımı, tedaviyi takip eden haftalar içinde görülebilen ancak yıllar sonra da ortaya çıkabilen ciddi enfeksiyon riskiyle ilişkilidir. Ciddi enfeksiyon riskini en aza indirmek için aşağıdakiler önemlidir:

- Aktif enfeksiyon bulunması durumunda tedavi başlangıcını enfeksiyon tamamen ortadan kalkıncaya kadar ertelemek
- HIV taraması yapılması, hem aktif hem de inaktif ("latent") tüberküloz riskinin yerel kılavuzlara göre değerlendirilmesi, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) taraması yapılması
- Kadın hastalarda human papillomavirüs (HPV) taraması ve yıllık tarama tekrarı. Tedavi öncesinde aşılamanın değerlendirilmesi
- Tedaviye başlamadan en az 6 hafta önce yerel bağışıklama gerekliliklerinin tamamlanması düşünülmelidir. LEMTRADA®'yı takiben herhangi bir aşıya karşı bağışıklık yanıtı üretebilme kapasitesi araştırılmamıştır.
- Tedaviye başlamadan önce yerel kılavuzlara göre sitomegalovirüs (CMV) immün serolojik durumunun değerlendirilmesi yapılabilir.
- İnfüzyon öncesindeki iki hafta süresince, infüzyon sırasında ve sonrasında en az 1 ay boyunca listeriyoz önleme diyeti önerilir. Enfeksiyon riskini azaltmak için LEMTRADA® alan hastalar infüzyon öncesinde iki hafta, infüzyon sırasında ve sonrasında en az 1 ay boyunca az pişmiş veya pişmemiş etleri, yumuşak peynirleri ve pastörize olmayan süt ürünlerini tüketmekten kaçınılmalıdır.
- Tedavinin 1. gününde anti-herpes profilaksisi başlatılmalı ve her tedavi kürünü takiben en az 1 ay boyunca sürdürülmelidir.
- Diğer immünomodülatör ajanlarla eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır.

2. Progresif Multifokal Lökoensefalopati

MS hastalarında alemtuzumab tedavisi sonrasında nadir PML olguları (fatal olanlar dahil) bildirilmiştir. Alemtuzumab tedavisi alan hastalar, PML'ye işaret eden bulgular açısından izlenmelidir. Özel öneme sahip risk faktörleri arasında özellikle PML'ye neden olma riski bilinen diğer MS tedavileri olmak üzere önceki immünosupresif tedaviler yer almaktadır.

Alemtuzumab tedavisinin başlatılmasından ve yeniden uygulanmasından önce, MRG taraması yapılmalı ve PML ile uyumlu bulgular açısından değerlendirilmelidir. JC Viral DNA için beyin-omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrarlanan nörolojik değerlendirmeler dahil olmak üzere ileri değerlendirme uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

Hekim, hastanın fark etmeyebileceği PML'ye işaret eden belirtiler (örn., bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik belirtiler) açısından özellikle tetikte olmalıdır.

3. LEMTRADA® infüzyonu ile geçici olarak ilişkilendirilen ciddi yan etkiler

Pazarlama sonrası kullanım sırasında, nadir, ciddi ve bazen ölümlü sonuçlanabilen geçici olarak ilişkili advers olaylar bildirilmiştir. Olguların çoğunda reaksiyonlar, LEMTRADA® infüzyonundan sonraki 1–3 gün içerisinde ortaya çıkmıştır. Reaksiyonlar dozların herhangi birini takiben ve ikinci kür sonrasında görülmüştür.

Bu güvenlilik olayları şunları içermiştir:

- Miyokard iskemisi ve/veya miyokard infarktüsü (insidansı bilinmiyor)
- Pulmoner alveolar hemoraji (insidansı bilinmiyor)
- Hemorajik inme (insidansı bilinmiyor)
- Servikosefalik arteriyel diseksiyon (insidansı bilinmiyor)
- Trombositopeni (10 hastadan 1'ini etkilemektedir)

Kalp hızı ve kan basıncı dahil olmak üzere anormal vital bulgular gelişen ya da yukarıdakilere karakteristik olan belirtilerin ani başlangıcını bildiren hastalara, hemen acil tıbbi yardıma başvurmaları tavsiye edilmelidir. İnfüzyon talimatlarına ilişkin önemli bilgiler için bkz. 'Bölüm 3: Önerilen hasta izlemi özeti'.

4. Geç otoimmün yan etkiler

LEMTRADA® kullanımı, aŖağıdakiler dahil olmak üzere infüzyonu takiben aylar ila yıllar sonra görülebilen otoimmün olay riskiyle ilişkilidir:¹

- Tiroid hastalıkları
(10 hastadan >1'ini etkilemektedir)
- İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) (10 hastadan <1'ini etkilemektedir)
- Anti-Glomerüler Bazal Membran (anti-GBM) hastalığı dahil nefropatiler (100 hastadan <1'ini etkilemektedir)
- Otoimmün hepatit (insidansı bilinmiyor)
- Hemofagositik lenfositosis (HLH)
(1000 hastadan <1'ini etkilemektedir)
- Edinsel hemofili A
(100 hastadan <1'ini etkilemektedir)
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
(1000 hastadan <1'ini etkilemektedir)
- Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (EBSH) (insidansı bilinmemektedir)
- Otoimmün ensefalit (OİE) (insidansı yaygın değildir)

Bu olaylar morbidite ve/veya mortaliteye yol açan şekilde ciddi olabilir, pik insidans tedaviden 18-36 ay sonra görülür ve bazı olgularda, 48 aylık izlem döneminden sonra da ortaya çıkabilir. İzlem ve erken tespit bu olayları yaşayan hastaların sonuçlarında iyileşme sağlayabilir.

Laboratuvar değerlerinin dikkatli izlenmesi ve bulgu ve belirtiler açısından tetikte olunması önemlidir. Bu riskleri daha iyi anlayabilmek için lütfen aŖağıdaki bölümleri dikkatle inceleyin. LEMTRADA® kullanım riskini azaltmaya ilişkin önemli bilgiler için Bkz. Bölüm 3: Önerilen hasta izlemi özeti.

