

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб (alemtuzumab) в 1,2 ml (10 mg/ml).

Алемтузумаб е моноклонално антитяло, което се произвежда в суспензионна култура от клетки на бозайници (Chinese Hamster Ovary, яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Бистър, прозрачен до бледожълт концентрат с pH 7,0 - 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

LEMTRADA е показан при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС) с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LEMTRADA трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на невролог с опит в лечението на пациенти с МС. Трябва да бъдат на разположение специалисти и оборудване, необходими за своевременната диагноза и лечение на най-честите нежелани лекарствени реакции, особено автоимунни състояния и инфекции.

Трябва да има на разположение средства за овладяване на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, трябва да получат Сигнална карта на пациента и Ръководство за пациента и да бъдат информирани относно рисковете, свързани с LEMTRADA (вж. също и листовката за пациента).

Дозировка

Препоръчителната доза на LEMTRADA е 12 mg/ден, приложени чрез интравенозна инфузия в 2 курса на лечение.

- Начален курс на лечение: 12 mg/ден в 5 последователни дни (обща доза 60 mg)
- Втори курс на лечение: 12 mg/ден в 3 последователни дни (обща доза 36 mg), приложени 12 месеца след началния курс на лечение.

Пропуснати дози не трябва да се прилагат в един и същи ден с насрочената редовна доза.

Проследяване на пациентите

Терапията се препоръчва по схема с 2 лечебни курса (вж. дозировка) с проследяване за безопасност на пациентите от започване на лечението до 48 месеца след последната инфузия (вж. точка 4.4).

Подготвително лечение

На пациентите трябва да бъде приложено подготвително лечение с кортикостероиди непосредствено преди прилагането на LEMTRADA всеки ден през първите 3 дни на всеки лечебен курс. При клиничните изпитвания на пациентите е била прилагана премедикация с 1 000 mg метилпреднизолон през първите 3 дни от всеки курс на лечение с LEMTRADA.

В допълнение може да се има предвид и предварително прилагане на антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на LEMTRADA.

На всички пациенти трябва да се прилага перорална профилактика срещу херпесни инфекции, която започва от първия ден на всеки лечебен курс и продължава минимум 1 месец след лечението с LEMTRADA (вж. също и в раздел "Инфекции" в точка 4.4). В клиничните изпитвания на пациентите е бил прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или еквивалентно лечение.

Старческа възраст

В клиничните проучвания не са участвали пациенти на възраст над 55 години. Не е било определено дали те реагират различно от по-млади пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

LEMTRADA не е изпитвана при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на LEMTRADA при деца с MS на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Няма съответна употреба на алемтузумаб при деца на възраст от раждането до под 10 годишна възраст за лечение на множествена склероза. Липсват данни.

Начин на приложение

Преди инфузия LEMTRADA трябва да се разрежи. Разреженият разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия с продължителност от около 4 часа.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

LEMTRADA не се препоръчва при пациенти с неактивно заболяване или стабилизирани с настоящата си терапия.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, трябва да получат Листовката за пациента, Картата на пациента и Ръководството за пациента. Преди лечението пациентите трябва да бъдат информирани относно рисковете и ползите, както и за необходимостта да се обвържат с 48-месечно проследяване след последната инфузия на LEMTRADA.

Автоимунитет

Лечението може да има за резултат образуването на автоантитела и повишен риск от автоимунно медиранни състояния, включително имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), тиреоидни нарушения или рядко - нефропатии (например, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана). Трябва да се подхожда внимателно при пациенти с предхождащи автоимунни състояния, различни от МС, въпреки че наличните данни показват, че не настъпва влошаване на предхождащите автоимунни състояния след лечение с алемтузумаб.

Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)

Сериозни случаи на ИТП са наблюдавани в около 1% от пациентите, лекувани в условията на контролирани клинични изпитвания при МС. При контролирано клинично изпитване при пациенти с МС един пациент е развил ИТП, която останала неразпозната преди да се въведат изискванията за ежемесечно проследяване на кръвта, и е починал от вътремозъчен кръвоизлив. Началото на ИТП обикновено е между 14 и 36 месеца след първата експозиция. Симптомите на ИТП може да включват (но не се ограничават до) лесна поява на кръвонасядания, петехии, спонтанни кожно-лигавични кръвотечения (напр. епистаксис, хемоптиза), по-обилни от нормалните или неправилни менструални кръвотечения. Хемоптиза също може да насочва за болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест) (вж. по-долу) и трябва да се направи съответна диференциална диагноза. Напомняйте на пациентите, че трябва да следят активно за симптоми, които могат да се развият, и да търсят незабавно лекарска помощ, ако имат някакви притеснения.

Преди започване на лечението трябва да бъде направена пълна кръвна картина с диференциално броене, които след това се повтарят през интервали от един месец до 48 месеца след последната инфузия. След този период изследвания трябва да се извършват въз основа на клинични данни, насочващи към ИТП. При съмнение за ИТП трябва незабавно да се изследва пълна кръвна картина.

Ако се потвърди начало на ИТП, трябва своевременно да се предприеме съответна медицинска интервенция, включително незабавно насочване към специалист. Данните от клиничните изпитвания върху МС показват, че спазването на изискванията за проследяване на кръвта и обучението за признаците и симптомите на ИТП водят до ранно откриване и лечение на ИТП като повечето случаи отговарят на терапията от първа линия.

Потенциалният риск, свързан с повторно лечение с LEMTRADA, след появата на ИТП не е известен.

Нефропатии

Нефропатии, включително анти-гломерулно базално-мембранна (анти-ГБМ) болест, са наблюдавани при 0,3% от пациентите, участвали в клинични проучвания върху МС и обикновено са настъпвали в рамките на 39 месеца след последното приложение на LEMTRADA. В клиничните изпитвания е имало 2 случая на анти-ГБМ болест. И двата случая са били сериозни, открити са рано чрез клинично и лабораторно проследяване и са били с положителен изход след лечение.

Клиничните прояви на нефропатия може да включват повишаване на серумния креатинин, хематурия и/или протеинурия. Въпреки че не е наблюдаван в клиничните изпитвания, може да настъпи алвеоларен кръвоизлив, проявяващ се с хемоптиза при анти-ГБМ болест. Хемоптиза също може да насочва за Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП) (вж. по-горе) и трябва да се направи съответна диференциална диагноза. Необходимо е на пациентите да се напомня, че трябва да следят активно за симптоми, които биха могли да се развият и да търсят незабавно лекарска помощ, ако имат някакви притеснения. Анти-ГБМ болестта може да доведе до бъбречна недостатъчност, която изисква хемодиализа и/или трансплантация, ако не бъде лекувана своевременно, и която може да бъде животозастрашаваща, ако остане нелекувана.

Трябва да бъдат изследвани нивата на серумния креатинин преди започване на лечението и след това - на интервали от един месец, до 48 месеца след последната инфузия. Анализ на урината с микроскопско изследване трябва да се прави преди започване на лечението и на месечни интервали

след това до 48 месеца след последната инфузия. Установяването на клинично значими промени спрямо изходното ниво в серумния креатинин, необяснима хематурия и/или протеинурия, налага по-задълбочено изследване за нефропатии, включително и незабавно насочване към специалист. Ранното откриване и лечение на нефропатиите може да намали риска от лош изход от болестта. След този период от време изследване трябва да се прави въз основа на клинични данни, насочващи към нефропатия.

Потенциалният риск, свързан с повторното лечение с LEMTRADA след възникване на нефропатия, е неизвестен.

Тиреоидни нарушения

Автоимунни тиреоидни нарушения са наблюдавани при около 36% от пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg в клинични изпитвания при МС до 48 месеца след първата експозиция на LEMTRADA. Честотата на събития от страна на щитовидната жлеза, е била по-висока при пациенти с анамнеза за тиреоидни нарушения и в двете терапевтични групи - на LEMTRADA и на интерферон бета 1a (IFNB-1a). При пациенти с настоящо тиреоидно нарушение LEMTRADA трябва да се прилага, ако потенциалната полза оправдава потенциалните рискове. Наблюдаваните автоимунни тиреоидни нарушения са включвали хипертиреозидизъм или хипотироидизъм. Повечето събития са били леки до умерени по тежест. В периода преди разрешаването за употреба сериозни събития са настъпили при <1% от пациентите, като само Базедова болест (известна още като болест на Graves²), хипертиреозидизъм и хипотироидизъм са възникнали при повече от 1 пациент. Болшинството от събитията от страна на щитовидната жлеза, са били овладяни с конвенционална терапия, но при някои пациенти се е наложила хирургична интервенция. В условията на клинични изпитвания на пациентите, които са развили тиреоидни събития, е било разрешено да получат повторно лечение с LEMTRADA. Въпреки ограниченият опит, пациентите, които са лекувани повторно, като цяло не са получили влошаване на тежестта на тиреоидното нарушение. Последващото лечение с LEMTRADA трябва да се обмисля индивидуално за всеки пациент, като се вземе предвид клиничното състояние на съответния пациент.

Функционални изследвания на щитовидната жлеза, като нива на тиреоид стимулиращ хормон, трябва да бъдат провеждани преди започване на лечението и на всеки 3 месеца след това до 48 месеца след последната инфузия. След този период изследване трябва да се извършва въз основа на клиничните данни, насочващи към нарушена тиреоидна функция.

Заболяването на щитовидната жлеза представлява специален риск за жени, които са бременни (вж. точка 4.6).

В условията на клинични изпитвания статусът за анти-тиреоид пероксидазни (анти-ТРО) антитела на пациента преди лечението не е бил показателен за развитието на свързано с щитовидната жлеза нежелано събитие. Половината от пациентите, които са били положителни на изходното ниво и една четвърт от пациентите, които са били отрицателни за анти-ТРО антитела на изходното ниво, са развили тиреоидно събитие. Мнозинството (приблизително 80%) от пациентите, които са имали прояви на тиреоидно събитие след лечението, са били отрицателни за анти-ТРО-антитела на изходното ниво. Следователно, независимо от статуса за анти-ТРО-антитела преди лечението, пациентите могат да развият нежелана реакция от страна на щитовидната жлеза, и трябва периодично правят всички изследвания, както е описано по-горе.

Цитопении

Случаи, съмнителни за автоимунни цитопении, като неутропения, хемолитична анемия и панцитопения, са били съобщавани нечесто в клиничните изпитвания при МС. За проследяване за цитопении трябва да се използват резултатите от пълна кръвна картина (вж. по-горе при ИТР). Ако се потвърди цитопения, незабавно трябва да започне прилагането на съответна медицинска интервенция, включително насочване към специалист.

Реакции, свързани с инфузията (Infusion-associated Reactions, IARs)

При контролирани клинични изпитвания, реакциите, свързани с инфузията (IARs), са били дефинирани като всяко нежелано събитие, което настъпва по време на или до 24 часа след инфузията на LEMTRADA. Болшинството от тях може би се дължат на освобождаването на цитокини по време на инфузията. Повечето пациенти, лекувани с LEMTRADA в контролираните клинични изпитвания при MS, са получили леки до умерени IARs по време на и/или до 24 часа след прилагането на LEMTRADA 12 mg, които често са включвали главоболие, обрив, пирексия, гадене, уртикария, сърбеж, безсъние, втрисане, зачервяване на лицето, умора, диспнея, дисгеузия, дискомфорт в гръдния кош, генерализиран обрив, тахикардия, брадикардия, диспепсия, замайване и болка. Сериозни реакции са настъпили при 3% от пациентите, като са включвали случаи на пирексия, уртикария, предсърдно мъждене, гадене, дискомфорт в гръдния кош и хипотония. Клиничните прояви на анафилаксия могат да наподобяват клиничните прояви на реакциите, свързани с инфузията, но обикновено са по-тежки или потенциално животозастрашаващи. Реакции, които се отдават на анафилаксия, са съобщавани в редки случаи за разлика от реакциите свързани с инфузията.

Препоръчва се на пациентите да се приложи премедикация, за да се намалят ефектите на реакциите, свързани с инфузията (вж. точка 4.2). Повечето пациенти в контролираните клинични изпитвания са получили антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на поне една инфузия с LEMTRADA. IARs могат да възникнат при пациентите въпреки премедикацията. Препоръчва се наблюдение за реакции, свързани с инфузията, по време на и 2 часа след инфузията на LEMTRADA. При възникване на IAR трябва да се осигури подходящо симптоматично лечение според необходимостта. Ако инфузията не се понася добре, може да се удължи времетраенето на инфузията. При възникване на тежки реакции, свързани с инфузията, трябва да се има предвид незабавно прекратяване на интравенозната инфузия. В рамките на клиничните изпитвания анафилаксията или сериозни реакции, наложили прекратяване на лечението, са били много редки.

Лекарите трябва да са запознати с анамнезата за сърдечно заболяване на пациента, тъй като реакциите, свързани с инфузията, може да включват сърдечни симптоми, като например тахикардия. Трябва да има на разположение средства за овладяване на анафилаксията или сериозните реакции.

Инфекции

Инфекции са възникнали при 71% от пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с подкожен интерферон бета-1a [IFNB 1a](44mcg 3-пъти седмично), според данните от контролирани клинични изпитвания при MS с продължителност до 2 години и са били предимно леки до умерени по тежест. Инфекциите, които са настъпвали по-често при пациентите, лекувани с LEMTRADA, отколкото при пациентите с IFNB 1a, са включвали назофарингит, инфекции на пикочните пътища, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, херпес в устната кухина, инфлуенца и бронхит. Сериозни инфекции са настъпили при 2,7% от пациентите, лекувани с LEMTRADA, в сравнение с 1% от пациентите, лекувани с IFNB-1a, в условията на контролираните клинични изпитвания при MS. Сериозните инфекции в групата на LEMTRADA са включвали: апендицит, гастроентерит, пневмония, херпес зостер и зъбни инфекции. Инфекциите най-общо са били с типичната си продължителност и са били излекувани след конвенционално лечение.

Сериозни инфекции с вируса на варицела-зостер, включително първична инфекция (варицела) и реактивация на варицела зостер, са настъпили по-често при пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg (0,3%), според данни от клиничните изпитвания, в сравнение с лекуваните с IFNB-1a (0%). Цервикални инфекции с човешки папиломен вирус (HPV), включително цервикална дисплазия, също са съобщавани при пациенти, лекувани с LEMTRADA 12 mg (2%). Препоръчва се завършване на ежегоден скрининг за HPV при пациентки от женски пол.

Туберкулоза се съобщава при пациенти, лекувани с LEMTRADA и с IFNB-1a, според данни от контролирани клинични изпитвания. Активна и латентна туберкулоза е съобщена при 0,3% от пациентите, лекувани LEMTRADA, по-често в ендемични райони. Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция съгласно местните препоръки.

Листериоза/листериозен менингит се съобщава при лекувани с LEMTRADA пациенти, обикновено в рамките на един месец от инфузия на LEMTRADA. За да се намали този риск, пациентите, получаващи LEMTRADA, трябва да избягват прием на сурови или полусурови меса, меки сирена и непастеризирано мляко и млечни продукти в продължение на най-малко един месец след лечение с LEMTRADA.

Повърхностни гъбични инфекции, особено кандидоза на устата и вагината, са били по-чести при пациентите, лекувани с LEMTRADA (12%), отколкото при пациентите, лекувани с IFNB-1a (3%), според данни от контролирани клинични изпитвания при МС.

Лекарите трябва да обмислят дали да отложат започването на прилагането на LEMTRADA при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията бъде напълно овладяна.

Профилактиката с перорален противохерпесен лекарствен продукт трябва да започне отпървия ден на лечението с LEMTRADA и да продължи най-малко 1 месец след всеки курс на лечение. На пациентите в клиничните изпитвания е прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или еквивалентно лечение.

LEMTRADA не е бил прилагана за лечение на МС едновременно или след антинеопластични и имunosупресивни терапии. Както и при другите имуномодулаторни терапии, когато се обмисля прилагането на LEMTRADA, трябва да се има предвид потенциалният комбиниран ефект върху имунната система на пациента. Едновременното прилагане на LEMTRADA с някои от тези терапии би могло да повиши риска от имunosупресия.

Липсват данни относно връзката на LEMTRADA с реактивация на вируса на хепатит В (HBV) или вируса на хепатит С (HCV), тъй като пациентите с доказателства за активни или хронични инфекции са били изключвани от клиничните изпитвания. Трябва да се обмисли провеждането на скрийнинг при пациенти с висок риск от инфекция с HBV и/или HCV преди започване на LEMTRADA и трябва да се повишено внимание при предписването на LEMTRADA на пациенти, които са идентифицирани като носители на HBV и/или HCV, тъй като при тези пациенти може да има риск от необратимо чернодробно увреждане, свързано с потенциално реактивиране на вируса в резултат от съществуващото им състояние.

Злокачествени заболявания

Както и при другите имуномодулиращи терапии, трябва да се подхожда внимателно при започване на терапията с LEMTRADA при пациенти с предшестващо и/или съпътстващо злокачествено заболяване. Понастоящем не е известно дали алемтузумаб допринася за повишаване на риска от развитие на злокачествени заболявания на щитовидната жлеза, тъй като е възможно тиреоидният автоимунитет сам по себе си да бъде рисков фактор за злокачествени заболявания на щитовидната жлеза.

Контрацепция

При мишки е наблюдавано преминаване на LEMTRADA през плацентата и потенциална фармакологична активност по време на бременността и след раждането. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение с LEMTRADA (вж. точка 4.6).

Ваксини

Препоръчва се пациентите да са завършили задължителните местни имунизации най-малко 6 месеца преди лечението с LEMTRADA. Не е проучвана възможността да се генерира имунен отговор към някоя ваксина след лечение с LEMTRADA.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след курс на лечение с LEMTRADA не е изследвана в условията на контролирани клинични изпитвания при МС и те не трябва да се прилагат на пациенти с МС, на които неотдавна е приложен курс на лечение с LEMTRADA.

Изследване за антитела/ваксинация срещу вируса на Varicella zoster

Както и при останалите имунно-модулиращи лекарствени продукти, преди започване на курс на лечение с LEMTRADA пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу вируса на варицела-зостер (VZV), трябва да бъдат изследвани за антитела срещу VZV. Трябва да се обмисли ваксиниране срещу VZV на антияло-негативните пациенти преди започване на лечението с LEMTRADA. За да може да се прояви напълно ефектът на ваксинацията срещу VZV, лечението с LEMTRADA трябва да се отложи с 6 седмици след ваксинацията.

Препоръчителни лабораторни изследвания за проследяванена пациенти

Лабораторни изследвания трябва да се провеждат на периодични интервали в продължение на 48 месеца след последния курс на лечение с LEMTRADA, за да може да се проследят ранните признаци на автоимунна болест:

- Пълна кръвна картина с диференциално броене (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Нива на серумен креатинин (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Анализ на урина с микроскопия (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Изследване за тиреоидна функция като нива на тиреостимулиращия хормон (преди започване на лечението и след това - на всеки 3 месеца)

След този период от време всички клинични данни, които насочват към нефропатии или нарушение на тиреоидната функция изискват допълнително изследване.

Информация от употребата на алемтузумаб преди разрешаването за употреба на LEMTRADA извън спонсорираните проучвания

Следните нежелани реакции са били установени преди регистрацията на LEMTRADA, в периода на приложението на алемтузумаб за лечението на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-cell chronic lymphocytic leukaemia, B-CLL), както и за лечението на други заболявания, обикновено в по-високи и по-често прилагани дози (например 30 mg), отколкото тези, препоръчани за лечението на МС. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с несигурна големина (численост), не винаги е възможно да се оцени надеждно честотата им или да се установи дали имат причинно-следствена връзка с експозицията на алемтузумаб.