Tiroid bozuklukları (10 hastadan ≥ 1 'ini etkilemektedir)

Klinik çalışmalarda hipertiroidi ve hipotiroidi dahil otoimmün tiroid bozuklukları bildirilmiştir. Tiroid bozuklukları klinik çalışmalarda oldukça yaygın görülmüş ve çoğu hafif ila orta şiddette olmuştur.

Bazı olgular geçici olmuş ve tedavi gerekli olmamıştır. Tiroid ile ilişkili olayların çoğu tıbbi tedavi ile yönetilebilmiş ancak bazı hastalarda cerrahi müdahale gerekli olmuştur.

Hastanızı tiroid durumunun tipine göre değişen şekilde hayat boyu tedaviye gereksinim duyabileceği konusunda bilgilendirmeniz önemlidir.

- Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında son infüzyonu takiben en az 48 ay boyunca devam edecek şekilde her 3 ayda bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri gibi tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.
- Ek olarak tiroid bozukluklarının bulgu ve belirtilerine de dikkat edilmelidir.
- Tiroid hastalığı, gebe kalan kadınlarda özel risk teşkil etmektedir. Tedavi edilmeyen tiroid hastalığı, anne karnındaki ve yenidoğan bebeğe zarar verebilir. Gebelik döneminde tedavi edilmeyen hipotirodi, düşük riskini ve mental retardasyon, cücelik gibi fetüste hasarların görülme riskini arttırmaktadır. Maternal TSH reseptör antikoru geliştirmekte olan fetüse aktarılabileceği ve yenidoğanın geçici Basedow hastalığına (Graves hastalığı olarak da bilinir) yol açabileceği için Basedow hastalığı olan gebe kadınlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

İmmün trombositopenik purpura (ITP) (10 hastadan < 1 'ini etkilemektedir)

ITP genellikle anti-trombosit antikoru ile ilişkili bir otoimmün hastalıktır. ITP örnekleri için lütfen Şekil 2'ye bakınız. ITP belirtileri arasında kolay morarma, kolay kanama ve normalden daha fazla veya düzensiz menstrüel kanama yer almaktadır (ancak bunlarla sınırlı değildir). ITP'nin bu klinik bulguları ciddi kanama gelişiminden önce aşikar olabilir veya olmayabilir. Normal bir trombosit sayımından kısa bir süre sonra ITP bulgu ve belirtilerinin gözlenmesi de nadir değildir.

ITP, morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir durum olabilir ve doz uygulamasından yıllar sonra görülebilir. Klinik çalışmalarda ITP hastaları, zamanında tanı almış ve yönetilmiş ve çoğu olgu birinci basamak tıbbi tedaviye yanıt vermiştir.

Tüm hastaların aşağıdaki şekilde ITP açısından takip edilmesi önemlidir:

Şekil 2- ITP Örnekleri

Kollarda kolay veya aşırı morarma örneği

Vücudun neresinde?

Morarmalar yalnızca kollarınızda değil vücudunuzun herhangi bir yerinde meydana gelebilir.



Bacakta peteşi ve purpura örneği

Peteşiler, derinin altında kırmızı, pembe veya mor renkte küçük, dağınık, "iğne ucu" şeklinde lekelerdir.

Vücudun neresinde?

Hastanın vücudunda herhangi bir alanda görülebilir

Dilin altında purpura örneği

Vücudun neresinde?

Peteşi ve purpura ağzın herhangi bir alanının (dilin altında, damakta, iç yanakta, dilde, diş etlerinde) da dahil olduğu, mukoz membranda görülebilir.



Not: Bu fotoğraflar yalnızca morarma veya peteşi örneklerini gösterme amaçlı bir kılavuzdur. Hastada, bu fotoğraflarda görülenlere kıyasla daha az şiddetli olan tipte morarma veya peteşi görülebilir ve yine de ITP söz konusu olabilir.

- Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında son infüzyonu takiben en az 48 ay sonrasında kadar aylık olarak diferansiyel tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Hasta ITP'nin klinik belirtileri açısından kontrol edilmelidir.
- Hastaya aylık kan izlemine uyum sağlamanın ve son infüzyonlarından en az 48 ay sonrasında kadar devam etme gerekliliğinin önemine dair danışmanlık verilmelidir.
- Hasta, ITP ile ilişkili belirtileri nasıl tanıyacağına dair eğitilmeli ve hastanın tetikte olması gerektiği vurgulanmalıdır.
- Eğer ITP'den şüphelenilirse, hastanın derhal bir hematoloğa sevkini de içeren uygun tıbbi müdahale hemen başlatılmalıdır. Şiddetli veya yaygın kanama hayatı tehdit edicidir ve acil müdahale gerektirir.

ITP ortaya çıktıktan sonra LEMTRADA® ile tekrar tedavi uygulamasıyla ilişkili potansiyel risk bilinmemektedir.

Anti-GBM hastalığının da yer aldığı nefropatiler (100 hastadan < 1'ini etkilemektedir)¹

Klinik çalışmalarda MS hastalarında LEMTRADA® ile tedavi sonrasında anti-GBM hastalığı dahil nefropati nadiren bildirilmiştir ancak genel olarak son uygulamadan sonraki 39 ay içinde görülmüştür.

Nefropatilerin klinik manifestasyonları arasında serum kreatininde artış, hematüri ve/veya proteinüri olabilir. Klinik çalışmalarda gözlenmemiş olsa da hemoptizi olarak kendini gösteren alveoler hemoraji, anti-GBM hastalığında görülebilir (Goodpasture Sendromu).

Hastalar asemptomatik olabileceği için periyodik laboratuvar testlerinin, son LEMTRADA® infüzyonundan en az 48 ay sonrasında kadar yürütülmesi önemlidir:

- Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında aylık olarak serum kreatinin düzeyleri bakılmalıdır.
- Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında aylık olarak mikroskopiye de içeren idrar analizi yapılmalıdır. Menstrüasyon görülen kadınlarda yalancı pozitifliği önleme için idrar analizinin zamanlaması değerlendirilmelidir. 48 aylık dönemin ardından, nefropatiye işaret eden klinik bulgulara dair test yapılmalıdır.

- Serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre anlamlı değişimler, açıklanamayan hematüri ve/veya proteinüri gözlemi, bir nefroloğa sevk de aralarında bulunduğu, nefropatiler açısından acilen daha detaylı değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir. Nefropatilerin erken teşhis ve tedavisi kötü sonuç riskini azaltabilir.