Автоимунна болест

Автоимунните събития, съобщени при лекувани с алемтузумаб пациенти, включват неутропения, хемолитична анемия (в това число и един фатален случай), придобита хемофилия, анти-ГБМ-болест и тиреоидна болест. Сериозни и понякога фатални автоимунни феномени, включително автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, апластична анемия, синдром на Guillain-Barré и хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, са съобщени при лекувани с алемтузумаб пациенти, които не страдат от МС. За положителен тест на Coombs е било съобщено при лекуван с алемтузумаб онкологично болен пациент. Фатално събитие, представляващо трансфузионно обусловена реакция на трансплантата срещу гостоприемника, е било съобщено при лекуван с алемтузумаб онкологично болен.

Реакции, свързани с инфузията

Сериозни и понякога фатални реакции, свързани с инфузията (IARs), включващи бронхоспазъм, хипоксия, синкоп, белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром, респираторен арест, миокарден инфаркт, аритмии, остра сърдечна недостатъчност и спиране на сърдечната дейност са наблюдавани при нестрадащи от МС пациенти, лекувани с алемтузумаб в по-високи и по-често прилагани дози, отколкото дозите при МС. Съобщава се също за тежка анафилаксия и други реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок и ангиоедем.

Инфекции и инфестации

Сериозни и понякога фатални вирусни, бактериални, протозойни и гъбични инфекции, включително такива, дължащи се на реактивация на латентни инфекции, са били съобщени при нестрадащи от МС пациенти, лекувани с алемтузумаб в по-високи и по-често прилагани дози, отколкото дозите, използвани при МС. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) е била съобщена при пациенти с B-CLL, които са били лекувани или не са били лекувани с алемтузумаб. Честотата на PML при пациенти с B-CLL, лекувани с алемтузумаб, не е била по-висока отколкото фоновата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Тежки реакции на кръвене са съобщени при нестрадащи от МС пациенти.

Сърдечни нарушения

Застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия и намаляване на фракцията на изтласкване са били съобщени при лекувани с алемтузумаб, нестрадащи от МС, пациенти, които преди това са били лекувани с потенциално кардиотоксични лекарствени продукти.

Свързани с вируса на Epstein-Barr лимфопрولیферативни нарушения

Свързани с вируса на Epstein-Barr лимфопрولیферативни нарушения са били наблюдавани извън спонсориранияте проучвания.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с LEMTRADA при приложение на препоръчителната доза при пациенти с МС. В условията на контролирано клинично изпитване при пациенти с МС, които неотдава са били лекувани с бета интерферон и глатирамер ацетат, пациентите е трябвало да спрат лечението си 28 дни преди започване на лечението с LEMTRADA.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Серумните концентрации са били ниски или неустановими приблизително 30 дни след всеки курс на лечение. Поради това жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на провеждане на курса на лечение с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след същия курс на лечение.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на LEMTRADA при бременни жени. LEMTRADA трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Известно е, че човешкият IgG преминава през плацентната бариера; алемтузумаб също може да преминава през плацентарната бариера и поради това представлява потенциален риск за плода. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известно дали алемтузумаб може да предизвика увреждане на плода, ако се приложи при жени по време на бременност, нито дали засяга репродуктивната способност.

Заболяване на щитовидната жлеза (вж. точка 4.4 *Тиреоидни нарушения*) представлява специален риск при бременни жени. Ако хипотиреоидизмът по време на бременност не се лекува, съществува повишен риск от спонтанен аборт и засягане на плода като умствена изостаналост и нанизъм. При майки с Базедова болест (болест на Graves) майчините антитела срещу рецептора за тиреоид стимулиращия хормон могат да преминат в развиващия се плод и могат да причинят преходна неонатална болест на Graves.

Кърмене

Алемтузумаб е открит в млякото и в поколението на женски мишки с лактация.

Не е известно дали алемтузумаб се екскретира в човешката кърма. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради това кърменето трябва да се преустанови по време на всеки курс на лечение с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след последната инфузия от всеки курс на лечение. Възможно е обаче ползите от пренесения с кърмата имунитет да надвишават рисковете от потенциална експозиция на алемтузумаб за кърмачето.

Фертилитет

Липсват адекватни клинични данни за безопасност относно ефекта на LEMTRADA върху фертилитета. В под-проучване пре 13 лекувани с алемтузумаб пациенти от мъжки пол (лекувани или с 12 mg, или 24 mg) не са установени данни за аспермия, азооспермия, трайно намален брой сперматозоиди, нарушена подвижност или повишаване на морфологичните аномалии на спермата.

Известно е, че CD52 съществува в тъканите на човека и на гризачите. Данните от проучвания при животни показват ефект върху фертилитета при хуманизирани мишки (вж. точка 5.3), но въз основа на наличните данни не е известно потенциалното отражение върху човешкия фертилитет през периода на експозицията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на of LEMTRADA върху способността за шофиране и работа с машини.

Повечето пациенти получават реакции, свързани с инфузията, които се появяват до 24 часа след лечението с LEMTRADA. Някои реакции, свързани с инфузията, (IARs) (напр. замайване), могат временно да повлияят на способността на пациента да шофира или да работи с машини и е необходимо повишено внимание до отзвучаването на тези реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила за безопасност

Общо 1188 пациента с пристъпно-ремитентна МС (ППМС), лекувани с LEMTRADA (12 mg или 24 mg), съставляват популацията за безопасност в сборен анализ на контролирани клинични проучвания, при което са постигнати 2363 пациенто-години проследяване за безопасност и медиана на проследяването от 24 месеца.

Най-важните нежелани реакции са автоимунитет (ITP, тиреоидни нарушения, нефропатии, цитопении), IARs и инфекции. Те са описани в точка 4.4.

Най-честите нежелани реакции при LEMTRADA (при $\geq 20\%$ от пациентите) са обрив, главоболие, перексия и инфекции на дихателните пътища.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица се базира на сборните данни за безопасност до 24 месеца от пациенти с ППМС, лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден в продължение на 5 последователни дни при включване в проучването и на 3 последователни дни на Месец 12 от проучването. Нежеланите лекарствени реакции, които са се появили при $\geq 0,5\%$ от пациентите, са изброени съгласно Системно-органната класификация (System Organ Class (SOC)) и предпочитан термин (Preferred Term (PT)) по Медицинския речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)). Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при проучвания 1, 2 и 3, наблюдавани при $\geq 0,5\%$ от пациентите, лекуваните с LEMTRADA 12 mg

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища	Инфекции на долните дихателни пътища, херпес зостер, гастроентерит, херпес в устната кухина, орална кандидоза, кандидоза на вулвата и вагината, инфлуенца, инфекция на ухото	Инфекция на зъбите, генитален херпес, онихомикоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения, левкопения	Лимфаденопатия	Имунна тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитопения, намален хемоглобин, намален хематокрит
Нарушения на имунната система		Синдром на освобождаване на цитокини	
Нарушения на ендокринната система		Базедова болест, хипертиреозидизъм, автоимунен тиреоидит, хипотиреозидизъм, гуша (струма), позитивиране на анти тиреоидни антитела	
Психични нарушения		Безсъние*, тревожност	Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие*	Пристъп на МС, замаяност*, хипестезия, парестезия, тремор, дисгеузия*	Сетивно нарушение, хиперестезия
Нарушения на очите		Замъглено виждане	Конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	
Сърдечни нарушения		Тахикардия*, брадикардия*, палпитации	
Съдови нарушения	зачервяване на лицето*	Хипотония*, хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*, кашлица, епистаксис, орофарингеална болка	Стягане в гърлото, хълцане, дразнене в гърлото,
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*	Коремна болка, повръщане, диария, диспепсия*, стоматит	Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест, кървене от венците, дисфагия
Хепатобилиарни			Повишена аспаргат

нарушения			аминотрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария*, обрив*, сърбеж*	Генерализиран обрив*, еритема, екхимоза, алопеция, хиперхидроза, акне	Мехури, нощни изпотявания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, болка в крайник, мускулни спазми, болка в шията	
Нарушения на бъбреците пикочните пътища		Протеинурия, хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		менорагия, нередовна менструация	Цервикална дисплазия, аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*, умора*	Дискомфорт в гръдния кош*, втрисане*, болка*, периферен оток, астения, грипозно заболяване, неразположение, болка на мястото на прилагане на инфузията	
Изследвания			Намалено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия	

Описание на избрани нежелани реакции

Термините, маркирани със звезда (*) в Таблица 1, включват нежелани реакции, съобщени като "реакции, свързани с инфузията". Реакциите, свързани с инфузията, включват също предсърдно мъждене и анафилаксия, които възникват с честота под 0,5% граница на свързани събития (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

В контролирани клинични изпитвания двама пациенти с МС инцидентно са получили до 60 mg LEMTRADA (т.е. общата доза за началния курс на лечение) в единична инфузия и са изпитали сериозни реакции (главоболие, обрив и хипотония или синусова тахикардия). Дози на LEMTRADA, по-високи от тестваните изследваните в клиничните проучвания, могат да повишат интензитета и/или продължителността на нежеланите реакции, свързани с инфузията, или имунните ефекти на лекарството.

Не е известен антидот при предозиране на алемтузумаб. Лечението се състои в прекратяване на приложението на лекарствения продукт и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни имunosупресори, АТС код: L04AA34.

Механизъм на действие

Алемтузумаб е рекомбинантно, получено от ДНК хуманизирано моноклонално антитяло, насочено срещу 21-28 kD клетъчния повърхностен гликопротеин CD52. Алемтузумабе IgG1 капа антитяло с човешка вариабилна верига и константни региони, както и комплементарни детерминанти региони от мише (плъше) моноклонално антитяло. Антитялото има приблизително молекулно тегло 150 kD.