Anti-GBM hastalığı tedavi edilmezse hayatı tehdit edicidir ve bu nedenle acil müdahale gerektirir. Acil tedavi olmadan hastalarda hızla diyaliz ve/veya transplantasyon gerektiren böbrek yetmezliği gelişebilir ve ölüm görülebilir.

Otoimmün hepatit (insidansı bilinmiyor)

Pazarlama sonrası koşullarda LEMTRADA® tedavisi alan hastalarda nadiren ölümcül olgular dahil olmak üzere klinik olarak anlamlı karaciğer hasarına yol açan otoimmün hepatit nadiren bildirilmiştir.

Hastalar karaciğer hasarı ile ilişkili belirtiler açısından bilgilendirilmelidir. Bir hastada karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden klinik bulgular veya belirtiler, örneğin karaciğer büyümesi, spider anjiyomlar, assit, açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı ve/veya şişkinliği, eklem ağrısı, yorgunluk, anoreksi ya da sarılık ve/veya koyu renkli idrar gelişmesi durumunda ayırıcı tanıda otoimmün hepatit düşünölmelidir.

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) (1000 hastadan < 1'ini etkilemektedir)

Bu şiddetli sistemik inflamatuvar sendrom pazarlama sonrası koşullarda LEMTRADA® tedavisi alan hastalarda nadiren bildirilmiştir ve erken tanı ve tedavi olmazsa yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir.

HLH'nin karakteristik bulgu ve belirtileri arasında yüksek ve sürekli ateş, döküntü, hepatosplenomegali, pansitopeniler ve lenfadenopati yer almaktadır. Hastalar, HLH'nin bu potansiyel belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. HLH gelişiminden şüphelenmeniz halinde hastalarınızı bir uzmana sevk etmeyi düşünün.

Edinsel hemofili A (100 hastadan < 1'ini etkilemektedir)

Hem klinik çalışmalarda hem de pazarlama sonrası koşullarda edinsel hemofili A olguları bildirilmiştir.

Hastalar, kesilerden veya yaralanmalardan ya da cerrahi veya dental işlemler sonrasında açıklanamayan ve aşırı şekilde kanama, çok sayıda geniş veya derin morluklar, aşılamalardan sonra olağan dışı kanama, eklemlerde ağrı veya şişlik, hematüri ya da kanlı dışkı şeklindeki bulgu ve belirtiler olması durumunda acil tıbbi yardıma başvurmalıdır.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (100 hastadan < 1'ini etkilemektedir)

Pazarlama sonrası kullanım sırasında, LEMTRADA® ile tedavi edilen hastalarda ölümcül olabilen TTP bildirilmiştir. TTP, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren ciddi bir durumdur.

TTP trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi, nörolojik sekel, ateş ve böbrek yetmezliği ile karakterize edilebilir. Erken tanınıp tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir.

Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (EBSH) (insidansı bilinmemektedir)

Pazarlama sonrası kullanım sırasında, LEMTRADA® ile tedavi edilen hastalarda EBSH bildirilmiştir. EBSH, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, nadir görülen enflamatuvar bir durumdur.

EBSH olan hastalarda sıralanan bulgu ve belirtilerin bir kombinasyonu görülebilir: enfeksiyon, malignite ve diğer romatizmal durumların yokluğunda ateş, artrit, döküntü ve lökositoz. Bulgu veya belirtiler için alternatif bir etiyolojinin belirlenememesi durumunda, LEMTRADA ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Otoimmün Ensefalit (OİE) (insidansı yaygın değildir)

LEMTRADA® ile tedavi edilen hastalarda otoimmün ensefalit olguları bildirilmiştir.

Otoimmün ensefalit, genellikle yeni başlangıçlı fokal nörolojik bulgular ve nöbetlerle birlikte seyreden, subakut başlangıçlı (aylar içinde hızlı ilerleyen) hafıza bozukluğu, mental durum değişikliği veya psikiyatrik belirtiler ile karakterizedir. Otoimmün ensefalit şüphesi olan hastalarda, tanıyı doğrulamak ve alternatif etiyolojileri dışlamak için beyin görüntüleme (MRG), EEG, lomber ponksiyon ve uygun biyobelirteçler (örneğin, nöral otoantikorlar) için serolojik testler yapılmalıdır.

Bölüm 3

Önerilen hasta izlemi özeti

Tablo 1 – İnfüzyonla geçici olarak ilişkili olan yan etkilerin riskini azaltmak için tedavi öncesi önerilerinin özeti

	İnfüzyon öncesinde
Ön tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Her tedavi kürünün ilk 3 gününün her birinde tedaviden hemen önce kortikosteroidler uygulanmalıdır (1000 mg metilprednizolon veya eş değeri)• Antihistaminikler ve/veya antipiretikler ile ön tedavi düşünölmelidir.• Herpes enfeksiyonuna yönelik oral profilaksi, her bir tedavi küründe tedavinin ilk gününden itibaren başlamak ve LEMTRADA® ile tedavinin ardından en az 1 ay boyunca devam edilmek üzere tüm hastalara uygulanmalıdır (günde iki kez 200 mg asiklovir veya eşdeğeri)

Tablo 2 – İnfüzyon sırasında önlem ve izlem önerilerinin özeti

	İnfüzyon öncesinde	İnfüzyon sırasında	İnfüzyon sonrasında
EKG, kalp hızı ve KB dahil vital bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Kalp hızı ve KB dahil başlangıçtaki vital bulgular belirlenmelidir.• Başlangıç EKG'si	<ul style="list-style-type: none">• Kalp hızına, KB'ye ve genel klinik duruma ilişkin en azından her saat başı olmak üzere sık izlem gerçekleştirilmelidir.• Hastada ciddi advers olay gelişimine işaret eden klinik belirtiler olması durumunda infüzyon kesilmelidir.	
Trombosit Sayıları	<ul style="list-style-type: none">• Başlangıçtaki trombosit sayısı		<ul style="list-style-type: none">• İlk kürün 3. gününde ve 5. gününde ve sonraki her kürün 3. Gününde infüzyondan hemen sonra trombosit sayımı yapılmalıdır.
Gözlem			<ul style="list-style-type: none">• En az 2 saat gözlem – ciddi bir AO'ya ilişkin klinik belirtileri gösteren hastalar, belirtiler tamamen iyileşinceye kadar yakından izlenmelidir.