Алемтузумаб се свързва с CD52, повърхностен клетъчен антиген, който се открива във високи нива върху Т (CD3⁺) и В (CD19⁺) лимфоцитите и в по-ниски нива върху естествените клетки-убийци (natural killer cells), моноцитите и макрофагите. CD52 се открива в малки количества или не се открива върху неутрофилите, плазматичните клетки и стволовите клетки на костния мозък. Алемтузумаб действа чрез антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност и комплемент-медирана лиза след свързване с клетъчната повърхност на Т и В лимфоцитите.

Механизмът на действие, по който LEMTRADA осъществява терапевтичния си ефект при МС, не е напълно изяснен. Научни изследвания показват обаче имуномодулаторни ефекти чрез изчепване и възстановяване на лимфоцитите, включително:

- Промени в броя, съотношенията и свойствата на някои лимфоцитни субпопулации след лечението
- Повишено представяне на регулаторни Т-клетъчни субпопулации
- Повишено представяне на паметови Т- и В-лимфоцити
- Преходни ефекти върху компонентите на вродения имунитет (т.е. неутрофили, макрофаги, НК клетки)

Намаляването на нивата на циркулиращите В и Т клетки от LEMTRADA и последващото възстановяване на популацията им може би намалява потенциала за нов пристъп, което в резултат забавя прогресията на болестта.

Фармакодинамични ефекти

LEMTRADA води до изчепване на циркулиращите Т и В лимфоцити след всеки курс на лечение, като най-ниските наблюдавани стойности се достигат 1 месец след курс на лечение (най-ранната пост-терапевтична времева точка при проучванията от Фаза 3). Лимфоцитите възстановяват популацията си с течение на времето, като възстановяването на В-клетките обикновено завършва в рамките на 6 месеца. Броят на CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитите нараства по-бавно до нормалните си стойности, но обичайно не достига изходните стойности по-рано от 12 месеца след лечението. При приблизително 40% от пациентите общият брой на лимфоцитите достига долната граница на нормата (ДГН) до 6-ия месец след всеки курс на лечение и при 80% от пациентите общият брой лимфоцити достига ДГН до 12 месеца след всеки курс на лечение.

Неутрофили, моноцити, еозинофили, базофили и естествени клетки-убийци се засягат само преходно от LEMTRADA.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефективността на LEMTRADA са оценени при пациенти с ПРМС в 3 рандомизирани клинични проучвания, заслепени за оценявания, с активен сравнителен лекарствен продукт.

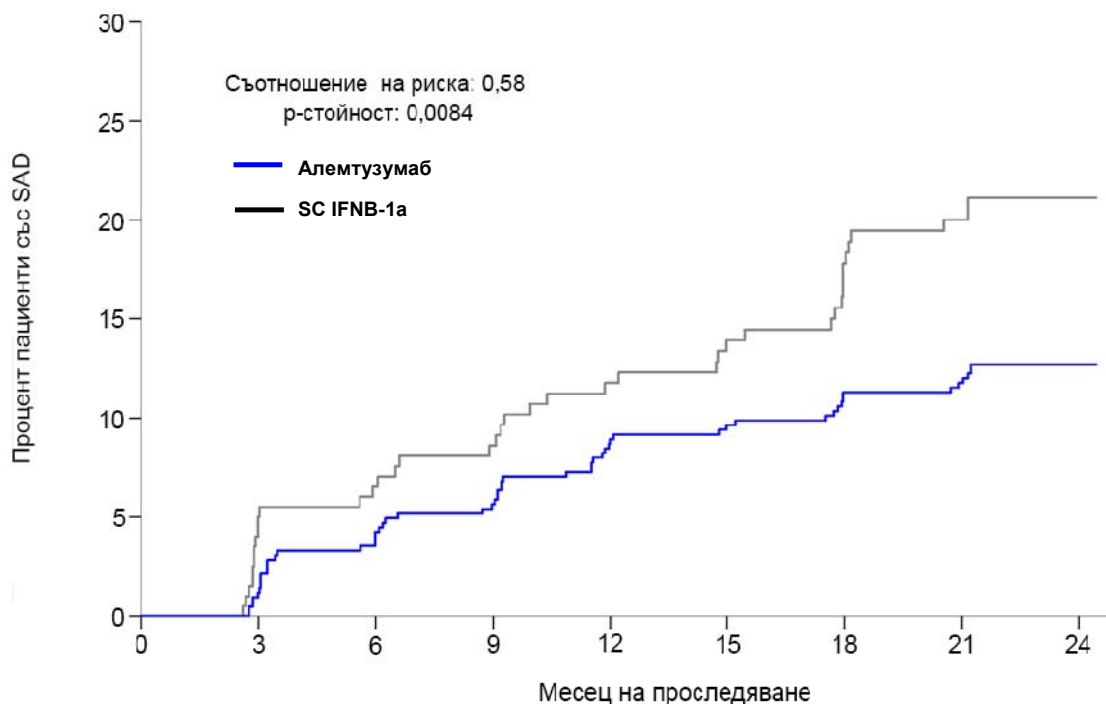
За проучвания 1 и 2 дизайнът на проучването, демографските данни и резултатите са представени съответно в Таблица 2 и Таблица 3.

Таблица 2: Дизайн на проучването и изходни характеристики на проучвания 1 и 2		
	Проучване 1	Проучване 2
Име на проучването	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Дизайн на проучването		
История на заболяването	Пациенти с активна МС, дефинирана като най-малко 2 рецидива в рамките на предходните 2 години.	
Проследяване	2 години	
Проучвана популация	Нелекувани пациенти	Пациенти с неадекватен отговор към предшестваща терапия*
Изходни характеристики		
Средна възраст (години)	33	35
Средна/медианна продължителност на болестта	2,0/ 1,6 години	4,5/ 3,8 години
Средна продължителност на предходната терапия за МС (≥ 1 приложено лекарство)	Не	36 месеца
% пациенти, получили ≥ 2 предшестващи терапии за МС	Неприложимо	28%
Среден скор по EDSS на изходното ниво	2,0	2,7

* Дефинират се като пациенти, които са получили най-малко 1 пристъп по време на лечение с бета интерферон или глатирамер ацетат, след като са били на лечение с лекарствения продукт най-малко 6 месеца.

Таблица 3: Ключови клинични и МРТ критерии за оценка от проучвания 1 и 2				
	Проучване 1		Проучване 2	
Име на проучването	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Клинични крайни точки	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Честота на рецидивите ¹ Честота на рецидивите на годишна база (Annualised Relapse rate, ARR) (95%CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Съотношение на честотите (95%CI) Намаляване на риска	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Инвалидност ² Устойчиво натрупване на инвалидност (Sustained Accumulation of Disability, SAD) ≥6 месеца ¹ Пациенти с 6-месечна SAD (95%CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1%(7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Коефициент на риск (95%CI)	0,70 (0,40;1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38;0,87) (p=0,0084)	
Пациенти без рецидив на Година 2 (95%CI)	77,6% (72,9; 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Промяна спрямо изходното ниво в EDSS на Година 2 Резултат (95%CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42 ¹)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
МРТ Критерии за оценка (0-2 години)				
Медиана на % промяна в обема на МРТ-T2 лезиите	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Пациенти с нови или увеличаване обема на T2 лезиите през Година 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Пациенти с гадолиниум контрастни лезии през Година 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Пациенти с нови T1 хипоинтензни лезии през Година 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Медиана на % промяна в Паренхимната фракция на мозъка	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Съвместни първични крайни точки: ARD и SAD. Проучването се обявява за успешно, ако се постигне поне една от двете съвместни крайни точки.</p> <p>2 Времето до начало на SAD се дефинира като нарастване с поне 1 точка на скората по разширената скалата за статуса на инвалидност (expanded disability status scale (EDSS)) спрямо изходен скор по EDSS ≥ 1,0 (нарастване с 1,5 точка при пациенти с изходния скор 0 по EDSS), което се е запазило в продължение на 6 месеца.</p>				

Фигура 1: Време до 6-месечно устойчиво натрупване на инвалидност в Проучване 2



Тежест на повторния пристъп

В съответствие с ефекта върху честотата на рецидиви допълнителни анализи от Проучване 1 (CAMMS323) показват, че лечението с LEMTRADA 12 mg/ден води до статистически значимо по-малък брой пациенти, с тежки рецидиви (61% намаление, $p=0,0056$) и до статистически значимо по-малък брой рецидиви, лекувани със стероиди (58% намаление, $p<0,0001$) в сравнение с IFNB-1a. Допълнителният анализ от Проучване 2 (CAMMS32400507) показва, че лечението с LEMTRADA 12 mg/ден води до статистически значимо по-малък брой пациенти с тежки рецидиви (48% намаление, $p=0,0121$) и до статистически значимо по-малък брой рецидиви, които водят до лечение със стероиди (56% намаление, $p<0,0001$) или до хоспитализация (55 % намаление, $p=0,0045$) в сравнение с IFNB-1a.

Устойчиво намаляване на инвалидността (SRD)

Времето до начало на SRD е дефинирано като намаляване с най-малко една точка по EDSS спрямо скор на изходно ниво по EDSS ≥ 2 , което се е запазило в продължение на минимум 6 месеца. SRD е мярка за трайно подобряване на инвалидността. 29% от пациентите, лекувани с LEMTRADA, са постигнали SRD в проучване 2, докато само 13% от лекуваните със подкожен IFNB-1a са постигнали тази крайна цел. Разликата е статистически значима ($p=0,0002$).

Проучване 3 (фаза 2, CAMMS223) оценява безопасността и ефикасността на LEMTRADA при пациенти с ПРМС в продължение на 5 години. Пациентите са имали оценка по EDSS от 0-3.0, най-малко 2 клинични епизода на МС през предходните 2 години и ≥ 1 гадолинийконтрастни лезии при включване в проучването. Пациентите не са получавали предшестващо лечение за МС. Пациентите са били лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден ($N=108$) или 24 mg/ден ($N=108$), прилагани веднъж дневно в продължение на 5 дни на Месец 0 и в продължение на 3 дни на Месец 12 или със подкожен IFNB-1a 44 μg ($N=107$), приложен 3 пъти седмично в продължение на 3 години. Четирдесет и шест пациенти са получили трети курс на лечение с LEMTRADA по 12 mg/ден или 24/mg ден в продължение на 3 дни на месец 24.

На Година 3 LEMTRADA намалява риска от 6-месечно SAD със 76% (съотношение на риска 0,24 [95%CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) и намалява ARR с 67% (съотношение на честотите 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) в сравнение със подкожен IFNB-1a. Алемтузумаб 12 mg/ден води до значимо по-ниски оценки по EDSS (подобрене в сравнение с изходното ниво) през Година 2 от проследяването в сравнение с IFNB-1a ($p < 0,0001$).

На Година 5, LEMTRADA намалява риска от 6-месечно SAD с 69% (съотношение на риска 0,31 [95% CI: 0,161; 0,598], $p < 0,0005$) и намалява ARR с 66% (съотношение на честотите 0,34 [95% CI: 0,202; 0,569], $p < 0,0001$) в сравнение със подкожен IFNB-1a.

В открито проследяване на клиничните изпитвания с LEMTRADA някои пациенти са получавали допълнително лечение “при нужда” с LEMTRADA при документирани доказателства за възобновена болестна активност на МС. При допълнителния(ите) курс(ове) LEMTRADA е прилагана в доза 12 mg/ден през 3 последователни дни (обща доза от 36 mg) най-малко 12 месеца след предшестващия курс от лечение. Ползите и рисковете от >2 курса на лечение не са напълно установени, но резултатите предполагат, че профилът на безопасност изглежда не се променя от допълнителните курсове. Ако ще бъдат приложени допълнителни курсове на лечение, те трябва да се прилагат най-малко 12 месеца след предшестващия курс.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциален риск от имуногенност. Данните отразяват процента на пациентите, чиито резултати от изследванията са приети за положителни за антитела срещу алемтузумаб чрез използване на ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA) и са потвърдени чрез изследване за конкурентно свързване. Положителните проби допълнително са оценявани за доказателства за *in vitro* инхибиране чрез флоуцитометричен анализ. При пациентите в контролирани клинични изпитвания при МС са със серумни проби, взети 1, 3 и 12 месеца след всеки курс на лечение, за определяне на антитела срещу алемтузумаб. Приблизително 85% от пациентите, получавали LEMTRADA, са имали положителни резултати от изследването за анти-алемтузумаб антитела по време на проучването, като 92% от тези пациенти са имали също и положителни резултати от изследването за антитела, които инхибират свързването на LEMTRADA *in vitro*. При пациентите, които са развили анти-алемтузумаб антитела, това е настъпило до 15 месеца след първата експозиция. Не е имало връзка между наличието на анти-алемтузумаб антитела или на инхибиторни анти-алемтузумаб антитела и намаляване на ефикасността, промяна във фармакодинамиката или поява на нежелани реакции, включително на реакции, свързани с инфузията.

Честотата на антителата в много голяма степен зависи от чувствителността и специфичността на метода за изследване. В допълнение, наблюдаваната честота на позитивиране за антитела (включително инхибиторни антитела) при дадено изследване може да се повлияе от няколко фактора, включително методологията на изследването, начина на обработване на пробите, времето на вземане на пробите, приеманите едновременно лекарства и съпътстващи заболявания. По тези причини сравняването на честотата на антитела срещу LEMTRADA с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с алемтузумаб при деца на възраст от раждането до под 10 години за лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с LEMTRADA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ПРМС (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на LEMTRADA са оценени при общо 216 пациента с ПРМС, получавали интравенозни инфузии от 12 mg/ден или 24 mg/ден в продължение на 5 последователни дни, последвани от 3 последователни дни 12 месеца след началния курс на лечение. Серумните концентрации са нараствали с всяка от последователните дози в рамките на един курс на лечение, като най-високите наблюдавани концентрации са настъпили след последната инфузия от курса на лечение. Прилагането на 12 mg/ден е довело до средна C_{max} от 3014 ng/ml на Ден 5 от началния курс на лечение и 2276 ng/ml на Ден 3 от втория курс на лечение. Алфа-полуживотът е приблизително 4-5 дни, като е сравним между отделните курсове, което води до ниски или неустановими серумни концентрации приблизително 30 дни след всеки курс на лечение.

Алемтузумаб е протеин, за който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани стандартни проучвания за биотрансформация.

Въз основа на наличните данни не може да се направи заключение относно ефекта на расата и пола върху фармакокинетиката на LEMTRADA. Фармакокинетиката на LEMTRADA не е проучвана при пациенти на възраст на и над 55 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза и мутагенеза

Не са правени проучвания за оценка на карциногенния и мутагенния потенциал на алемтузумаб.

Фертилитет и репродуктивност

Лечение с интравенозен алемтузумаб в дози до 10 mg/kg/ден, приложен в продължение на 5 последователни дни (AUC е 7,1 пъти по-висока от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза), няма ефект върху фертилитета и репродуктивните способности при мъжки трансгенни huCD52 мишки. Броят на нормалните сперматозоиди е значимо понижен (<10%) в сравнение с контролите и процентът на абнормни сперматозоиди (отделени главички или липса на главички) е значимо повишен (до 3%). Тези промени обаче не са засегнали фертилитета, поради което се смята, че не са неблагоприятни.

При женски мишки, на които е прилаган интравенозен алемтузумаб до 10 mg/kg/ден (AUC е била 4,7 пъти по-висока от човешката експозиция на препоръчителните дневни дози) в продължение на 5 последователни дни преди съжителство с мъжки мишки от див вид, средният брой на жълти тела и места на имплантиране на мишка, са били значимо намалени в сравнение с животните, на които е прилаган вехикулум. Намалено наддаване на тегло по време на бременност в сравнение с контролите, на които е прилаган с вехикулум, е наблюдавано при бременни мишки, на които е прилагана доза 10 mg/kg/ден.

Проучване за репродуктивната токсичност при бременни мишки с експозиция на интравенозен алемтузумаб в дози до 10 mg/kg/ден (AUC 2,4 пъти по-голяма от човешката експозиция при препоръчителната доза от 12 mg/ден) в продължение на 5 последователни дни по време на бременност, показва значимо повишаване на броя майките, при които всички зародиши са мъртви или резорбирани, с едновременно намаляване на броя на майките с жизнеспособни зародиши. Не е имало външни, мекотъкани или скелетни малформации или промени при дози до 10 mg/kg/ден.

Преминаване през плацентата и потенциална фармакологична активност на алемтузумаб са наблюдавани по време на бременността и след раждането при мишки. В проучвания при мишки са наблюдавани промени в броя на лимфоцитите при новородени, изложени на експозиция с алемтузумаб по време на бременността в дози 3 mg/kg/ден в продължение на 5 последователни дни (AUC 0,6 пъти повече от човешката експозиция при препоръчителната доза от 12 mg/ден). Когнитивното, физическото и сексуалното развитие на потомството, изложено на експозиция с алемтузумаб по време на лактация, не са били засегнати при дози до 10 mg/kg/ден алемтузумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат (E339)
Динатриев едетат дихидрат
Калиев хлорид (E508)
Калиев дихидроген фосфат (E340)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

Концентрат

3 години

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 8 часа при температура 2°C - 8°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва продуктът да се прилага незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа при температура 2°C - 8°C, при защита от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Концентрат.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

LEMTRADA се доставя в прозрачен стъклен флакон от 2 ml със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с чупещ се пластмасова капачка.

Вид опаковка: картонена кутия с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да бъде огледано за видими частици или промяна на цвета. Не използвайте, ако има твърди частици или видима промяна на цвета. Не разклащайте флаконите преди употреба.

За интравенозно приложение изтеглете 1,2 ml LEMTRADA от флакона в спринцовка, като използвате асептична техника. Инжектирайте в 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)

или инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Лекарственият продукт не трябва да се разрежда с други разредители. Сакът трябва да се обърне леко, за да се размеси разтворът.

LEMTRADA не съдържа антимикробни консерванти и поради това трябва да се внимава, за да се гарантира стерилност на готовия разтвор. Препоръчва се разреденият продукт да се приложи незабавно. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/869/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 12 септември 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
ГЕРМАНИЯ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Обединено кралство

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще съгласува с компетентните национални власти обучителна програма за медицински специалисти (МС) и за пациенти.

ПРУ гарантира, че след съгласуване с компетентните национални власти във всяка държава членка, в която се продава LEMTRADA, при и след пускането ѝ на пазара всички лекари, които възнамеряват да предписват LEMTRADA, ще бъдат снабдени с актуализиран обучителен пакет за лекари, който съдържа следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- Контролен лист за предписващите
- Ръководство за пациента
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Описание на рисковете, свързани с употребата на LEMTRADA, а именно:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, включително болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
2. Препоръки относно начините за намаляване на тези рискове чрез подходящи съвети за пациента, наблюдение и комплексни грижи за болния.
3. Раздел „Често задавани въпроси“

Списъкът с елементи за проверка от предписващите трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Списък с изследванията, които трябва да се проведат при началния скрининг на пациента
2. Курсът с ваксинации трябва да бъде завършен 6 седмици преди лечението
3. Проверка на премедикация, общо здравословно състояние, бременност и контрацепция непосредствено преди лечението
4. Дейности по наблюдението на пациента по време на лечението и в продължение на 4 години след последното прилагане на лечението
5. Изрично уточнение, че пациентът е информиран и разбира рисковете от сериозни автоимунни нарушения, инфекции и злокачествени заболявания, както и мерките за свеждането им до минимум

Ръководството за пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Описание на рисковете, свързани с употребата на LEMTRADA, а именно:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
 - Сериозни инфекции
2. Описание на признаците и симптомите на рисковете от аутоимунитет
3. Описание на най-подходящия начин на поведение, ако се появят самите признаци и симптоми на тези рискове (например, Как да се свържете с Вашите лекари)
4. Препоръки за планиране на графика за наблюдение