AO=advers olay; KB=kan basıncı; EKG=elektrokardiyografi

Tablo 3 - Geç otoimmün yan etkilere ilişkin risk minimizasyon özeti

	İnfüzyon öncesinde	İnfüzyon sonrasında (Aylık) En az 48 ay boyunca	İnfüzyon sonrasında (Üç ayda bir) 48 ay boyunca
İzlem	<ul style="list-style-type: none">• TSH düzeyleri dahil tiroid fonksiyon testleri• Diferansiyel tam kan sayımı• Serum kreatinin• Mikroskopiye de içeren idrar tahlili• Serum transaminazları	<ul style="list-style-type: none">• Diferansiyel tam kan sayımı• Serum kreatinin• Mikroskopiye de içeren idrar tahlili• Serum transaminazları	<ul style="list-style-type: none">• TSH düzeyleri dahil tiroid fonksiyon testleri

TSH=Tiroid Uyarıcı Hormon

Hastanızla birlikte periyodik izlemlerini planlamanız ve yönetmeniz – test sonuçlarını değerlendirmeniz ve advers olay (AO) belirtilerine karşı tetikte kalmanız önemlidir.

Hastanızın, asemptomatik olsalar ve MS hastalıkları iyi düzeyde kontrol edilse dahi son LEMTRADA infüzyonunu takiben en az 48 ay boyunca periyodik testlere yönelik taahhüdü anlamasını sağlamanız oldukça önemlidir.

- İlk reçeteleme sırasında ve takip ziyaretlerinde düzenli olarak hastanızla birlikte LEMTRADA® Hasta Kılavuzunu ve Kullanma Talimatını inceleyin. Tedaviden önce hastalar, tedavinin riskleri ve faydaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaya, 48 aylık takip döneminden sonra dahi otoimmün durumlarla ilişkili belirtilere yönelik tetikte kalması ve herhangi bir endişesi olması durumunda tıbbi yardıma başvurması hatırlatılmalıdır.
- Hastayı, Hasta Uyarı Kartını her zaman üzerinde taşıması konusunda teşvik edin. Hastalar, Hasta Uyarı Kartını, özellikle tıbbi bir acil durumda olmak üzere kendilerine herhangi bir nedenle tedavi uygulayan tüm SMM'lere göstermelidir.

Gebelik durumunda LEMTRADA® maruziyeti

Gebe kadınlarda LEMTRADA® kullanımını değerlendiren sınırlı düzeyde veri mevcut olsa da LEMTRADA®'nın plasenta bariyerini geçme ve fetüse risk teşkil etme potansiyeli vardır. Bu nedenle LEMTRADA®, gebelik sırasında yalnızca potansiyel yararın, fetüse potansiyel zararı haklı gösterdiği durumlarda kullanılmalıdır

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, her LEMTRADA® tedavisi kürü sırasında ve sonrasında 4 aya kadar etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

LEMTRADA®'nın anne sütüne geçmesi de olası olduğu için bir tedavi kürü sırasında veya sonrasında 4 aya kadar emzirme önerilmemektedir. Bununla birlikte, anne sütüyle sağlanan bağışıklık yararları, emzirilen yenidoğanın LEMTRADA®'ya olası maruz kalma risklerine ağır basabilir.

Bölüm 4

LEMTRADA® tedavisi alan hastaların yönetimi

Hasta Uyumuna Yardımcı Araçlar

LEMTRADA® tedavisi alan hastalar için, onları desteklemeye yardımcı olabilecek ve laboratuvar testlerine uymalarını sağlayacak bir ilave risk minimizasyon faaliyeti mevcuttur.

Lemtrada Risk Minimizasyon ve İzlem Merkezi (LERMİM):

İlave bir Risk Minimizasyon Aktivitesi olan bu faaliyet ile, LEMTRADA® tedavisi alan tüm hastaların izlem programına uyumunun desteklenmesi ve test sonuçlarının hastaların hekimleri tarafından kontrol edilmesine yardımcı olunması amaçlanmıştır.

Faaliyet kapsamında Lemtrada tedavisi almış ve alacak MS hastalarına zorunlu takip test/tahlil bilgisi ile bu testlerin yapılması gereken tarih bilgisini içeren hatırlatmalar yapılır. Ayrıca, LERMİM'e hasta tarafından iletilen test sonuçlarının, bu proje özelinde kurulmuş olan dijital sisteme yüklenmesi ve eş zamanlı olarak, hastanın ilgili hekiminin aynı sistem üzerinden bilgilendirilmesi sağlanır.

Bu faaliyet kapsamındaki hatırlatma amaçlı iletişimler, tedaviyi reçete eden sorumlu hekimin, Lemtrada tedavisi alan/alacak hastasının hukuki mevzuat kapsamında bilgilendirilerek bizzat onayı alındıktan sonra LERMİM hasta iletişim hattı üzerinden gerçekleştirilir. LERMİM çalışanının hastalara hatırlatmalar için kullanılan iletişim hattı (0850 800 67 00), bir danışma veya şikayet hattı değildir.

Bu hizmetler hastaların kişisel verilerini uygun veri koruma mevzuatına göre toplayıp işleyecek üçüncü bir parti tarafından sunulacaktır. Hastaların kişisel verileri güvenli bir şekilde saklanacak ve LEMTRADA® üreticisi dahil diğer partilerle paylaşılmayacaktır.

BÖLÜM 5

Sıkça Sorulan Sorular (SSS)

LEMTRADA® tedavisi alan hastalar, bu kılavuzda ele alınan güvenlilik olaylarını yaşama açısından genel popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Lütfen, LEMTRADA® reçete etmeden önce bu yan etkilerle ilişkili riskleri en aza indirmek için gerekli adımları değerlendirin.

Kontrendikasyonlar

Hastamda LEMTRADA® tedavi kürüne başlamak istediğimde bir enfeksiyon olması durumunda ne olur?

Şiddetli aktif enfeksiyonu olan hastalarda LEMTRADA uygulamasının başlatılmasını tam düzelme görülene kadar ertelemeniz gerekmektedir. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, LEMTRADA kullanımı için bir kontrendikasyondur.