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Предупредителен текст към медицинските специалисти, лекуващи пациента в който и да е момент, включително при спешни състояния, че пациентът е лекуван с LEMTRADA
2. Лечението с LEMTRADA може да повиши риска от:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
 - Сериозни инфекции
3. Точни данни за връзка с предписващия LEMTRADA

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ/ОПАКОВКА ОТ 1 ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор
алемтузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб в 1,2 ml (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

E339, динатриев едетат дихидрат, E508, E340, E433, натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

12 mg/1,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

Да се прилага до 8 часа след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява-или разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/869/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

<Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LEMTRADA 12 mg стерилен концентрат
алемтузумаб (alemtuzumab)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

LEMTRADA (ЛЕМТРАДА) 12 mg концентрат за инфузионен разтвор алемтузумаб (alemtuzumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LEMTRADA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи LEMTRADA
3. Как ще се приложи LEMTRADA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LEMTRADA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LEMTRADA и за какво се използва

LEMTRADA съдържа активното вещество алемтузумаб, което се използва за лечението на една форма на множествена склероза (МС) при възрастни, наричана пристъпно-ремитентна МС (ППМС). LEMTRADA не води до излекуване на МС, но може да намали броя на пристъпите на МС. Освен това може да помогне за забавянето или за обратното развитие на някои от признаците и симптомите на МС. В условията на клинични изпитвания пациентите, лекувани с LEMTRADA, имат по-малко рецидиви и вероятността при тях за влошаване на инвалидността е по-малка, в сравнение с пациентите, лекувани с бета-интерферон, инжектиран няколко пъти седмично.

Какво представлява множествената склероза?

МС е аутоимунна болест, която засяга централната нервна система (главен и гръбначен мозък). При МС Вашата имунна система погрешно атакува защитния слой (миелин) около нервните влакна, като причинява възпаление. Когато възпалението причинява симптоми, това често се нарича "атака" или "пристъп". Пациентите с ППМС получават пристъпи, последвани от периоди на възстановяване.

Симптомите, които изпитвате, се определят от това коя част от Вашата централна нервна система е засегната. Увреждането, причинено на Вашите нерви по време на това възпаление, може да бъде обратимо, но с напредване на заболяването Ви, уврежданията може да се натрупат и да станат постоянни.

Как действа LEMTRADA

LEMTRADA регулира Вашата имунна система, за да ограничи атаките й върху Вашата нервна система.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA

НЕ приемайте LEMTRADA, ако сте:

- алергични към алемтузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемате LEMTRADA. След провеждането на курса на лечение с LEMTRADA е възможно да сте изложени на по-голям риск от развитие на други автоимунни състояния или на сериозни инфекции. Много важно е да осъзнавате тези рискове и да знаете как да следите за тях. Ще Ви бъдат дадени Сигнална карта на пациента и Ръководство за пациента с допълнителна информация. Важно е да носите със себе си Сигналната карта на пациента по време на лечението и в продължение на 4 години след последната Ви инфузия на LEMTRADA, тъй като нежелани реакции могат да настъпят много години след лечение. Когато приемате лечение, дори и то да не е по повод на болестта множествена склероза, показвайте на лекаря Вашата Сигнална карта на пациента.

Преди да започнете лечение с LEMTRADA, Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания. Тези изследвания се правят с цел да се провери дали можете да приемате LEMTRADA. Освен това, преди да започнете лечението с LEMTRADA, Вашият лекар ще пожелае да се увери, че не страдате от някои болести или нарушения.

• Автоимунни състояния

Лечението с LEMTRADA може да повиши риска от автоимунни състояния. Това са състояния, при които Вашата имунна система погрешно атакува Вашия собствен организъм. Информация за някои определени състояния, които са наблюдавани при пациенти с МС, лекувани с LEMTRADA, е представена по-долу.

Автоимунните състояния могат да възникнат много години след лечението с LEMTRADA. Поради това са необходими редовни периодични изследвания на кръв и урина, които се правят до 4 години след последната инфузия. Изследванията са необходими дори ако се чувствате добре и при Вас симптомите на МС са овладяни. В допълнение, има определени признаци и симптоми, за които самите Ви трябва да се наблюдавате. Подробни данни за признаците и симптомите, изследванията и действията, които трябва да предприемете, са описани в точка 4 – *автоимунни състояния*.

Повече полезна информация относно тези автоимунни състояния (и изследванията за тях) може да бъде намерена в **Ръководство на пациента за LEMTRADA**.

○ Имулна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)

Нечесто пациентите са развивали **кръвоизливни нарушения**, причинени от намален брой на тромбоцитите, които се наричат имуна тромбоцитопенична пурпура (ИТП). Тя трябва да бъде диагностицирана и лекувана навреме, тъй като в противен случай ефектите може да са **сериозни и дори фатални**. Признаците и симптомите на ИТП са описани в точка 4.

○ Бъбречни заболявания (като например анти-ГМБ болест)

В редки случаи пациенти са получавали автоимунносвързани проблеми с **бъбреците си**, като например болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГМБ болест). Признаците и симптомите на бъбречната болест са описани в точка 4. Ако не бъде лекувана, може да причини бъбречната недостатъчност, която изисква диализа или трансплантация и може да доведе до смърт.

○ Тиреоидни нарушения

Много често пациентите са получавали автоимунно нарушение на **щитовидната жлеза**, засягащо способността ѝ да произвежда или контролира хормони, които са важни за метаболизма.

LEMTRADA може да причини различни типове тиреоидни нарушения, включително:

- **Свърхактивна щитовидна жлеза** (хипертиреозидизъм), когато щитовидната жлеза произвежда прекалено много хормон
- **Слабо активна щитовидна жлеза** (хипотиреозидизъм), когато щитовидната жлеза не произвежда достатъчно хормон.

Признаците и симптомите на тиреоидните нарушения са описани в точка 4.

Ако получите нарушение на функцията на щитовидната жлеза, в повечето случаи ще е необходимо да се лекувате до края на живота си с лекарства за контролиране на Вашето нарушение на щитовидната жлеза, а в някои случаи може да се наложи щитовидната Ви жлеза да бъде отстранена.

Много важно е нарушението на щитовидната Ви жлеза да бъде правилно лекувано, особено ако забременеете след прилагането на LEMTRADA. Наличието на нелекувано нарушение на функцията на щитовидната жлеза може да увреди Вашето дете още по време на бременността или след раждането.

○ Други автоимунни състояния

Рядко пациенти са получавали автоимунни състояния, засягащи **червените кръвни клетки или белите кръвни клетки**. Те може да се диагностицират по резултатите от кръвните изследвания, които ще ви се правят редовно след лечението с LEMTRADA. Ако развиее някое от тези състояния, Вашият лекар ще Ви съобщи това и ще предприеме подходящи мерки за лечението им.

• Инфузионни реакции

Повечето от лекуваните с LEMTRADA пациенти получават нежелани реакции по време на инфузията или до 24 часа след инфузията. В опит да намали инфузионните реакции, Вашият лекар ще Ви даде други, едно или повече, лекарства (вж. точка 4 – *инфузионни реакции*).

• Инфекции

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, са изложени на по-голям риск от развитие на **сериозна инфекция** (вж. точка 4 – *инфекции*). По принцип инфекциите могат да се лекуват със стандартни лекарства.

За да се намали рискът от поява на инфекция, Вашият лекар ще проверява дали другите лекарства, които приемате, могат да засегнат имунната Ви система. Поради това **е важно да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които вземате**.

Освен това, ако страдате от инфекция преди започване на лечението с LEMTRADA, **Вашият лекар ще обмисли дали да отложи лечението до овладяване на инфекцията или излекуването ѝ**.

При пациентите, лекувани с Lemtrada, има по-висок риск от развитие на херпесна инфекция (напр. **херпес на устната**). Най-общо, пациентите, които веднъж са имали херпесна инфекция, имат и повишен риск от развитие на друга такава инфекция. Също така е възможно херпесната инфекция да се развие за първи път. Препоръчва се Вашият лекар да Ви предпише лекарство за намаляване на вероятността за развитие на херпесна инфекция, което трябва да се приема в дните, в които Ви се прилага лечението с LEMTRADA и в продължение на един месец след лечението.

В допълнение, възможно е инфекциите да имат за резултат **цервикални аномалии** (на шийката на матката). Поради това се препоръчва всички пациенти от женски пол да се подложат на ежегоден скрининг, като например цервикална намазка. Вашият лекар ще Ви обясни какви изследвания ще Ви бъдат необходими.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, имат също по-висок риск от развитие на листериоза/листериозен менингит. За да намалите този риск, Вие трябва да избягвате приема на

сурови или полусурови меса, меки сирена и непастьоризирано мляко и млечни продукти в продължение на най-малко един месец след лечение с LEMTRADA.

Ако живеете в регион, в който инфекциите от **туберкулоза** се срещат често, може да сте изложени на по-висок риск от туберкулозна инфекция. Вашият лекар ще уреди да Ви направят скрининг изследване за туберкулоза.

Ако сте носител на **инфекция от хепатит В или хепатит С** (те засягат черния дроб), ще бъде необходимо по-голямо внимание преди да получите лечението с LEMTRADA, тъй като не е известно дали лечението може да доведе до активизиране на хепатитната инфекция, което от своя страна може да увреди черния дроб.

- **Диагностицирано преди това раково заболяване**

Ако в миналото Ви е поставена диагноза раково заболяване, моля, информирайте Вашия лекар за това.

- **Ваксини**

Не е известно дали LEMTRADA повлиява Вашия отговор към ваксини. Ако не сте си направили всички задължителни стандартни ваксинации, Вашият лекар ще прецени дали трябва да Ви бъдат направени преди лечението с LEMTRADA. По-точно, Вашият лекар ще обмисли дали да Ви ваксинира срещу варицела (лещенка), ако не сте боледували от нея. Всички ваксини, от които се нуждаете, трябва да Ви бъдат направени най-малко 6 седмици преди започване на курса на лечение с LEMTRADA.

На Вас НЕ трябва да Ви се поставят определени видове ваксини (**живи вирусни ваксини**), ако наскоро сте лекувани с LEMTRADA.

Деца и юноши

LEMTRADA не е предназначена за прилагане при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е изпитвана при пациенти с МС на възраст под 18 години.

Други лекарства и LEMTRADA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или планирате да приемете други лекарства (включително всякакви ваксинации или билкови лекарства).

Освен LEMTRADA, съществуват и други лечения (включително такива за МС или за лечение на други болести), които могат да засегнат имунната Ви система и по този начин да повлияят способността Ви да се борите с инфекциите. Ако използвате такова лекарство, Вашият лекар може да Ви каже да спрете това лекарство преди да започнете лечението с LEMTRADA.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на всеки курс на лечение с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение.

Ако забременеете след лечението с LEMTRADA и получите нарушение на щитовидната жлеза по време на бременността, трябва да бъдете много внимателни. Нарушенията на щитовидната жлеза могат да бъдат вредни за бебето (вж. точка 2 *Предупреждения и предпазни мерки – аутоимунни състояния*).

Кърмене

Не е известно дали LEMTRADA може да премине в кърмачето през кърмата, но има такава вероятност. Препоръчва се да не кърмите по време на всеки курс от лечението с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение. Въпреки това от майчиното мляко може да има ползи (които помагат бебето да се предпази от инфекции), следователно трябва да говорите с Вашия

лекар, ако планирате да кърмите бебето си. Лекарят ще Ви посъветва кое е най-добро за Вас и за Вашето бебе.

Фертилитет

По време на курса на лечение и в продължение на 4 месеца след това LEMTRADA може да се задържи в тялото Ви. Липсват данни дали LEMTRADA има някакви ефекти върху фертилитета през този период. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате планове да се опитате да забременеете.

Шофиране и работа с машини

Много пациенти получават нежелани реакции по време на инфузията или до 24 часа след инфузията на LEMTRADA, като някои от тях - например замайване, може да не са безопасни при шофиране и работа с машини. Ако сте засегнати, спрете тези дейности, докато не се почувствате по-добре.

LEMTRADA съдържа калий и натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol **калий** (39 mg) на инфузия, т.е. на практика е ‘без калий’.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol **натрий** (23 mg) на инфузия, т.е. на практика е ‘без натрий’.

3. Как да приемате LEMTRADA

Вашият лекар ще Ви обясни как LEMTRADA ще Ви бъде прилагана. Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар.

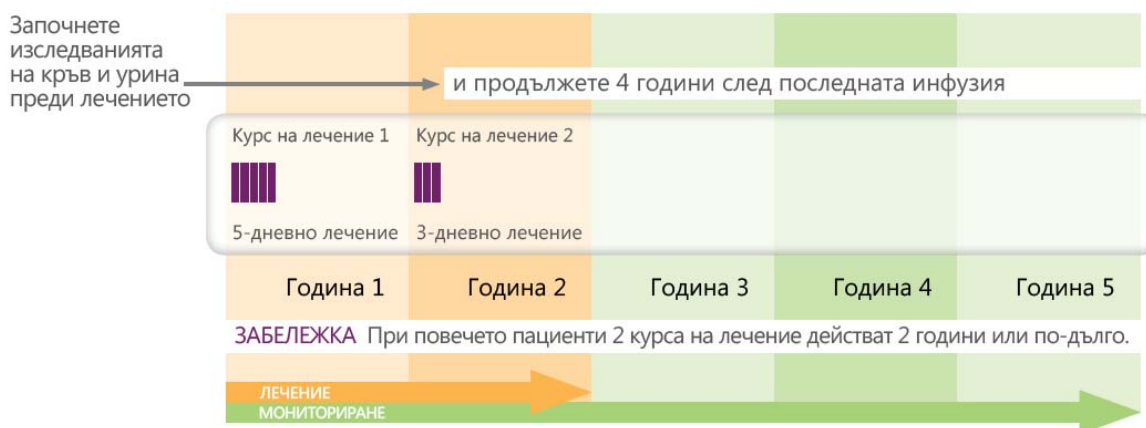
През първия курс на лечение ще Ви правят по една инфузия дневно в продължение на 5 дни (курс 1).

Една година след това ще получите по една инфузия дневно в продължение на 3 дни (курс 2). Между двата курса на лечение не се провежда лечение с LEMTRADA.

Максималната дневна доза е една инфузия.

LEMTRADA ще Ви бъде въведена като инфузия във вена. Всяка инфузия ще продължава приблизително 4 часа. При повечето пациенти 2 курса на лечение водят до намаляване на активността на МС в продължение на 2 години. Проследяването за нежелани реакции и редовното провеждане на изследвания трябва да продължи 4 години след последната инфузия.

За да Ви е по-лесно да разберете продължителността на ефектите от лечението и продължителността на изискващото се проследяване, моля, вижте за справка следната диаграма.



Проследяване след лечение с LEMTRADA

След като сте получили LEMTRADA, трябва да Ви се правят редовни изследвания, за да се гарантира, че потенциални нежелани реакции ще могат да бъдат диагностицирани своевременно и незабавно лекувани. Извършването на тези изследвания трябва да продължи до 4 години след Вашата последна инфузия, а те са описани в точка 4 – *най-важни нежелани реакции*.

Ако сте получили повече от необходима доза LEMTRADA

Пациентите, на които погрешно е била дадена прекалено много LEMTRADA в една инфузия, са получили сериозни нежелани реакции като главоболие, обрив, ниско кръвно налягане или ускорена сърдечна честота. Дози, които надвишават препоръчителната доза, могат да доведат до по-сериозни или по-продължителни инфузионни реакции (вж. точка 4) или до по-силен ефект върху имунната система. Лечението се състои в спиране на прилагането на LEMTRADA и лекуване на симптомите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-важните сериозни нежелани реакции са автоимунните състояния, описани в т. 2, които включват:

- **ИТП (нарушение в кръвосъсирването)**, (нечесто – може да засегне до 1 на 100 души): може да се прояви като малки разпръснати червени, розови или лилави точки върху кожата Ви; лесно получаване на подкожни синини (кръвонасядания); кръвотечение от порязване, което е по-трудно да бъде спряно; по-обилен, по-продължителен или по-чест от обикновено менструален цикъл, или кръвотечение в периода между две менструации; кръвотечение от венците или носа, което е новопоявило се или което изисква повече от обичайното време, за да спре; или изхрчаване на кръв при кашлица.
- **нарушения на бъбреците**, (редки – може да засегнат до 1 на 1 000 души): могат да се проявят като кръв в урината (урината Ви може да се оцвети в червено или в цвят на чай), или като подуване на краката и ходилата. Може също така да доведе до увреждане на белите дробове, което води до изхрчаване на кръв при кашлица.

Ако забележите някои от тези признаци или симптоми на кръвотечение или нарушения на бъбреците, обадете се веднага на Вашия лекар, за да му съобщите симптомите. Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, трябва да потърсите спешна медицинска помощ.

- **нарушения на щитовидната жлеза**, (много чести – могат да засегнат повече от 1 на 10 души): могат да се проявят като прекомерно усилено потене; необяснено отслабване или наддаване на тегло; подуване на очите; нервност; ускорен пулс; чувство на студ; задълбочаваща се уморемост; новопоявил се запек.
- **нарушения на червените и белите кръвни клетки**, (редки – могат да засегнат до 1 на 1 000 души), които се диагностицират чрез направените Ви изследвания на кръв.

Всички тези сериозни нежелани реакции могат да започнат много години след като сте лекувани с LEMTRADA. **Ако забележите някои от тези признаци и симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар, за да му ги съобщите.** Освен това ще Ви се правят редовни изследвания на кръв и урина, за да се гарантира, че ако получите някое от тези състояния, те **ще бъдат лекувани навреме.**

Кратко описание на изследванията за аутоимунни болести, които ще Ви бъдат правени:

Изследване	Кога?	Колко дълго време?
Кръвни изследвания (за диагностициране на всички важни сериозни нежелани реакции, описани по-горе)	Преди започване на лечението и всеки месец след лечението	До 4 години след Вашата последна инфузия на LEMTRADA
Изследване на урина (допълнително изследване за диагностициране на нарушения на бъбреците)	Преди започване на лечението и всеки месец след лечението	До 4 години след Вашата последна инфузия на LEMTRADA

Ако имате симптоми на ИТП, бъбречно или тиреоидно нарушение след този период, Вашият лекар ще Ви направи още изследвания. Вие трябва също така да продължите да следите за признаци и симптоми на нежелани реакции и след четирите години, както подробно е описано във Вашето Ръководство за пациента, а освен това трябва да продължите да носите в себе си и Сигналната Карта на пациента.

Друга **важна нежелана реакция е повишаването на риска от инфекции** (вижте по-долу за информация колко често пациентите получават инфекции). В повечето случаи те са леки, но могат да настъпят и **сериозни инфекции**.

Съобщете веднага на Вашия лекар, ако имате някои от следните признаци на инфекция

- висока температура и/или втрисане (студени тръпки)
- подути лимфни възли

За да помогне за намаляване на риска от някои инфекции, Вашият лекар може да обмисли да Ви ваксинира срещу варицела (лещенка) и/или други болести, срещу които според него е необходимо във Вашия случай (вж. точка 2: *Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA - Ваксини*). Наред с това Вашият лекар може да Ви предпише лекарство срещу херпес на устните (вж. точка 2: *Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA - Инфекции*).

Най-честите нежелани лекарствени реакции са инфузионни реакции (вижте по-долу за информация колко често пациентите получават такива реакции), които могат да възникнат по време на вливане на инфузията или до 24 часа след инфузията. В повечето случаи те са леки, но е възможно някои от реакциите да бъдат сериозни. Може да настъпят и алергични реакции.