LEMTRADA tedavisinin kontrendikasyonları nelerdir?

Bir hastada aşağıdakilerin olması durumunda LEMTRADA'yı kullanmayın:

- Alemtuzumaba veya KÜB bölüm 6.1'de yer alan diğer yardımcı maddelere karşı alerjik olması
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu olması
- Tam düzelme sağlanıncaya kadar şiddetli aktif enfeksiyonlar olması
- Kontrol altına alınmamış hipertansiyon bulunması
- Serviko-sefalik arterlerde arteriyel diseksiyon öyküsü olması
- İnme öyküsü olması
- Anjina pektoris ya da miyokard infarktüsü öyküsü olması
- Bilinen koagülopatisi olması ve antitrombosit ya da antikoagülan tedavi alıyor olması
- Eş zamanlı başka otoimmün hastalıkları (MS dışında) bulunması

Tedavi

LEMTRADA® nasıl uygulanır ve infüzyon ne kadar sürer?

LEMTRADA® ile ilk tedavi iki adet kür şeklinde intravenöz infüzyon ile uygulanır. İlk tedavi kürü, 5 ardışık günde yapılan günlük infüzyonlardan oluşur. İkinci tedavi kürü 12 ay sonra uygulanır ve 3 ardışık günde yapılan günlük infüzyonlardan oluşur. Klinik kriterlere ve/veya görüntüleme kriterlerine göre MS hastalığı aktivitesine dair kanıt görülmesi durumunda gereken şekilde ek üçüncü ve dördüncü tedavi kürü/kürleri değerlendirilebilir ve önceki tedavi küründen en az 12 ay sonra 3 ardışık günde yapılan günlük infüzyonlardan oluşur.

İnfüzyonla geçici olarak ilişkili bir yan etkinin görülmesi durumunda gereken şekilde uygun semptomatik tedavi verilmelidir. İnfüzyon iyi tolere edilmezse, infüzyon süresi uzatılabilir. Şiddetli reaksiyonlar görülürse tedavi hemen kesilmelidir.

Tedaviye yeniden başlamadan önce hasta, LEMTRADA®'nın advers olay profili kılavuzluğunda tıbbi olarak değerlendirilmelidir. Hastanın gelecekte ciddi klinik bir sonuç yaşama riski olduğunun düşünülmesi durumunda LEMTRADA® infüzyonunun kalıcı olarak kesilmesi değerlendirilir (daha fazla ayrıntı için lütfen bkz. Bölüm 3).

Anafilaksiye atfedilen reaksiyonlar, infüzyonla ilişkili reaksiyonların aksine nadiren bildirilmiştir. Ancak anafilaksi veya ciddi reaksiyonların yönetimine ilişkin kaynaklar mevcut olmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların zamanında hafifletilebilmesi için hastanın potansiyel kardiyovasküler ve serebrovasküler risk faktörleri, akciğer hastalığı ve eş zamanlı ilaçları konusunda bilgiliniz gerekmektedir.

Uygulanması gereken herhangi bir profilaktik tedavi var mıdır?

Hastalara her tedavi kürünün ilk 3 gününde LEMTRADA® uygulamasından hemen önce kortikosteroidler (1000 mg metilprednizolon veya eş değeri) ile premedikasyon yapılmalıdır. Ek olarak LEMTRADA® uygulamasından önce antihistaminikler ve/veya antipiretikler ile premedikasyon uygulaması da değerlendirilebilir.

Tedavi sırasında ve sonrasında en az 1 ay boyunca tüm hastalara herpes enfeksiyonuna yönelik oral profilaksi uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda hastalara günde iki kez 200 mg asiklovir (veya eş değeri) uygulanmıştır.

Yan etkilerin izlemi

LEMTRADA® tedavisine başlamadan önce hangi laboratuvar testleri yapılmalıdır?

Yapılması gereken testler şu şekildedir:

- Diferansiyel tam kan sayımı
- Serum transaminazları
- Serum kreatinin
- Mikroskopiye de içeren idrar tahlili
- Tiroid stimüle edici hormon (TSH) gibi tiroid fonksiyon testleri

LEMTRADA® tedavisi sırasında ve sonrasında laboratuvar testlerine devam edecek miyim? Ne kadar süreyle?

Evet. Testlere tedaviden önce (başlangıç testleri) başlanmalı ve son infüzyonu aldıktan sonra en az 48 ay boyunca devam edilmelidir. Hangi testlerin, ne zaman ve ne kadar süreyle yapılacağına dair ayrıntılar Bölüm 3: Önerilen hasta izlemi özetinde bulunmaktadır.

Hastalar, LEMTRADA® infüzyonu aldıktan sonra ne kadar süreyle gözlenmelidir?

Hastalar tedaviden sonra en az 2 saat gözlenmelidir. Ciddi bir advers olayın klinik belirtilerini gösteren hastalar, belirtiler tamamen ortadan kalkıncaya kadar yakından izlenmelidir ve hospitalizasyon uygun şekilde uzatılmalıdır.

Trombosit sayımı ne zaman yapılmalıdır?

Başlangıçta infüzyon öncesinde bir trombosit sayımı yapılmalıdır. Aynı zamanda ilk kürün 3. gününde ve 5. gününde ve sonraki her kürün 3. gününde infüzyondan hemen sonra da trombosit sayımı yapılmalıdır.

Yan etkilerin yönetimi

İnfüzyonla geçici olarak ilişkilendirilen ciddi yan etkilerin bulgu ve belirtileri nelerdir?

Kan basıncı dahil vital bulgularda anormallik gelişen ya da ani şekilde göğüs ağrısı, boyun ağrısı, yüzde sarkma, solunum güçlüğü, şiddetli dispne, şiddetli baş ağrısı, bir tarafta güçsüzlük, konuşma güçlüğü, kanlı öksürük başlangıcı veya morarma görülen hastalar bir an önce değerlendirilmelidir. Hastalara, belirtilerin herhangi birinin görülmesi durumunda acil tıbbi yardıma başvurmaları tavsiye edilmelidir.

LEMTRADA® infüzyonuyla geçici olarak ilişkilendirilen ciddi yan etki şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Hastaların miyokard iskemisi ve infarktüsü, pulmoner alveolar hemoraji, hemorajik inme, serviko-sefalik arteriyel diseksiyon ve trombositopeni açısından izlenmesi önemlidir. Uygulama başlangıcında ve sonrasında düzenli olarak kan basıncı ve kalp hızı dahil vital bulguların takibi tavsiye edilir. İlk tedavi kürünün 3. gününde ve 5. gününde ve sonraki her kürün 3. gününde trombosit sayımı yapılması önerilmektedir. Daha fazla ayrıntı için bkz. Bölüm 3: Önerilen hasta izlemi özeti.

İmmün trombositopenik purpuranın (ITP) bulguları ve belirtileri nelerdir?

ITP belirtileri arasında kolay morarma, peteşi, spontan mukokütanöz kanama (örn., epistaksis, hemoptizi), yoğun veya düzensiz menstrüel kanama yer alabilmektedir (ancak bunlarla sınırlı değildir). Bu klinik ITP bulguları şiddetli kanama gelişiminden önce de belirgin olabilir. Düşük trombosit sayıları veya başlangıca göre klinik olarak anlamlı değişiklikler de ITP bulgusu olabilir. Daha fazla ayrıntı için bkz. Şekil 2.

ITP şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Hastaların zamanında tanı alması ve yönetilmesi için tüm hastaların ITP açısından takip edilmesi önemlidir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ve son infüzyondan sonra en az 48 ay boyunca aylık aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır.

ITP'den şüphelenilmesi durumunda derhal trombosit sayısı çalışılmalıdır. Eğer ITP başlangıcı doğrulanırsa, derhal bir hematoloğa sevk de aralarında bulunduğu uygun tıbbi müdahale hemen başlatılmalıdır. Şiddetli veya yaygın kanama hayatı tehdit edicidir ve acil müdahale gerektirir.

Hangi belirtiler anti-Glomerüler Bazal Membran (anti-GBM) hastalığı gibi nefropatiler ile ilişkili olabilir?

Nefropatinin manifestasyonları içerisinde serum kreatinin düzeyinde yükselme, hematüri ve/veya proteinüri yer alabilir. Klinik çalışmalarda görülmemiş olsa da, anti-GBM hastalığı ile birlikte, hemoptizi olarak ortaya çıkan alveoler hemoraji de görülebilir. Hastalar asemptomatik olabileceği için periyodik laboratuvar testlerinin (serum kreatininini ve mikroskopiyi de içeren idrar analizi) yapılması önemlidir.

Nefropati şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre anlamlı değişimler, açıklanamayan hematüri ve/veya proteinüri gözlemi, derhal bir uzmana sevkini de aralarında bulunduğu, nefropatiler açısından daha detaylı değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir. Nefropatilerin erken teşhis ve tedavisi kötü sonuç elde edilme riskini azaltabilir.

Otoimmün Hepatitin bulgu ve belirtileri nelerdir?

Otoimmün hepatitin belirtileri arasında karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden enzim yükselmeleri veya belirtiler (örneğin açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksi ya da sarılık ve/veya koyu renkli idrar) yer almaktadır.

Otoimmün Hepatit şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Serum transaminazları düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Eğer karaciğer hasarı doğrulanırsa, derhal bir uzmana sevkini de aralarında bulunduğu uygun tıbbi müdahale hemen başlatılmalıdır. Otoimmün hepatit dahil olmak üzere karaciğer hasarının erken teşhis ve tedavisi kötü sonuç riskini azaltabilir.

Hemofagositik lenfositosisin (HLH) bulgu ve belirtileri nelerdir?

HLH'nin karakteristik bulgu ve belirtileri arasında şunlar yer almaktadır: yüksek ve sürekli ateş, döküntü, hepatosplenomegali, pansitopeniler ve lenfadenopati.

HLH şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Düzenli laboratuvar takibi yapılmalıdır ve hastalarda patolojik immün aktivasyona ilişkin manifestasyonların erken dönemde gelişmesi durumunda hastalar derhal değerlendirmeye alınmalı ve HLH tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Edinsel hemofili A'nın bulgu ve belirtileri nelerdir?

Hastalar, kesilerden veya yaralanmalardan ya da cerrahi veya dental işlemler sonrasında açıklanamayan ve aşırı şekilde kanama, çok sayıda geniş veya derin morluklar, aşılamalardan sonra olağan dışı kanama, eklemlerde ağrı veya şişlik, hematüri ya da kanlı dışkı şeklindeki bulgu ve belirtiler olması durumunda acil tıbbi yardıma başvurmalıdır.

Şüpheli edinsel hemofili A'sı olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Tam kan sayımı düzenli bir şekilde takip edilmelidir ve edinsel hemofili A belirtileri ile gelen tüm hastalarda aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT)'yi de içeren koagülopati paneli çalışılmalıdır. aPTT'nin uzamış olması durumunda hasta bir hematoloğa sevk edilmelidir.

TTP şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Hastaların zamanında teşhis edilmesi ve yönetilmesi için tüm hastaların TTP açısından izlenmesi önemlidir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce ve son infüzyondan sonra en az 48 ay boyunca aylık aralıklarla tam kan sayımı yapılmalıdır.

TTP'den şüpheleniliyorsa hemen trombosit sayımı yapılmalıdır. Başlangıç doğrulanırsa, derhal bir hematoloğa sevk dahil olmak üzere uygun tıbbi müdahale derhal başlatılmalıdır. TTP yaşamı tehdit eder ve acil bakım gerektirir.

EBSH şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

EBSH, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, nadir görülen enflamatuvar bir durumdur. Bulgu veya belirtiler için alternatif bir etiyolojinin belirlenememesi durumunda, LEMTRADA ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

OİE şüphesi olan bir hastayı nasıl yönetmeliyim?

Otoimmün ensefalit şüphesi olan hastalarda, tanıyı doğrulamak ve alternatif etiyolojileri dışlamak için beyin görüntüleme (MRG), EEG, lomber ponksiyon ve uygun biyobelirteçler (örneğin, nöral otoantikorlar) için serolojik testler yapılmalıdır.

Gebelik, doğum kontrolü ve emzirme danışmanlığı

Kadın hastalar doğum kontrolü kullanmalı mıdır?

Alemtuzumabın alfa yarı ömrü 4–5 güne yaklaşmıştır ve kürler arasında, her bir tedavi kürünü takiben yaklaşık 30 gün içinde düşük veya saptanabilir olmayan serum konsantrasyonları oluşacak şekilde benzer olmuştur. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve her LEMTRADA® tedavi kürünü takiben 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik sırasında LEMTRADA uygulaması mümkün müdür?

LEMTRADA®, gebelik sırasında yalnızca potansiyel yararın, fetüse potansiyel zararı haklı gösterdiği durumlarda kullanılmalıdır. İnsan immüno globülin G'sinin (IgG) plasental bariyeri geçtiği bilinmektedir; LEMTRADA® da plasental bariyeri geçebilir ve dolayısıyla potansiyel olarak fetüse risk teşkil edebilir. LEMTRADA®'nın gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara yol açıp açmadığı ya da üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Tiroid hastalığı hamile kadınlarda özel bir risk teşkil etmektedir. Gebelik döneminde tedavi edilmeyen hipotirodi, düşük riskini ve mental retardasyon, cücelik gibi fetüste hasarların görülme riskini arttırmaktadır. Graves hastalığı (Basedow hastalığı olarak da bilinir) olan annelerde, maternal TSH reseptör antikorları gelişmekte olan fetüse aktarılarak geçici neonatal Graves hastalığına neden olabilir.

Kadınların gebe kalmayı istemesi halinde LEMTRADA® tedavi küründen sonra ne kadar süreyle beklemeleri gerekmektedir?

Kadınların etkili doğum kontrol yöntemleri kullanması ve gebe kalmayı denemeden önce her bir LEMTRADA® tedavi küründen sonra en az 4 ay beklemeleri gerekmektedir. Tam bir LEMTRADA® tedavisinin aralarında 12 ay olan 2 kürden oluştuğu hesaba katılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar bu konuda uyarılmalı ve tedavi kürleri arasında doğum kontrolünü bırakmamaları konusunda teşvik edilmelidir.

LEMTRADA® kadın veya erkeklerin gelecekteki fertilitisini etkiler mi?

LEMTRADA®'nın fertilitite üzerindeki etkisi konusunda yeterli klinik güvenilirlik verisi bulunmamaktadır. Alemtuzumab ile tedavi edilen (12 mg veya 24 mg ile) 13 erkek hastadan oluşan bir alt çalışmada, aspermi, azospermi, sürekli olarak normalden düşük sperm sayısı, motilite bozuklukları veya sperm morfolojik anormalliklerinde artış olduğuna dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır. CD52'nin insan ve kemirgen üreme dokularında mevcut olduğu bilinmektedir. Hayvan verilerinde, humanize farelerde fertilitite üzerindeki etkisi gösterilmiştir (bkz. Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), bölüm 5.3) fakat mevcut verilere dayanarak ilaca maruz kalınan süre boyunca insan fertilitesi üzerindeki potansiyel etkisi bilinmemektedir.

Emziren bir hastaya LEMTRADA® tedavi kürü verilmeli midir?

LEMTRADA®'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuğa yönelik risk dışlanamayacağı için her bir tedavi kürü sırasında ve her bir kürün son infüzyonunu takiben 4 ay boyunca emzirme kesilmelidir. Bununla birlikte, anne sütüyle sağlanan bağışıklık yararları, bebeğin LEMTRADA®'ya olası maruz kalma risklerine ağır basabilir.

Aşılamalar

LEMTRADA® tedavisi değerlendirilirken aşılamalar konusunda hangi hususlar değerlendirilmelidir?

LEMTRADA® tedavisini takiben canlı aşilar ile immünizasyonun güvenliliği çalışılmamış olduğu için canlı aşilar, LEMTRADA® ile yakın zamanda tedavi almış hastalara uygulanmamalıdır.

Hastaların LEMTRADA® ile tedaviye başlamadan en az 6 hafta önce aşı programlarında (ulusal kılavuzlara göre) güncel hale gelmeleri önerilmektedir. LEMTRADA® tedavisinden önce antikor negatif hastalarda varisella zoster virüs (VZV) aşılması düşünülmelidir.

Not

A series of horizontal dotted lines for writing, arranged in 20 rows.

▼ LEMTRADA® (alemtuzumab)

Sağlık Meslek Mensubu Kontrol Listesi

Zaman	Aktivite		Detaylar
Uygulama öncesi hasta izlemi	Kontrendikasyonlar	<input type="checkbox"/>	Aşağıda yer alan kontrendikasyonların hasta için geçerli olmadığını değerlendirin: <ul style="list-style-type: none">• Alemtuzumaba veya KÜB bölüm 6.1’de yer alan diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olması• İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu olması• Tam düzelme sağlanıncaya kadar şiddetli aktif enfeksiyonlar olması• Kontrol altına alınmamış hipertansiyon bulunması• Serviko-sefalik arterlerde arteriyel diseksiyon öyküsü olması• İnme öyküsü olması• Anjina pektoris ya da miyokard infarktüsü öyküsü olması• Bilinen koagülopatisi olması ve antitrombosit ya da antikoagülan tedavi alıyor olması• Eş zamanlı başka otoimmün hastalıkları (MS dışında) bulunması
	Kullanım Önlemleri	<input type="checkbox"/>	Eğer hasta LEMTRADA® ile eş zamanlı antineoplastik ve immünosupresif terapi altındaysa bu terapilerin hastanın immün sistemi üzerindeki kombine etkilerini değerlendirin ¹
	Önerilen izlemler	<input type="checkbox"/>	Hem aktif hem de inaktif (“latent”) tüberküloz riskini yerel kılavuzlara göre değerlendirin ¹
		<input type="checkbox"/>	Tedavinin başlatılmasından ve yeniden uygulanmasından önce MRG taraması yapılmalı ve PML ile uyumlu bulgular açısından değerlendirilmeli
		<input type="checkbox"/>	Hepatit B virüsü (HBV) ve/veya hepatit C virüsü (HCV) riski yüksek olan hastalar için tarama testi yapılmasını değerlendirin. LEMTRADA®’yı HBV ve/veya HCV virüsü taşıyan hastalara reçete ederken dikkatli olunmalı ¹
		<input type="checkbox"/>	Kadın hastalarda uygulama başlangıcında, insan papilloma virüsü (HPV) taramasını ve sonrasında yıllık tarama tekrarını değerlendirin ¹
<input type="checkbox"/>	(Yerel kılavuzlara göre) Sitomegalovirüs (CMV) immün serolojik durumunu değerlendirin ¹		
Uygulama başlangıcında yapılan laboratuvar test ve ölçümleri	<input type="checkbox"/>	Tedavi öncesi elektrokardiyogram (EKG) ve kalp hızı, kan basıncını da içeren vital bulguların ölçümlerinin alınması	
<input type="checkbox"/>	Diferansiyel tam kan sayımının yapılması		
<input type="checkbox"/>	Serum transaminaz ve serum kreatinin düzeylerinin test edilmesi		
<input type="checkbox"/>	Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerini de içeren tiroid fonksiyon testlerinin yapılması		
<input type="checkbox"/>	Mikroskopiyi de içeren idrar analizinin yapılması		
Yarar ve Risk kavramlarının anlaşılması	<input type="checkbox"/>	Hastanın LEMTRADA® ile ilişkilendirilen potansiyel güvenlik olaylarından (ciddi otoimmün hastalıkları, enfeksiyonları ve maligniteler dahil), izlem gereksinimlerinden ve riski en aza indirmek için gerekli olan önlemlerden (örn. belirtileri farketmek, Hasta Kartı’nı yanında taşımak ve en son tedaviden en az 48 aya kadar periyodik izlem gereklerine uymak) haberdar olduğundan ve anladığından emin olunması	
Tedaviden 6 hafta öncesinde, eğer ihtiyaç duyulursa	Aşılama	<input type="checkbox"/>	Hastaya lokal immünizasyon gerekliliklerinin tamamlanmasının önerilmesi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	LEMTRADA® tedavisinden önce antikor negatif hastalarda varisella zoster virüs (VZV) aşılmasının düşünülmesi	
Tedaviden 2 hafta öncesinde, tedavi sırasında ve tedaviden en az 1 ay sonrasında	Diyet	<input type="checkbox"/>	Hastalara infüzyon öncesinde iki hafta, infüzyon sırasında ve sonrasında en az 1 ay, az pişmiş veya pişmemiş etleri, yumuşak peynirleri ve pastörize olmayan süt ürünlerini tüketmekten kaçınmalarının önerilmesi

Zaman	Aktivite		Detaylar
Tedavinin hemen öncesinde	Genel sağlık durumu	<input type="checkbox"/>	Şiddetli aktif enfeksiyon bulunan hastalarda LEMTRADA® tedavi başlangıcını enfeksiyon tamamen kontrol altına alınca kadar ertelemek
	İnfüzyonla ilişkilendirilen reaksiyonlara karşı ön tedavi	<input type="checkbox"/>	Her tedavi kürünün ilk 3 gününün her birinde tedaviden hemen önce kortikosteroidler uygulanması
		<input type="checkbox"/>	Antihistaminikler ve/veya antipiretikler ile LEMTRADA® uygulaması öncesinde ön tedavi düşünülmesi
	Herpes virüsüne karşı oral profilaksi	<input type="checkbox"/>	LEMTRADA® tedavisinin ilk gününde ve tedavi sonrasında en az 1 ay boyunca günde 2 kere 200 mg asiklovir (veya eş değeri) uygulanması
Hamilelik ve Doğum kontrolü	<input type="checkbox"/>	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, her LEMTRADA® tedavisi kürü sırasında ve sonrasında 4 aya kadar etkili doğum kontrolü kullandığından emin olunması	
İnfüzyon uygulaması	İnfüzyon öncesi değerlendirme	<input type="checkbox"/>	Tedavi öncesi elektrokardiyogram (EKG) ve kalp hızı, kan basıncını da içeren vital bulguların ölçümlerinin alınması
		<input type="checkbox"/>	Laboratuvar testlerinin yapılması (diferansiyel tam kan sayımı, serum transaminazları, serum kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, mikroskopi içeren idrar analizi)
	İnfüzyon sırasında	<input type="checkbox"/>	Her bir saat içinde en az 1 kere kalp hızı, kan basıncı ve hastanın genel klinik durumunun izlenmesi
<input type="checkbox"/>	İnfüzyon durdurulmalı eğer: <ul style="list-style-type: none">ciddi advers olay yaşanırsahasta infüzyonla ilişkilendirilen ciddi advers olayı düşündüren klinik belirtiler gösteriyorsa (miyokardiyal iskemi, hemorajik inme, servikosefalik arteriyel diseksiyon veya pulmoner alvolar hemorajji)		
İnfüzyon sonrası		<input type="checkbox"/>	Dozun tamamen uygulandığından emin olmak adına infüzyon setinin yıkanması
		<input type="checkbox"/>	Hastaların her infüzyondan sonra en az 2 saat gözlenmesi. Ciddi bir advers olayın klinik belirtilerini gösteren hastalar, belirtiler tamamen ortadan kalkıncaya kadar yakından izlenmelidir ve gözlem süresi uygun şekilde uzatılmalıdır.
		<input type="checkbox"/>	Hastaların geç başlayan infüzyon ile ilişkilendirilen reaksiyonların potansiyeli hakkında eğitilmesi ve belirtiler gelişirse, belirtileri hemen raporlamaları ve uygun tıbbi müdahale almaları gerektiği vurgulanmalı
<input type="checkbox"/>	İlk kürün 3. gününde ve 5. gününde ve sonraki her kürün 3. gününde infüzyondan hemen sonra trombosit sayımının yapılması. Klinik olarak önem taşıyan trombositopeni tamamen ortadan kalkıncaya kadar izlenmeli ve bir hematoloji uzmanına sevk düşünülmelidir.		
Son tedaviden en az 48 ay sonrasına kadar	İzlem aktiviteleri	<input type="checkbox"/>	Diferansiyel tam kan sayımı ve serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi: her ay
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Mikroskopi dahil idrar analizinin yapılması: her ay
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Tiroid fonksiyon testlerinin yapılması: 3 ayda bir
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması: her ay

Hasta adı:

Hasta medikal kayıt numarası:

Hastanın doğum tarihi:

Reçete eden kişinin adı:

Tarih:

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya Sanofi Ürün Güvenliliği Departmanı'na doğrudan (e-posta: farmakovijilans.turkiye@sanofi.com; tel: 0 212 339 10 00) bildirmeniz gerekmektedir.