За да се опита да намали инфузионните реакции, Вашият лекар ще Ви даде лекарства (кортикостероиди) преди всяка от първите 3 инфузии на курса на лечение с LEMTRADA. Могат да бъдат дадени и други лечения за ограничаване на тези реакции, което става преди инфузията или след като получите симптоми. В допълнение, Вие ще бъдете проследявани по време на инфузията и в продължение на 2 часа след приключване на инфузията. В случай на сериозни реакции може да се намали скоростта на инфузията или инфузията да бъде спряна.

Моля, за повече информация вижте **Ръководство на пациента за LEMTRADA** относно посочените събития.

Това са **нежеланите реакции**, които може да получите

Много чести нежелани лекарствени реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- **Инфузионни реакции**, които могат да настъпят по време на вливане на инфузията или до 24 след инфузията: главоболие, обрив, висока температура, гадене, уртикария (копривна треска), сърбеж, зачервяване на лицето и шията, чувство на умора
- **Инфекции**: инфекции на дихателните пътища, като например простуда и инфекции на синусите, цистит
- Намалване на броя на белите кръвни клетки (лимфоцити)

Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- **Инфузионни реакции**, които могат да настъпят по време на вливане на инфузията или до 24 след инфузията: промени в сърдечната честота, нарушено храносмилане, втрисане, дискомфорт в гръдния кош, болка, замаяване, променен вкус, трудно заспиване, затруднено дишане или недостиг на въздух, обрив по тялото, ниско кръвно налягане.
- **Инфекции**: кашлица, инфекции на ухото, грипopodobни заболявания, бронхит, пневмония, кандидоза (гъбична инфекция) на устата или на влагалището, херпес зостер, варицела (лещенка), херпес на устните, подути или уголемени лимфни възли
- болка на мястото на инфузията, болка в гърба, шията или ръцете и краката, мускулна болка, мускулни спазми, ставна болка, болезненост в устата или гърлото
- възпаление на устата/венците/езика
- общ дискомфорт, слабост, повръщане, диария, коремна болка, стомашен грип
- киселини
- нарушения, които могат да бъдат открити при изследванията: кръв или белтък в урината, забавена сърдечна дейност, неритмична или необичайна сърдечна дейност, високо кръвно налягане
- пристъп на МС
- треперене, загуба на чувствителност, чувство на парене или боцканебодже
- свръхактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза или гуша (подуване на щитовидната жлеза в областта на шията)
- подуване на ръцете и/или краката
- нарушения на зрението
- чувство на тревожност
- необичайно обилна, продължителна или нередовна менструация
- акне, зачервяване на кожата, прекомерно потене
- кръвотечения от носа, кръвонасядания (синини) под кожата
- косопад

Нечести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- **Инфекции**: генитален херпес, инфекции на очите, инфекции на зъбите
- проблеми с кръвосъсирването, анемия
- гъбична инфекция на стъпалото
- абнормна вагинална намазка
- депресия
- повишена чувствителност
- трудно преглъщане
- хълцане
- намалено тегло
- запек
- кръвене от венците
- абнормни чернодробни изследвания
- мехури

Показвайте Сигналната карта на пациента и тази листовка на всеки лекар, който участва във Вашето лечение, не само на невролога си.

Тази информация ще намерите и в Сигналната карта на пациента и в Ръководството за пациента, които Ви дадени от Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LEMTRADA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте този лекарствен продукт след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след съкращението "Годен до" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Препоръчва се този продукт да се използва веднага след разреждане поради възможен риск от микробно замърсяване. Ако не бъде използван веднага, времето и условията за съхранение преди приложение са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа на 2°C до 8°C, при защитени от светлина условия.

Не използвайте това лекарство, ако забележите твърди частици в течността и/или ако течността във флакона е с променен цвят.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LEMTRADA

Активното вещество е алемтузумаб.

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб в 1,2 ml.

Другите съставки са:

- динатриев фосфат дихидрат (E339)
- динатриев едетат дихидрат
- калиев хлорид (E508)
- калиев дихидрогенфосфат (E340)
- полисорбат 80 (E433)
- натриев хлорид
- вода за инжекция

Как изглежда LEMTRADA и съдържание на опаковката

LEMTRADA е прозрачен, безцветен до леко жълтеникав концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат), който се предлага в стъклен флакон със запушалка.

Всяка кутия съдържа по 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU
Обединено кралство.

Производител

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Обединено кралство.

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD
тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme Therapeutics Ltd.
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.
Tél : +33 (0) 825 825 863

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel:
+351 21 422 0100

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 6003 400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

С цел да се подпомогне обучението на пациентите относно възможните нежелани реакции и инструкциите какво да се прави в случай на определени нежелани реакции са налични следните материали за свеждане на риска до минимум,:

- 1 Сигнална карта на пациента: Предназначена е да бъде представяна от пациента на други медицински специалисти, за да ги предупреди за прилагането на LEMTRADA при този пациент
- 2 Ръководство за пациента: За допълнителна информация относно автоимунните реакции, инфекциите и друга информация.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Информация относно намаляване на риска – автоимунни състояния

- Изключително важно е Вашият пациент да разбере ангажимента си да се подлага на периодични изследвания (в продължение на 4 години след последната инфузия), дори при пациентите да няма симптоми и заболяването им от МС да е добре контролирано.
- Вие ще трябва да планирате и контролирате тези периодични наблюдения заедно с Вашия пациент.
- Ако не спазват указанията, възможно е пациентите да се нуждаят от допълнително съветване, за да се изтъкнат рисковете от пропускане на насрочени изследвания за проследяване.

- Вие трябва да наблюдавате техните резултати от изследванията и активно да следите за симптоми на нежелани събития.
- Разгледайте заедно с пациента Ръководството на пациента за LEMTRADA и Листовката за пациента. Напомняйте на пациента да бъде бдителен за симптоми, свързани с аутоимунни състояния, и да търси медицинска помощ, ако има някакви опасения.

Предлагат се също така и обучителните материали за медицински специалисти:

- Ръководство за медицинския специалист за LEMTRADA
- Модул за обучение за LEMTRADA
- Контролен лист за предписващия LEMTRADA

За повече информация прочетете кратката характеристика на лекарствения продукт (достъпна е на уебсайта на EMA, посочен по-горе).

Информация за подготовка за прилагане на LEMTRADA и наблюдение на пациента

- На пациентите трябва да се направи премедикация с кортикостероиди непосредствено преди инфузията на LEMTRADA през първите 3 дни от всеки курс на лечение. Може също да се обмисли и премедикация с антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на LEMTRADA.
- На всички пациенти по време на лечението и в продължение на 1 месец след лечението трябва да се прилага перорален антихерпесен продукт. В условията на клинични изпитвания на пациентите е прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или негов еквивалент.
- Пълни изследвания на изходното ниво и скрининг, както е описано в КХП, точка 4.
- Преди прилагане съдържанието на флакона трябва да се огледа за наличие на видими частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако са налице твърди (неразтворени) частици или ако концентратът е с променен цвят.
НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ ФЛАКОНИТЕ ПРЕДИ УПОТРЕБА.
- Приложете антисептична техника, за да изтеглите 1,2 ml LEMTRADA от флакона и да ги инжектирате в 100 ml инфузионен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Сакът трябва леко да се обръща нагоре-надолу, за да се смеси разтворът. Трябва да се внимава, за да се гарантира стерилност на готовия разтвор, особено предвид факта, че не съдържа консерванти.
- Прилагайте LEMTRADA инфузионен разтвор чрез интравенозно въвеждане в продължение на около 4 часа.
- В инфузионния разтвор с LEMTRADA не трябва да се добавят други лекарства, нито такива да се прилагат едновременно през същата интравенозна линия (система).
- Препоръчва се този продукт да се използва веднага след разреждане поради възможен риск от микробно замърсяване. Ако не бъде използван веднага, времето и условията за съхранение преди приложението са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа при температура 2°C до 8°C, при защитени от светлина условия.
- Трябва да се спазват процедурите за правилна работа и изхвърляне. Всякакви разлети количества или отпадъчни материали трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните изисквания

- След всяка инфузия пациентът трябва да бъде под наблюдение в продължение на 2 часа за свързани с инфузията реакции. Ако е необходимо, може да се започне симптоматично лечение – вж. КХП. Продължете да изследвате пациента всеки месец за автоимунни състояния до 4 години след последната инфузия. За повече информация вижте Ръководството за медицински специалисти за LEMTRADA или прочетете кратката характеристика на продукта, която можете да намерите на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA), посочен по-горе.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за алемтузумаб, научните заключения на CHMP са, както следва:

Листериоза/Листериозен менингит

Лекарства, които имат модулиращ ефект върху имунната система, като Lemtrada, може да са свързани с повишен риск от опортюнистични инфекции. Установени са общо 5 случая, всички произхождащи от ЕС. Един пациент от клинично изпитване при MS, лекуван с алемтузумаб в проучването CAMMS223, е развил листериозен менингит и четири случая на системна листериоза или менингит, причинен от *Listeria monocytogenes*, са съобщени спонтанно в постмаркетинговия период.

Брадикардия като нежелана реакция, свързана с инфузията

Седемдесет и един случая (при 55 пациента) на брадикардия (два от които са били оценени като сериозни, а останалите като несериозни) са съобщени в клинични изпитвания. Общо 1 505 пациенти са имали експозиция на алемтузумаб в тези изпитвания. В допълнение, тридесет и девет случая на брадикардия (осем от които са били оценени като сериозни, а останалите като несериозни) са докладвани от постмаркетингови съобщения за алемтузумаб, считано от 01 май 2015 г. Всеки от десетте сериозни случая, свързани с брадикардия, е настъпил в контекста на свързани с инфузията реакции.

Следователно, предвид данните, представени в прегледания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащ алемтузумаб, са основателни. Точка 4.4 на кратката характеристика на продукта и съответните точки на листовката са актуализирани.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за алемтузумаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ алемтузумаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба.