

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml).

Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε εναιώρημα καλλιέργειας, κυττάρων θηλαστικού (Ωοθήκης Κινεζικού Κρικητού) μέσα σε θρεπτικό υλικό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο πυκνό διάλυμα με pH 7,0 - 7,4.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LEMTRADA ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που ορίζεται από τα κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με LEMTRADA πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από νευρολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με ΠΣ. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμοι οι ειδικευμένοι ιατροί και ο εξοπλισμός που απαιτούνται για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα των αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων.

Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή/και αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους του LEMTRADA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του LEMTRADA είναι 12 mg/ημέρα, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε 2 αρχικές συνεδρίες και μέχρι 2 επιπρόσθετες εφόσον χρειάζεται.

Αρχική αγωγή με 2 συνεδρίες:

- Πρώτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 60 mg)
- Δεύτερη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα 12 μήνες μετά την πρώτη συνεδρία.

Έως και δύο επιπρόσθετες συνεδρία(ες) κατ' επίκληση μπορούν να εξεταστούν (βλ. παράγραφο 5.1):

- Τρίτη ή τέταρτη συνεδρία: 12 mg/ημέρα επί 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), χορηγούμενα τουλάχιστον 12 μήνες μετά την προηγούμενη συνεδρία σε ασθενείς με ενεργότητα της ΠΣ, που ορίζεται μέσω κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Δόσεις που έχουν παραλειφθεί δεν θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ημέρα με άλλη προγραμματισμένη δόση.

Παρακολούθηση ασθενών

Η θεραπεία συνιστάται ως μια αρχική αγωγή 2 συνεδριών και μέχρι 2 επιπρόσθετων εφόσον χρειάζεται (βλ. δοσολογία) με παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της πρώτης συνεδρίας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον τρίτης ή τέταρτης συνεδρίας, απαιτείται συνέχιση της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Προθεραπεία

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε προθεραπεία με κορτικοστεροειδή αμέσως πριν από τη χορήγηση του LEMTRADA σε καθεμία από τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης για τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας με LEMTRADA.

Προκαταρκτική λήψη αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών πριν τη χορήγηση του LEMTRADA, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο.

Πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς από του στόματος προφυλακτική αγωγή κατά της λοίμωξης από έρπητα η οποία να ξεκινά από την πρώτη ημέρα κάθε συνεδρίας και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. επίσης την ενότητα «Λοιμώξεις» στην παράγραφο 4.4). Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σε ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή άλλη ισοδύναμη αγωγή.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες δεν περιέλαβαν ασθενείς άνω των 61 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί εάν ο πληθυσμός αυτός ανταποκρίνεται διαφορετικά απ' ότι οι νεότεροι ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε παιδιά με ΠΣ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αλεμτουζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το LEMTRADA πρέπει να αραιωθεί πριν την έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 4 ωρών.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη έως την αποδρομή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το LEMTRADA δεν ενδείκνυται για ασθενείς με μη ενεργό νόσο ή για εκείνους που είναι σταθεροποιημένοι με την τρέχουσα θεραπεία.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA πρέπει να δίνεται το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ο Οδηγός Ασθενούς. Πριν την αγωγή, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και τα οφέλη, καθώς και για την ανάγκη δέσμευσής τους σε παρακολούθηση από την έναρξη της αγωγής μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση της δεύτερης συνεδρίας με LEMTRADA. Στην περίπτωση χορήγησης επιπλέον συνεδρίας, απαιτείται συνέχιση της παρακολούθησης της ασφάλειας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία έγχυση.

Αυτοανοσία

Η αγωγή ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων και να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP), οι θυρεοειδικές διαταραχές ή, σπάνια, κάποιες νεφροπάθειες (π.χ., νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενες αυτοάνοσες παθήσεις εκτός της ΠΣ, παρότι τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει επιδείνωση των προϋπάρχουσων αυτοάνοσων παθήσεων μετά τη θεραπεία με LEMTRADA .

Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)

Σοβαρά συμβάματα ITP έχουν παρατηρηθεί σε 12 (1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με ΠΣ (αντιστοιχεί σε ετησιοποιημένο ποσοστό 4,7 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών). Έχουν παρατηρηθεί 12 επιπλέον σοβαρά συμβάματα ITP σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) (αθροιστικό ετησιοποιημένο ποσοστό 2,8 συμβάντα/1.000 έτη-ασθενών). Ένας ασθενής ανέπτυξε ITP που παρέμεινε αδιάγνωστη πριν την εφαρμογή των απαιτήσεων για μηνιαία αιματολογική παρακολούθηση και απεβίωσε από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Σε 79,5% των περιπτώσεων η εκδήλωση της ITP παρατηρήθηκε κατά κανόνα στα 4 πρώτα έτη μετά από την πρώτη έκθεση. Πάντως σε κάποιες περιπτώσεις η ITP εκδηλώθηκε έτη αργότερα. Τα συμπτώματα της ITP μπορούν να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται σε) εύκολη δημιουργία μώλωπα, πετέχειες, αυτόματη βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση) και εμμηνόρροια εντονότερη από το κανονικό ή ακανόνιστη. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη νόσου anti-GBM (βλ. παρακάτω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θυμίστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία.

Πρέπει να γίνεται γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι και 48 μήνες μετά από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτή τη χρονική περίοδο, εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται βάσει των κλινικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ITP. Εάν υπάρχουν υποψίες για ITP, πρέπει να γίνεται άμεσα γενική εξέταση αίματος.

Εάν επιβεβαιωθεί η εκδήλωση ITP, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την άμεση παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Στοιχεία από κλινικές δοκιμές στην ΠΣ έχουν δείξει ότι η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις αιματολογικής παρακολούθησης και η εκπαίδευση σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP έχουν οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ITP, με τα περισσότερα περιστατικά να ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής.

Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της αγωγής με LEMTRADA μετά από την εκδήλωση ΙΤΡ είναι άγνωστος.

Νεφροπάθειες

Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM), παρατηρήθηκαν σε 6 (0,4%) ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) και γενικά εκδηλώθηκαν εντός 39 μηνών μετά από την τελευταία χορήγηση του LEMTRADA. Στις κλινικές δοκιμές υπήρξαν 2 περιπτώσεις νόσου anti-GBM. Και οι δύο περιπτώσεις ήταν σοβαρές, αναγνωρίστηκαν έγκαιρα μέσω κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης και οδήγησαν σε θετική έκβαση μετά από θεραπευτική αγωγή.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νεφροπάθειας ενδέχεται να περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, αιματουρία ή/και πρωτεϊνουρία. Αν και δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές, κυψελιδική αιμορραγία που εκδηλώνεται ως αιμόπτυση ενδέχεται να εμφανιστεί με τη νόσο anti-GBM. Η αιμόπτυση ενδέχεται επίσης να αποτελεί ένδειξη ΙΤΡ (βλ. παραπάνω) και θα πρέπει να πραγματοποιείται η κατάλληλη διαφορική διάγνωση. Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στον ασθενή ότι πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα που ενδέχεται να παρουσιάσει και ότι θα πρέπει να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία. Η νόσος anti-GBM ενδέχεται να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια που χρήζει αιμοκάθαρσης ή/και μεταμόσχευσης αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα, ενώ μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή αν δεν αντιμετωπιστεί καθόλου.

Πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση πριν την έναρξη και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα, μέχρι να παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Η παρατήρηση κλινικώς σημαντικών αλλαγών σε σχέση με τις τιμές αναφοράς στα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η ανεξήγητη αιματουρία ή/και η πρωτεϊνουρία πρέπει να οδηγούν σε περαιτέρω αξιολόγηση για νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης παραπομπής σε ειδικό ιατρό. Η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των νεφροπαθειών ενδέχεται να μειώσουν τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες.

Ο δυνητικός κίνδυνος από την επανάληψη της θεραπείας με LEMTRADA μετά από εκδήλωση νεφροπαθειών είναι άγνωστος.

Θυρεοειδικές διαταραχές

Ενδοκρινικές διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων θυρεοειδικών διαταραχών, παρατηρήθηκαν στο 36,8% των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA. Η επίπτωση συμβαμάτων από τον θυρεοειδή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών τόσο στην ομάδα αγωγής με LEMTRADA όσο και στην ομάδα αγωγής με ιντερφερόνη β-1α (IFNβ 1α). Σε ασθενείς με εξελισσόμενες θυρεοειδικές διαταραχές, το LEMTRADA πρέπει να χορηγείται εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τους πιθανούς κινδύνους. Οι αυτοάνοσες θυρεοειδικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό. Τα περισσότερα συμβάματα ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σοβαρά ενδοκρινικά συμβάματα εκδηλώθηκαν στο 4,4% των ασθενών, ενώ η νόσος Basedow (γνωστή και ως νόσος του Graves), ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και η βρογχοκήλη εκδηλώθηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς. Τα περισσότερα συμβάματα από τον θυρεοειδή αντιμετωπίστηκαν με συμβατική ιατρική θεραπεία, ωστόσο, κάποιιοι ασθενείς χρειάστηκαν χειρουργική επέμβαση. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς που ανέπτυξαν συμβάματα από τον θυρεοειδή, επιτράπηκε να λάβουν ξανά θεραπεία με LEMTRADA. Αν και η εμπειρία είναι περιορισμένη, οι ασθενείς που έλαβαν ξανά θεραπεία, γενικά, δεν εκδήλωσαν επιδείνωση της σοβαρότητας των θυρεοειδικών διαταραχών. Η περαιτέρω θεραπεία με LEMTRADA θα πρέπει να εξετάζεται, ανά περίπτωση, αφού ληφθεί υπόψη η κλινική κατάσταση του συγκεκριμένου ασθενούς.

Θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς, όπως μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, πριν από την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες, μέχρι να

παρέλθουν 48 μήνες από την τελευταία έγχυση. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις με βάση κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν θυρεοειδική δυσλειτουργία.

Η νόσος του θυρεοειδή συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για γυναίκες, οι οποίες είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε κλινικές δοκιμές, το 74% των ασθενών που ήταν θετικοί στα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) πριν την αγωγή εκδήλωσαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τον θυρεοειδή σε σύγκριση με το 38% των ασθενών που ήταν αρνητικοί πριν την αγωγή. Η συντριπτική πλειοψηφία (περίπου 80%) των ασθενών που εκδήλωσαν σύμβαμα από τον θυρεοειδή μετά την αγωγή ήταν αρνητικοί πριν τη θεραπεία στα αντισώματα anti-TPO. Συνεπώς, ανεξάρτητα από την κατάσταση των αντισωμάτων anti-TPO πριν από την αγωγή, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητη ενέργεια από τον θυρεοειδή και πρέπει να κάνουν περιοδικά όλες τις εξετάσεις, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Κυτταροπενίες

Πιθανολογούμενες αυτοάνοσες κυτταροπενίες, όπως ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία και πανκυτταροπενία, δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος (βλ. παραπάνω στην ενότητα περί ΙΤΡ) πρέπει να χρησιμοποιούνται για να παρακολουθούνται οι ασθενείς για κυτταροπενία. Εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία κυτταροπενίας, θα πρέπει να ξεκινήσει αμέσως κατάλληλη ιατρική παρέμβαση που να περιλαμβάνει την παραπομπή σε ειδικό ιατρό.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ)

Στις κλινικές δοκιμές, ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (ΑΣΕ) ορίστηκε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση του LEMTRADA. Οι περισσότερες από αυτές ενδέχεται να οφείλονταν στην έκλυση κυτταροκινών κατά την έγχυση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ, εκδήλωσαν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας ΑΣΕ κατά τη διάρκεια ή/και μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση του LEMTRADA 12 mg. Η επίπτωση των ΑΣΕ ήταν υψηλότερη στη συνεδρία 1 σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες. Με βάση όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, οι πιο συχνές ΑΣΕ περιλαμβάνονταν κεφαλαλγία, εξάνθημα, πυρεξία, ναυτία, κνίδωση, κνησμός, αϋπνία, ρίγη, έξαψη, κόπωση, δύσπνοια, δυσγευσία, θωρακική δυσφορία, γενικευμένο εξάνθημα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, δυσπεψία, ζάλη και άλγος. Σοβαρές αντιδράσεις εκδηλώθηκαν στο 3% των ασθενών και περιλάμβαναν περιπτώσεις κεφαλαλγίας, πυρεξίας, κνίδωσης, ταχυκαρδίας, κολπικής μαρμαρυγής, ναυτίας, θωρακικής δυσφορίας και υπότασης. Οι κλινικές εκδηλώσεις αναφυλαξίας ενδέχεται να μοιάζουν με τις κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, αλλά τείνουν να είναι πιο σοβαρές ή ενδεχομένως απειλητικές για τη ζωή. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που αποδίδονται σε αναφυλαξία, σε αντίθεση με τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση.

Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, προκειμένου οι επιδράσεις από τις αντιδράσεις στην έγχυση να είναι ηπιότερες (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι περισσότεροι ασθενείς στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έλαβαν αντιισταμινικά ή/και αντιπυρετικά πριν από τουλάχιστον μία έγχυση LEMTRADA. ΑΣΕ ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά την προκαταρκτική αγωγή. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν αντιδράσεις στην έγχυση, κατά τη διάρκεια και για 2 ώρες μετά την έγχυση του LEMTRADA. Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Εάν η έγχυση δεν είναι καλώς ανεκτή, η διάρκειά της μπορεί να παραταθεί. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις σοβαρής μορφής στην έγχυση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης διακοπής της ενδοφλέβιας έγχυσης. Στις κλινικές δοκιμές, η αναφυλαξία ή οι σοβαρές αντιδράσεις που επέβαλαν τη διακοπή της αγωγής ήταν πολύ σπάνιες.

Οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν το καρδιολογικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν καρδιολογικά συμπτώματα, όπως η ταχυκαρδία. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης αναφυλαξίας ή σοβαρών αντιδράσεων.

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 71% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA 12 mg έναντι του 53% των ασθενών που έλαβαν ιντερφερόνη β-1α [IFNB 1a] υποδορίως (44 μg 3 φορές εβδομαδιαίως) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ με διάρκεια έως και 2 έτη και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Οι λοιμώξεις που εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με LEMTRADA απ' ότι στους ασθενείς υπό IFNB 1a περιλάμβαναν ρινοφαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κολπίτιδα, στοματικό έρπητα, γρίπη και βρογχίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA συγκρινόμενο με 1% των ασθενών που έλαβαν IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ. Οι σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα του LEMTRADA περιλάμβαναν: σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, έρπητα ζωστήρα και οδοντικές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις είχαν κατά κανόνα τη συνήθη διάρκεια και υποχώρησαν μετά από συμβατική ιατρική αγωγή.

Το αθροιστικό ετησιοποιημένο ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,99 σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη) από την πρώτη έκθεση στο LEMTRADA, σε σύγκριση με 1,27 σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Σοβαρές λοιμώξεις από ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτοπαθούς ανεμοβλογιάς και της επανενεργοποίησης του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα, εκδηλώθηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA 12 mg (0,4%) στις κλινικές δοκιμές συγκριτικά με την IFNB-1a (0%). Έχει αναφερθεί τραχηλική λοίμωξη από τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου (HPV), συμπεριλαμβανομένης της δυσπλασίας του τραχήλου, σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg (2%). Συνιστάται ετήσιος προσυμπτωματικός έλεγχος για τον HPV στις θήλειες ασθενείς.

Έχει αναφερθεί φυματίωση στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA και IFNB-1a σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ενεργή και λανθάνουσα φυματίωση αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA, με μεγαλύτερη συχνότητα σε περιοχές ενδημικές της νόσου. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται τόσο για ενεργό, όσο και για ανενεργό («λανθάνουσα») λοίμωξη φυματίωσης, όπως ορίζουν οι κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες.

Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA, γενικά εντός ενός μηνός από την έγχυση LEMTRADA. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση ωμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα δύο εβδομάδες πριν, κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έγχυση του LEMTRADA.

Επιπολής μυκητιασικές λοιμώξεις, ιδίως καντιντίαση του στόματος και κολπική καντιντίαση, εκδηλώθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12%) απ' ότι στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με IFNB-1a (3%) σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ.

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν εγχύσεις LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αναφέρουν συμπτώματα πνευμονίτιδας, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα, συριγμό, άλγος ή αίσθημα σύσφιξης στον θώρακα και αιμόπτυση.

Η έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδρομή. Στους ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον ιατρό.

Η προφυλακτική αγωγή με κάποιον από του στόματος παράγοντα κατά του έρπητα θα πρέπει να ξεκινά από την πρώτη ημέρα της αγωγής με LEMTRADA και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από κάθε συνεδρία. Σε κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν στους ασθενείς 200 mg ακυκλοβίρης δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη αγωγή.

Το LEMTRADA δεν έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση της ΠΣ ταυτόχρονα με ή μετά από αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του LEMTRADA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ενδεχόμενες συνδυαστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η ταυτόχρονη χρήση του LEMTRADA με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σχέση του LEMTRADA με την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) ή του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), καθώς οι ασθενείς με ενδείξεις ενεργής ή χρόνιας λοίμωξης αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης HBV ή/και HCV πριν την έναρξη της χορήγησης του LEMTRADA, ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του LEMTRADA σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς του HBV ή/και του HCV, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο μη-αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης σχετιζόμενης με πιθανή επανενεργοποίηση του ιού ως συνέπεια της προϋπάρχουσας κατάστασής τους.

Κακοήθεια

Όπως συμβαίνει με άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, απαιτείται προσοχή για την έναρξη της θεραπείας με LEMTRADA σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή/και εξελισσόμενη κακοήθεια. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό κατά πόσο το LEMTRADA φέρει υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θυρεοειδικών κακοηθειών, αφού η θυρεοειδική αυτοανοσία ενδέχεται να αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για κακοήθειες του θυρεοειδούς.

Αντισύλληψη

Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και δυναμική φαρμακολογική δράση του LEMTRADA έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 4 μήνες μετά την αγωγή με LEMTRADA (βλ. παράγραφο 4.6).

Εμβόλια

Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει τις κατά τόπους υποχρεώσεις ανοσοποίησης τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή με το LEMTRADA. Η δυνατότητα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης σε οποιοδήποτε εμβόλιο μετά την αγωγή με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί.

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες ιούς μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για την ΠΣ και συνεπώς αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ΠΣ που έχουν λάβει πρόσφατα μια συνεδρία LEMTRADA.

Εξετάσεις αντισωμάτων / εμβολιασμός κατά του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα

Όπως και με κάθε φαρμακευτικό προϊόν που τροποποιεί την ανοσολογική κατάσταση, προτού ξεκινήσουν μια συνεδρία με LEMTRADA, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς εμβολιασμό έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πρέπει να εξεταστούν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του VZV. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εμβολιασμού των αρνητικών για αντισώματα ασθενών έναντι του VZV πριν την έναρξη αγωγής με LEMTRADA. Προκειμένου να φθάσει στην πλήρη δραστηριότητά του ο εμβολιασμός κατά του VZV, αναβάλετε την αγωγή με LEMTRADA για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Συνιστώμενες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών

Εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξάγονται σε περιοδικά διαστήματα έως 48 μήνες μετά από την τελευταία συνεδρία με LEMTRADA προκειμένου να παρακολουθούνται οι ασθενείς για πρώιμα σημεία αυτοάνοσης νόσου:

- Γενική εξέταση αίματος με διαφορικό προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα)

- Επίπεδα κρεατινίνης στον ορό (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα)
- Ανάλυση ούρων με μικροσκοπική εξέταση (πριν την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια σε μηνιαία διαστήματα)
- Έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας, όπως επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (πριν την έναρξη της αγωγής και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια)

Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, τυχόν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν νεφροπάθειες ή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς θα απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις.

Πληροφορίες από τη χρήση της αλεμουζουμάμπης πριν την άδεια κυκλοφορίας του LEMTRADA στην αγορά πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναγνωρίστηκαν πριν από την έγκριση του LEMTRADA, κατά τη χρήση της αλεμουζουμάμπης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β κυττάρων (B-XΛΛ), καθώς και για την αγωγή άλλων διαταραχών, συνήθως σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερα χορηγούμενες (π.χ. 30 mg) από αυτές που συνιστώνται για την αγωγή της ΠΣ. Επειδή οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται αυθόρμητα από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η τεκμηρίωση της αιτιολογικής σχέσης τους με την έκθεση στην αλεμουζουμάμπη.

Αυτοάνοση νόσος

Τα αυτοάνοσα συμβάματα που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αλεμουζουμάμπη περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού), επίκτητη αιμορροφιλία, νόσο anti-GBM και νόσο του θυρεοειδούς. Σοβαρά και ενίοτε θανατηφόρα αυτοάνοσα φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, της αυτοάνοσης θρομβοπενίας, της απλαστικής αναιμίας, του συνδρόμου Guillain-Barré και της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευροπάθειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμουζουμάμπη. Ένα θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία Coombs αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό θεραπεία με αλεμουζουμάμπη. Ένα θανατηφόρο περιστατικό νόσου-μοσχεύματος-έναντι-ξενιστή, σχετιζόμενης με μετάγγιση αναφέρθηκε σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αγωγή με αλεμουζουμάμπη.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ΑΣΕ που συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, υποξία, συγκοπή, πνευμονικές διηθήσεις, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αναπνευστική ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή ανακοπή έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχουν αναφερθεί επίσης σοβαρή αναφυλαξία και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες ιογενείς, βακτηριακές, πρωτοζωικές και μυκητιασικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που οφείλονται σε επανενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ που αντιμετωπίστηκαν με αλεμουζουμάμπη σε δόσεις υψηλότερες και συχνότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην ΠΣ. Έχει αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ) σε ασθενείς με Β-ΧΛΛ με ή χωρίς αγωγή με αλεμουζουμάμπη. Η συχνότητα της ΠΠΛ στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ που έλαβαν αλεμουζουμάμπη δεν ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σοβαρής μορφής αιμορραγικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ.

Καρδιακές διαταραχές

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ΠΣ υπό αγωγή με αλεμτουζουμάμπη που είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με δυνητικώς καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές σχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς πέραν των μελετών υπό τη χορηγία της εταιρείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων με το LEMTRADA χρησιμοποιώντας τη δόση που συνιστάται για τους ασθενείς με ΠΣ. Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για την ΠΣ, ασθενείς που είχαν πρόσφατα αντιμετωπιστεί με β-ιντερφερόνη και οξική γλατιραμέρη χρειάστηκε να διακόψουν την αγωγή 28 ημέρες πριν από την έναρξη της αγωγής με LEMTRADA.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης ενόσω μιας συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά τη συνεδρία.

Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του LEMTRADA στις έγκυες γυναίκες. Το LEMTRADA θα πρέπει να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG μπορεί να διαπεράσει τον πλακουντιακό φραγμό· η αλεμτουζουμάμπη ενδέχεται να διαπεράσει επίσης τον πλακουντιακό φραγμό και συνεπώς να αποτελέσει δυνητικά κίνδυνο για το έμβρυο. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμπη μπορεί να βλάψει το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα.

Η νόσος του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.4 *Θυρεοειδικές διαταραχές*) συνιστά ιδιαίτερο κίνδυνο για τις γυναίκες που είναι έγκυες. Εάν ο υποθυρεοειδισμός δεν αντιμετωπιστεί κατά την κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αποβολής και επιπτώσεων στο έμβρυο, όπως διανοητική καθυστέρηση και νανισμό. Στις μητέρες με νόσο του Graves, τα μητρικά αντισώματα κατά του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης μπορούν να μεταβιβαστούν στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και μπορούν να προκαλέσουν παροδική νεογνική νόσο του Graves.

Θηλασμός

Η αλεμτουζουμάμπη ανιχνεύθηκε στο γάλα και στα νεογνά θηλυκών ποντικών που γαλουχούσαν.

Δεν είναι γνωστό εάν η αλεμτουζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά συνέπεια, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Ωστόσο, τα οφέλη από την ανοσία που προσδίδεται μέσω του μητρικού γάλακτος ενδέχεται να υπερσχύουν των κινδύνων από την δυνητική έκθεση του θηλάζοντος βρέφους στην αλεμτουζουμάμπη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα κλινικής ασφάλειας σχετικά με την επίδραση του LEMTRADA στη γονιμότητα. Σε μια υπο-μελέτη με 13 άνδρες ασθενείς που έλαβαν LEMTRADA (είτε 12 mg είτε 24 mg), δεν παρατηρήθηκε ασπερμία, αζωοσπερμία, σταθερά μειούμενος αριθμός σπερματοζωαρίων, διαταραχές κινητικότητας ή αύξηση στις μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων.

Είναι γνωστό ότι η CD52 απαντάται στους αναπαραγωγικούς ιστούς του ανθρώπου και των τρωκτικών. Τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ανθρωποποιημένων ποντικών (βλ. παράγραφο 5.3), ωστόσο μια δυνητική επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα κατά την περίοδο της έκθεσης είναι άγνωστη με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις του LEMTRADA στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Οι περισσότεροι ασθενείς εκδηλώνουν ΑΣΕ οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά την αγωγή με το LEMTRADA. Κάποιες από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) (π.χ. ζάλη) ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα του ασθενούς να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανές και απαιτείται προσοχή μέχρι να υποχωρήσουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε κλινικές δοκιμές

Συνολικά 1.486 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA (12 mg ή 24 mg) αποτέλεσαν τον πληθυσμό ασφάλειας σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των κλινικών μελετών της ΠΣ με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 6,1 ετών (μέγιστη διάρκεια 12 έτη), η οποία είχε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση της ασφάλειας επί 8.635 έτη-ασθενών.

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αυτοανοσία (ITP, θυρεοειδικές διαταραχές, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες), οι ΑΣΕ και οι λοιμώξεις. Αυτές περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το LEMTRADA (σε $\geq 20\%$ των ασθενών) ήταν το εξάνθημα, η κεφαλαλγία, η πυρεξία και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας από όλους τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg κατά τη διάρκεια του συνόλου της διαθέσιμης παρακολούθησης σε κλινικές δοκιμές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε $\geq 0,5\%$ των ασθενών παρατίθενται κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και κατά Προτιμώμενο Όρο (ΠΟ) του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (MedDRA). Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη 1, 2, 3 και 4 που παρατηρήθηκαν σε $\geq 0,5\%$ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg και κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ¹ λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα ²	Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα, καντιντίαση του στόματος, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γρίπη, λοίμωξη του ωτός, πνευμονία, λοίμωξη του κόλπου	Οδοντική λοίμωξη, οδοντικό απόστημα, ονυχομυκητίαση, ιογενής γαστρεντερίτιδα, ουλίτιδα, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, αμυγδαλίτιδα, οξεία γμορίτιδα, βακτηριακή κολπίτιδα, κυτταρίτιδα, πνευμονίτιδα	Λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστέρια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία, λευκοπενία	Λεμφαδενοπάθεια, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, θρομβοπενία, αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, αναιμία, μειωμένος αιματοκρίτης, ουδετεροφιλία, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων	Μονοκυττάρωση	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Νόσος του Basedow, υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός	Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, βρογχοκλήλη, εξέταση για αντιθυρεοειδικά αντισώματα θετική		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία*, άγχος, κατάθλιψη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	Υποτροπή της ΠΣ, ζάλη*, υπαισθησία, παραισθησία, τρόμος, δυσγευσία*	Διαταραχή αισθητικότητας, υπεραισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα, ενδοκρινική οφθαλμοπάθεια, όραση θαμπή	Διπλωπία	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Ωταλγία	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία*	Βραδυκαρδία*, αίσθημα παλμών		

Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη*	Υπόταση*, υπέρταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια*, βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, άλγος στοματοφάρυγγα	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, άσθμα, παραγωγικός βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία*	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσπεψία*, στοματίτιδα	Δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλορραγία, ξηροστομία, δυσφαγία, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, αιματοχεσία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνίδωση*, εξάνθημα*, κνησμός*, γενικευμένο εξάνθημα*	Ερύθημα, εκχύμωση, αλωπεκία, υπεριδρωσία, ακμή	Φλύκταινα, νυκτερινοί ιδρώτες, βλάβη δέρματος, οίδημα του προσώπου, έκζεμα, δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, άλγος άκρου, μυϊκοί σπασμοί, αυχεναλγία	Μυοσκελετικός πόνος, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, δυσφορία άκρου	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία, αιματουρία	Νεφρολιθίαση, κετονουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση	Δυσπλασία τραχήλου (μήτρας), αμηνόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*, κόπωση*, ρίγη*	Θωρακική δυσφορία*, άλγος*, περιφερικό οίδημα, εξασθένιση, γριπώδης συνδρομή, κακουχία, άλγος στη θέση έγχυσης		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων,	Σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο, μειωμένος αριθμός	

		θετική εστεράση λευκοκυττάρων ούρων	ερυθροκυττάρων, θετικό αποτέλεσμα σε βακτηριακή δοκιμασία, μειωμένη σχέση CD4/CD8, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένος μέσος κυτταρικός όγκος	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Θήλωμα του δέρματος	

¹ Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα συμπεριλαμβάνονται οι: στοματικός έρπης, απλός έρπης, έρπης των γεννητικών οργάνων, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα, ιός του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων, δερματίτιδα από έρπητα, απλός οφθαλμικός έρπης, θετικός ορολογικός έλεγχος για τον ιό του απλού έρπητα.

² Στις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα συμπεριλαμβάνονται οι: έρπης ζωστήρας, δερματικός διάχυτος έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, οφθαλμικός έρπης, έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, μηνιγγίτιδα από έρπητα ζωστήρα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι όροι που επισημαίνονται με αστερίσκο (*) στον Πίνακα 1 περιλαμβάνουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ΑΣΕ περιλαμβάνουν επίσης την κοιλιακή μαρμαρυγή και την αναφυλαξία, οι οποίες εκδηλώνονται σε ποσοστό μικρότερο από την οριακή τιμή 0,5% για τα σχετιζόμενα συμβάματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Προφίλ ασφάλειας κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση

Ο τύπος των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της βαρύτητας, που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA από όλες τις διαθέσιμες περιόδους παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν επιπλέον συνεδρίες, ήταν παρόμοιος με εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες. Η επίπτωση των ΑΣΕ στη συνεδρία 1 ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τις επόμενες συνεδρίες.

Στους ασθενείς που συνέχισαν από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και δεν έλαβαν επιπλέον LEMTRADA μετά τις αρχικές 2 συνεδρίες, το ποσοστό (συμβάντα ανά άτομο-έτος) των περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο ή μειωμένο στα έτη 3-6 σε σύγκριση με τα έτη 1 και 2. Το ποσοστό των θυρεοειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών έφθασε στο μέγιστο το έτος τρία και στη συνέχεια μειώθηκε.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής

περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, δύο ασθενείς με ΠΣ έλαβαν τυχαία μέχρι 60 mg LEMTRADA (δηλαδή τη συνολική δόση για την πρώτη συνεδρία) με μία έγχυση και εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις (κεφαλαλγία, εξάνθημα και είτε υπόταση είτε φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Δόσεις LEMTRADA μεγαλύτερες από αυτές που δοκιμάστηκαν στις κλινικές μελέτες ενδέχεται να αυξήσουν την ένταση ή/και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έγχυση ή τις ανοσολογικές επιδράσεις του.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της αλεμτουζουμάμπης. Η αγωγή αποτελείται από διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος και υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA34.

Μηχανισμός δράσης

Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται από DNA και στρέφεται κατά της γλυκοπρωτεΐνης CD52 της κυτταρικής επιφάνειας, μεγέθους 21-28 kD. Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα κάππα αντίσωμα IgG1 με δομή από ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές και σταθερές περιοχές, και με περιοχές καθορισμού συμπληρωματικότητας από μονοκλωνικό αντίσωμα τροκτικού (αρουραίου). Το αντίσωμα έχει κατά προσέγγιση μοριακό βάρος 150 kD.

Η αλεμτουζουμάμπη συνδέεται με το CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντάται σε υψηλά επίπεδα στα T (CD3⁺) και τα B (CD19⁺) λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά κίτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα πλασματοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης δια κυττάρων επιτελούμενης κυτταρόλυσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το LEMTRADA ασκεί τη θεραπευτική του δράση στην ΠΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση μέσω εξάλειψης και επαναποικισμού των λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των εξής:

- Μεταβολές στον αριθμό, τις αναλογίες και τις ιδιότητες ορισμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών μετά τη θεραπεία
- Αυξημένη παρουσία ρυθμιστικών υποπληθυσμών T κυττάρων
- Αυξημένη παρουσία T και B λεμφοκυττάρων μνήμης
- Παροδικές επιδράσεις σε συστατικά της εγγενούς ανοσίας (δηλαδή, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά φονικά κύτταρα)

Η μείωση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων B και T κυττάρων από το LEMTRADA και ο επακόλουθος επαναποικισμός τους ενδέχεται να ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής, το οποίο τελικά επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το LEMTRADA εξαλείφει τα κυκλοφορούντα T και B λεμφοκύτταρα μετά από κάθε συνεδρία, με τις κατώτατες τιμές να παρατηρούνται 1 μήνα μετά από μία συνεδρία (το πρωιμότερο χρονικό σημείο μετά τη θεραπεία στις μελέτες φάσης 3). Τα λεμφοκύτταρα επαναποικίζουν με την πάροδο του χρόνου, με την

ανάκαμψη των Β κυττάρων συνήθως να ολοκληρώνεται εντός 6 μηνών. Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων CD3+ και CD4+ αυξάνονται πιο αργά προς το φυσιολογικό, αλλά γενικά δεν επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέχρι τους 12 μήνες μετά την αγωγή. Το 40% των ασθενών περίπου παρουσίασε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) μέχρι τους 6 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, και το 80% των ασθενών περίπου είχε συνολικό αριθμό λεμφοκυττάρων που έφθανε το LLN μέχρι τους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία.

Τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και τα φυσικά φονικά κύτταρα επηρεάζονται μόνο παροδικά από το LEMTRADA.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LEMTRADA αξιολογήθηκαν σε 3 τυχαιοποιημένες, τυφλές ως προς τον αξιολογητή κλινικές δοκιμές, σε σύγκριση με δραστική ουσία και σε 1 μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με RRMS.

Ο σχεδιασμός/τα δημογραφικά στοιχεία των Μελετών 1, 2, 3 και 4 φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σχεδιασμός Μελέτης και Χαρακτηριστικά κατά την Εισαγωγή για τις Μελέτες 1, 2, 3 και 4			
	Μελέτη 1	Μελέτη 2	Μελέτη 3
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Σχεδιασμός μελέτης	Ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή	Ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή και τη δόση	Ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή
Ιστορικό νόσου	Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών.		Ασθενείς με ενεργή ΠΣ, οριζόμενη ως τουλάχιστον 2 υποτροπές εντός των προηγούμενων 2 ετών και 1 ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν σκιαγραφικό
Διάρκεια	2 έτη		3 χρόνια [‡]
Πληθυσμός μελέτης	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς	Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία*	Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς
Χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή			
Μέση ηλικία (χρόνια)	33	35	32
Μέση/Διάμεση διάρκεια νόσου	2/1,6 χρόνια	4,5/3,8 χρόνια	1,5/1,3 χρόνια
Μέση διάρκεια προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ (χρήση ≥ 1 φαρμάκου)	Καμία	36 μήνες	Καμία
Ποσοστό που είχε λάβει ≥ 2 προηγούμενες θεραπείες για την ΠΣ	Δεν εφαρμόζεται	28%	Δεν εφαρμόζεται
Μέση βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή	2,0	2,7	1,9
	Μελέτη 4		
Όνομα μελέτης	CAMMS03409		
Σχεδιασμός μελέτης	Μη ελεγχόμενη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης		
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες CAMMS223, CAMMS323 ή CAMMS32400507 (βλ. χαρακτηριστικά αναφοράς παραπάνω)		
Διάρκεια επέκτασης	4 χρόνια		

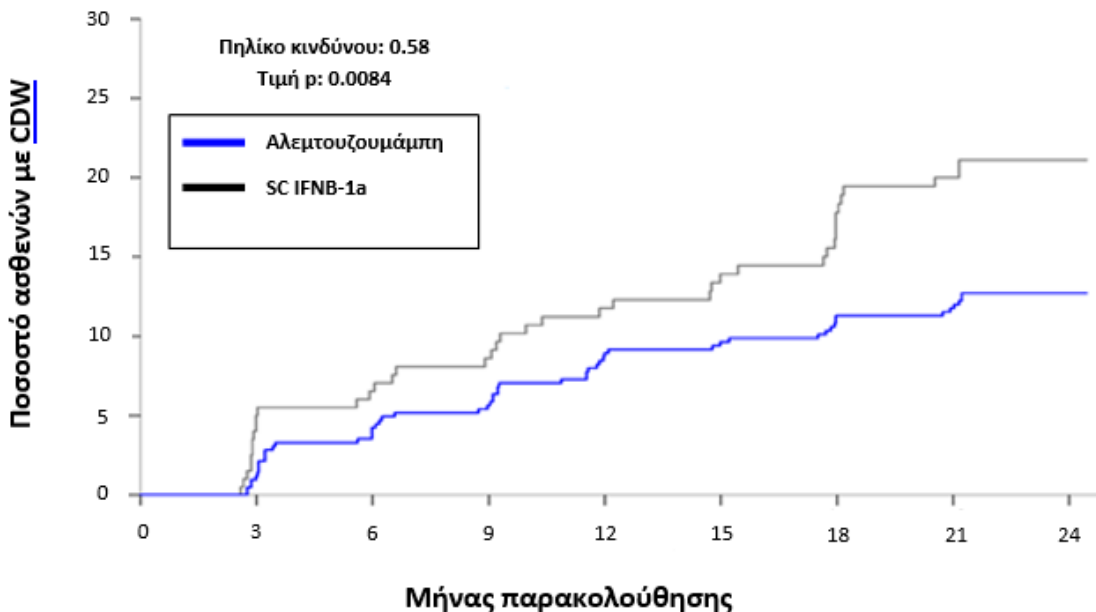
* Ορίζονται ως οι ασθενείς που εκδήλωσαν τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια θεραπείας με β-ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη αφού είχαν ακολουθήσει τη θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν επί 6 μήνες τουλάχιστον.

[‡] Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης βαθμολογήθηκε στα 3 έτη. Η πρόσθετη παρακολούθηση παρείχε δεδομένα για ένα διάμεσο διάστημα 4,8 ετών (μέγιστο 6,7).

Τα αποτελέσματα για τις Μελέτες 1 και 2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά Κλινικά Τελικά Σημεία και Τελικά Σημεία Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) από τις Μελέτες 1 και 2				
	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
Όνομα μελέτης	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Κλινικά τελικά σημεία	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Ποσοστό Υποτροπών ¹ Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (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)
Λόγος ρυθμού επίπτωσης (95% CI) Μείωση κινδύνου	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Αναπηρία ¹ Επιβεβαιωμένη Επιδείνωση της Αναπηρίας [CDW] ² Ασθενείς με δμηνη CDW (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)
Λόγος κινδύνων (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Ασθενείς χωρίς υποτροπή μέχρι το 2ο Έτος (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)
Μεταβολή από τη βαθμολογία EDSS κατά την εισαγωγή ³ στο 2ο Έτος (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Τελικά σημεία MRI (0-2 έτη)				
Διάμεση % μεταβολή στον όγκο των T2 βλαβών σε απεικόνιση MRI	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Ασθενείς με νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Ασθενείς με βλάβες προσλαμβάνουσες Γαδολίνιο μέχρι το 2ο Έτος	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Ασθενείς με νέες υπόπυκνες T1 βλάβες μέχρι το 2ο Έτος	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Διάμεση % Μεταβολή στο Κλάσμα Εγκεφαλικού Παρεγχύματος	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Συμπρωτεύοντα τελικά σημεία: ARR & CDW. Η μελέτη θεωρείτο επιτυχής αν είχε επιτευχθεί τουλάχιστον ένα από τα τελικά σημεία του σύνθετου πρωτεύοντος τελικού σημείου.</p> <p>2 Η CDW ορίστηκε ως η αύξηση κατά τουλάχιστον 1 βαθμό στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS) από μια βαθμολογία EDSS $\geq 1,0$ κατά την εισαγωγή (αύξηση κατά 1,5 βαθμό για ασθενείς με κατά την εισαγωγή EDSS ίση με 0) που διατηρήθηκε επί 6 μήνες.</p> <p>3 Υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα μεικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.</p>				

Εικόνα 1: Χρόνος μέχρι την 6μηνη Επιβεβαιωμένη Επιδείνωση της Αναπηρίας στη Μελέτη 2



Βαρύτητα υποτροπής

Σε αντιστοιχία με την επίδραση στο ποσοστό υποτροπών, οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 1 (CAMMS323) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή που βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 61%, $p=0,0056$) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 58%, $p<0,0001$) σε σύγκριση με την IFNB-1a.

Οι υποστηρικτικές αναλύσεις από τη Μελέτη 2 (CAMMS32400507) έδειξαν ότι το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς με σοβαρή υποτροπή ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με LEMTRADA (μείωση 48%, $p=0,0121$) και σε σημαντικά λιγότερες υποτροπές που οδήγησαν σε αγωγή με στεροειδή (μείωση 56%, $p<0,0001$) ή σε νοσηλεία (μείωση 55%, $p=0,0045$) σε σύγκριση με την IFNB-1a.

Επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας (Confirmed disability improvement, CDI)

Ο χρόνος μέχρι την έναρξη της CDI ορίστηκε ως η μείωση κατά τουλάχιστον έναν βαθμό στην κλίμακα EDSS από βαθμολογία EDSS ≥ 2 κατά την εισαγωγή, η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες τουλάχιστον. Η CDI είναι μέτρο της εμμένουσας βελτίωσης της αναπηρίας. Το 29% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA σημείωσαν CDI στη Μελέτη 2, ενώ μόνο το 13% των ασθενών υπό αγωγή με υποδόρια IFNB-1a έφθασαν σε αυτό το τελικό σημείο. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,0002$).

Η Μελέτη 3 (μελέτη φάσης 2 CAMMS223) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του LEMTRADA σε ασθενείς με RRMS για ένα διάστημα 3 χρόνων. Οι ασθενείς είχαν EDSS μεταξύ 0-3,0, τουλάχιστον 2 κλινικά επεισόδια ΠΣ κατά τα 2 προηγούμενα χρόνια και ≥ 1 βλάβη προσλαμβάνουσα γαδολίνιο κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την ΠΣ. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LEMTRADA 12 mg/ημέρα (N=108) ή 24 mg/ημέρα (N=108), χορηγούμενο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες τον Μήνα 0 και για 3 ημέρες τον Μήνα 12, ή υποδόρια IFNB-1a 44 μ g (N=107) χορηγούμενη 3 φορές ανά εβδομάδα για 3 χρόνια. Σαράντα έξι ασθενείς έλαβαν μια τρίτη συνεδρία με LEMTRADA 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα για 3 ημέρες τον Μήνα 24.

Στα 3 χρόνια, το LEMTRADA ελάττωσε τον κίνδυνο 6μηνης CDW κατά 76% [λόγος κινδύνων 0,24 (95% CI: 0,110, 0,545), $p<0,0006$] και ελάττωσε το ARR κατά 67% [λόγος ρυθμού επίπτωσης 0,33 (95% CI: 0,196, 0,552), $p<0,0001$] σε σύγκριση με την υποδόρια IFNB-1a. Το LEMTRADA 12 mg/ημέρα οδήγησε σε

σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες EDSS (βελτιωμένες σε σύγκριση με τις βαθμολογίες κατά την εισαγωγή) επί 2 χρόνια παρακολούθησης, σε σύγκριση με την IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Η Μελέτη 4 ήταν μία Φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτή, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη επέκτασης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για ασθενείς με RRMS οι οποίοι συμμετείχαν στις Μελέτες 1, 2 ή 3 (προηγούμενες μελέτες φάσης 3 και 2) για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του LEMTRADA. Η μελέτη παρέχει δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για μία διάμεση περίοδο 6 ετών από την ένταξη στις Μελέτες 1 και 2. Οι ασθενείς στη μελέτη επέκτασης (Μελέτη 4) πληρούσαν τα κριτήρια για να λάβουν, κατ' επίκληση, επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA κατόπιν τεκμηριωμένης επανεμφάνισης ενεργότητας της νόσου, που ορίστηκε ως εμφάνιση ≥ 1 υποτροπής της ΠΣ και/ή ≥ 2 νέων ή αυξανόμενων βλαβών στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι πρόσθετες συνεδρίες LEMTRADA χορηγήθηκαν ως 12 mg/ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες (συνολική δόση 36 mg), τουλάχιστον 12 μήνες μετά από την προηγούμενη συνεδρία.

Στη Μελέτη 4 εντάχθηκαν το 91,8 % των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA 12 mg στις Μελέτες 1 και 2. Το 82,7% αυτών των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Περίπου το ήμισυ (51,2%) των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 και εντάχθηκαν στη Μελέτη 4, έλαβαν μόνο τις 2 αρχικές συνεδρίες LEMTRADA και καμία άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια των 6 ετών παρακολούθησης.

Το 46,6% των ασθενών που έλαβαν αρχικά LEMTRADA 12 mg/ημέρα στη Μελέτη 1 ή 2 έλαβαν επιπλέον συνεδρίες κατόπιν τεκμηριωμένων ενδείξεων ενεργότητας της ΠΣ (υποτροπή και/ή MRI) και της απόφασης του θεράποντος ιατρού για επανέναρξη της θεραπείας. Κανένα χαρακτηριστικό κατά την είσοδο στη μελέτη δεν οδήγησε στον εντοπισμό των ασθενών οι οποίοι αργότερα θα λάμβαναν μία ή περισσότερες επιπλέον συνεδρίες.

Καθ' όλη τη διάρκεια των 6 ετών από την αρχική θεραπεία με LEMTRADA, οι ασθενείς που συνέχισαν στη φάση παρακολούθησης επέδειξαν ποσοστά υποτροπής της ΠΣ, σχηματισμού εγκεφαλικών βλαβών στην MRI και απώλειας εγκεφαλικού όγκου που ήταν σε συμφωνία με τις επιδράσεις της θεραπείας με LEMTRADA που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των Μελετών 1 και 2, καθώς επίσης και ως επί το πλείστον, σταθερές ή βελτιωμένες βαθμολογίες αναπηρίας. Συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης στη μελέτη 4 (επέκτασης), οι ασθενείς που αρχικά θεραπεύτηκαν με Lemtrada στις μελέτες 1 και 2, αντίστοιχα, είχαν ετησιοποιημένο αριθμό υποτροπών 0,17 και 0,23, επιβεβαιωμένη επιδείνωση της αναπηρίας 22,3 % και 29,7 %, ενώ επιβεβαιωμένη βελτίωση της αναπηρίας επετεύχθη σε 32,7% και 42,5 % Σε κάθε ένα χρόνο από τη μελέτη 4, οι ασθενείς και από τις δύο μελέτες συνέχισαν να δείχνουν ένα μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού νέων T2 (27,4% έως 33,2%) ή ενισχυμένων με γαδολίνιο βλαβών (9,4% έως 13,5 %) και το διάμεσο ετησιοποιημένο ποσοστό αλλαγών στο κλάσμα του εγκεφαλικού παρεγχύματος κυμαινόταν από 0,19 % σε - 0,09 %.

Ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν μία ή δύο επιπλέον συνεδρίες με LEMTRADA, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ποσοστό υποτροπών, την MRI ενεργότητα και το μέσο βαθμό αναπηρίας κατά την επανάληψη της θεραπείας (συνεδρίες 3 και 4) όταν συγκρίθηκαν με την έκβαση το προηγούμενο έτος. Γι αυτούς τους ασθενείς, το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών μειώθηκε από 0,79 το προηγούμενο έτος από τη συνεδρία 3 σε 0,18 το επόμενο έτος και η μέση βαθμολογία στην EDSS από 2,89 σε 2,69. Το ποσοστό των ασθενών με νέες ή αυξανόμενες T2 βλάβες μειώθηκε από 50,8% το έτος πριν από τη συνεδρία 3 σε 35,9% ένα έτος αργότερα και οι ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες από 32,2 % σε 11,9 %. Παρόμοιες βελτιώσεις στο ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, τη μέση βαθμολογία στην EDSS και τις νέες ή αυξανόμενες T2 και ενισχυμένες με γαδολίνιο βλάβες παρατηρήθηκαν μετά από τη συνεδρία 4, όταν συγκρίθηκαν με το αμέσως προηγούμενο έτος. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στη συνέχεια, αλλά δε μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (πχ 3 και 4 έτη μετά από τις επιπλέον συνεδρίες) γιατί πολλοί ασθενείς συμπλήρωσαν τη μελέτη πριν να φτάσουν σε αυτά τα χρονικά σημεία.

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη χορήγηση 5 ή περισσότερων συνεδριών δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα. Τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν το ποσοστό των ασθενών των οποίων τα αποτελέσματα εξέτασης θεωρήθηκαν θετικά για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, με μια ενζυμική δοκιμή ανοσοπροσρόφησης (ELISA) και επιβεβαιώθηκαν με μια δοκιμή ανταγωνιστικής δέσμησης. Τα θετικά δείγματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για ενδείξεις αναστολής *in vitro* με χρήση μιας μεθόδου κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς σε κλινικές δοκιμές για την ΠΣ έδωσαν δείγματα ορού στον 1, στους 3 και στους 12 μήνες μετά από κάθε συνεδρία, για να προσδιοριστούν τα αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης. Το 85% περίπου των ασθενών που έλαβαν LEMTRADA ήταν θετικοί για αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μελέτης και το $\geq 90\%$ αυτών των ασθενών ήταν επίσης θετικοί για αντισώματα που ανέστελλαν τη δέσμηση του LEMTRADA *in vitro*. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της αλεμτουζουμάμπης, το έκαναν μέχρι τους 15 μήνες μετά την αρχική έκθεση. Στη διάρκεια 2 συνεδριών δεν υπήρξε συσχέτιση της παρουσίας αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης ή ανασταλτικών αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης με μείωση στην αποτελεσματικότητα, μεταβολή στη φαρμακοδυναμική ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς συσχετίστηκαν με μη πλήρη εξάλειψη των λεμφοκυττάρων μετά την τρίτη ή την τέταρτη συνεδρία, αλλά δεν παρατηρήθηκε σαφής επίδραση των αντισωμάτων κατά της αλεμτουζουμάμπης στο προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας του LEMTRADA.

Η επίπτωση των αντισωμάτων εξαρτάται σημαντικά από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ανάλυσης. Επιπλέον, η παρατηρούμενη επίπτωση θετικού αποτελέσματος για τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανασταλτικών αντισωμάτων) σε κάποια μέθοδο ανάλυσης ενδέχεται να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η μεθοδολογία της ανάλυσης, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος δειγματοληψίας, οι συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του LEMTRADA με την επίπτωση των αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων μπορεί να είναι παραπλανητική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε παιδιά από τη γέννηση έως λιγότερο των 10 ετών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το LEMTRADA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην RRMS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA αξιολογήθηκε σε 216 συνολικά ασθενείς με RRMS, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις είτε 12 mg/ημέρα ή 24 mg/ημέρα σε 5 διαδοχικές ημέρες, ακολουθούμενες από 3 διαδοχικές ημέρες στους 12 μήνες μετά την αρχική συνεδρία. Οι συγκεντρώσεις στον ορό αυξάνονταν με κάθε επόμενη χορήγηση μιας συνεδρίας, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται μετά την τελευταία έγχυση κάθε συνεδρίας. Η χορήγηση 12 mg/ημέρα απέδωσε μέση C_{max} 3014 ng/ml την Ημέρα 5 της πρώτης συνεδρίας και 2276 ng/ml την Ημέρα 3 της δεύτερης συνεδρίας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής α ήταν περίπου 4-5 ημέρες και ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των συνεδριών, καταλήγοντας σε χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις στον ορό μέσα σε 30 περίπου ημέρες μετά από κάθε συνεδρία.

Η αλεμτουζουμάμπη είναι πρωτεΐνη για την οποία η αναμενόμενη οδός μεταβολισμού είναι η αποικοδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα από ευρέως διεσπαρμένα πρωτεολυτικά ένζυμα. Δεν έχουν διεξαχθεί κλασσικές μελέτες βιομετασχηματισμού.

Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της φυλής και του φύλου στη φαρμακοκινητική του LEMTRADA. Η φαρμακοκινητική του LEMTRADA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιγόνου δυναμικού της αλεμτουζουμάμπης.

Γονιμότητα και αναπαραγωγή

Η αγωγή με ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη σε δόσεις μέχρι 10 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενες επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC 7,1 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών διαγονιδιακών ποντικών με ανθρώπινο CD52. Ο αριθμός των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένος (<10%) σε σχέση με τους μάρτυρες και το ποσοστό ανώμαλων σπερματοζωαρίων (με απόσπαση ή απουσία κεφαλής) ήταν σημαντικά αυξημένο (μέχρι 3%). Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και συνεπώς δεν θεωρήθηκαν δυσμενείς.

Σε θηλυκούς ποντικούς που έλαβαν ενδοφλέβια αλεμτουζουμάμπη μέχρι 10 mg/kg/ημέρα (AUC 4,7 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη ημερήσια δόση) επί 5 διαδοχικές ημέρες πριν τη συνύπαρξη με αρσενικούς ποντικούς άγριου τύπου, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και των σημείων εμφύτευσης ανά ποντικό ήταν σημαντικά μειωμένος σε σύγκριση με τα πειραματόζωα που έλαβαν φορέα μόνο. Σε σχέση με τους μάρτυρες που έλαβαν φορέα, οι κυοφορούντες ποντικοί που έλαβαν 10 mg/kg/ημέρα παρουσίασαν μειωμένη αύξηση βάρους κατά την κύηση.

Μια μελέτη αναπαραγωγικής τοξικότητας σε κυοφορούντες ποντικούς που εκτέθηκαν σε ενδοφλέβιες δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα (AUC 2,4 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα) επί 5 διαδοχικές ημέρες κατά την κύηση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση στον αριθμό των μητέρων των οποίων όλα τα έμβρυα νεκρώθηκαν ή απορροφήθηκαν, με παράλληλη μείωση στον αριθμό των μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκε καμία δυσπλασία ή παραλλαγή των εξωτερικών δομών, των μαλακών μορίων ή του σκελετού σε δόσεις μέχρι τα 10 mg/kg/ημέρα.

Μεταφορά διαμέσου του πλακούντα και πιθανή φαρμακολογική δράση της αλεμτουζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε ποντικούς κατά την κύηση και μετά τον τοκετό. Σε μελέτες σε ποντικούς παρατηρήθηκαν μεταβολές στον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε νεογνά που εκτέθηκαν στην αλεμτουζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης, σε δόσεις 3 mg/kg/ημέρα επί 5 διαδοχικές ημέρες (AUC ίση με 0,6 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση των 12 mg/ημέρα). Η γνωστική, η σωματική και η σεξουαλική ανάπτυξη των νεογνών που εκτέθηκαν κατά τη γαλουχία σε δόσεις αλεμτουζουμάμπης μέχρι 10 mg/kg/ημέρα δεν επηρεάστηκαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δινάτριο φωσφορικό, διυδρικό (E339)
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Κάλιο φωσφορικό δισόξινο (E340)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Νάτριο χλωριούχο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικών με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πυκνό διάλυμα

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί για 8 ώρες στους 2°C – 8°C. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται αυτό το προϊόν να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C – 8°C, υπό προστασία από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πυκνό διάλυμα

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το LEMTRADA διατίθεται σε διαυγές υάλινο φιαλίδιο των 2 ml, με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βουτυλίου και σφράγιση ασφαλείας από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πώμα (flip-off).

Μέγεθος συσκευασίας: κουτί με 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να εξετάζεται πριν τη χορήγηση για τυχόν παρουσία σωματιδιακού υλικού ή αλλοίωση του χρωματισμού. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το πυκνό διάλυμα έχει υποστεί αλλοίωση του χρωματισμού.

Μην ανακινείτε τα φιαλίδια πριν τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χορήγηση, αναρροφήστε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο σε μια σύριγγα, εφαρμόζοντας άσηπτη τεχνική. Εγχύστε την ποσότητα αυτή σε 100 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ή διαλύματος γλυκόζης (5%) για έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αραιώνεται με άλλους διαλύτες. Ο σάκος θα πρέπει κατόπιν να αναστραφεί μαλακά για να αναμιχθεί το διάλυμα.

Το LEMTRADA δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά και συνεπώς απαιτείται προσοχή για να διασφαλιστεί η ασηψία του παρασκευασμένου διαλύματος. Συνιστάται το αραιωμένο προϊόν να χορηγείται αμέσως. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford

OX4 2SU
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/869/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Ηνωμένο Βασίλειο

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν να θέσει το προϊόν σε κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει σε ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους Επαγγελματίες στον Τομέα της Υγείας και τους ασθενείς με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι, μετά από συζήτηση και συμφωνία με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το LEMTRADA κυκλοφορεί, κατά τη θέση σε κυκλοφορία και μετά από τη θέση σε κυκλοφορία, σε όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το LEMTRADA παρέχεται ένα επικαιροποιημένο εκπαιδευτικό υλικό που να περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Οδηγός για επαγγελματίες στον τομέα της υγείας
- Κατάλογος ελέγχου συνταγογράφου
- Οδηγός για ασθενείς
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Ο Οδηγός για Επαγγελματίες στον Τομέα της Υγείας πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Περιγραφή των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση του LEMTRADA ονομαστικά:
 - Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP)
 - Νεφροπάθειες περιλαμβανομένων της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM)
 - Θυρεοειδικές διαταραχές
2. Συστάσεις για την άμβλυνση των κινδύνων αυτών μέσω της απαραίτητης συμβουλευτικής, παρακολούθησης και αντιμετώπισης του ασθενούς.
3. Μια παράγραφο «Συχνές ερωτήσεις και απαντήσεις»

Ο κατάλογος ελέγχου συνταγογράφου πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Κατάλογος με τις εξετάσεις που πρέπει να γίνουν για τον αρχικό προληπτικό έλεγχο του ασθενούς
2. Ο κύκλος των εμβολιασμών πρέπει να έχει ολοκληρωθεί 6 εβδομάδες πριν από την αγωγή
3. Έλεγχοι προηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, γενικής υγείας και εγκυμοσύνης και αντισύλληψης πριν από την αγωγή
4. Ενέργειες παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής και για 4 χρόνια μετά την τελευταία αγωγή
5. Ειδική αναφορά στο γεγονός ότι ο ασθενής έχει πληροφορηθεί και κατανοήσει τους κινδύνους των σοβαρών αυτοάνοσων διαταραχών, λοιμώξεων και κακοηθειών και τα μέτρα για την ελαχιστοποίησή τους

Ο οδηγός για ασθενείς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Μια περιγραφή των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση του LEMTRADA συγκεκριμένα:
 - Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)
 - Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM)
 - Θυρεοειδικές διαταραχές
 - Σοβαρές λοιμώξεις

2. Μια περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων των αυτοάνοσων κινδύνων
3. Μια περιγραφή του καλύτερου τρόπου δράσης, σε περίπτωση που παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων (π.χ. «Πώς να επικοινωνήσετε με τους ιατρούς σας»)
4. Συστάσεις για τον σχεδιασμό του προγράμματος παρακολούθησης

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Ένα μήνυμα προειδοποίησης για τους Επαγγελματίες στον Τομέα της Υγείας που περιθάλπτουν τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, περιλαμβανομένων των επειγόντων περιστατικών, το οποίο θα αναφέρει ότι ο ασθενής αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με LEMTRADA
2. Ότι η θεραπεία με LEMTRADA ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για:
 - Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP)
 - Νεφροπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (anti-GBM)
 - Θυρεοειδικές διαταραχές
 - Σοβαρές λοιμώξεις
3. Στοιχεία επικοινωνίας με τον ιατρό που συνταγογραφεί το LEMTRADA

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
αλεμτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμτουζουμάμπης σε 1,2 ml (10 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

E339, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό, E508, E340, E433, νάτριο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο
12 mg/1,2 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Να χορηγείται εντός 8 ωρών μετά την αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε και μην ανακινείτε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/869/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ/ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

LEMTRADA 12 mg αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα
αλεμτουζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

LEMTRADA 12 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αλεμτουζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το LEMTRADA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το LEMTRADA
3. Πώς θα χορηγείται το LEMTRADA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το LEMTRADA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LEMTRADA και ποια είναι η χρήση του

Το LEMTRADA περιέχει τη δραστική ουσία αλεμτουζουμάμπη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας μορφής της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ενήλικες, της λεγόμενης υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας ΠΣ (RRMS). Το LEMTRADA δεν θεραπεύει την ΠΣ αλλά μπορεί να ελαττώσει τον αριθμό των υποτροπών. Μπορεί επίσης να επιβραδύνει ή να αναστρέψει κάποια από τα σημεία και τα συμπτώματα της ΠΣ. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με LEMTRADA παρουσίασαν λιγότερες υποτροπές και είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν επιδείνωση της αναπηρίας σε σύγκριση με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με β-ιντερφερόνη χορηγούμενη με ένεση πολλαπλές φορές ανά εβδομάδα.

Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση;

Η ΠΣ είναι μια αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού). Στην ΠΣ, το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας επιτίθεται εσφαλμένως στο προστατευτικό στρώμα (τη μυελίνη) που περιβάλλει τις νευρικές ίνες, προκαλώντας φλεγμονή. Όταν η φλεγμονή προκαλεί συμπτώματα, αυτό ονομάζεται «κρίση» ή «υποτροπή». Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ παρουσιάζουν υποτροπές που ακολουθούνται από περιόδους ύφεσης.

Τα συμπτώματα που εκδηλώνετε καθορίζονται από το τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος που επηρεάζεται. Η βλάβη που υφίστανται τα νεύρα σας κατά τη φλεγμονή αυτή ενδέχεται να είναι αναστρέψιμη, αλλά καθώς εξελίσσεται η νόσος οι βλάβες πιθανόν να συσσωρεύονται και να γίνονται μόνιμες.

Πώς λειτουργεί το LEMTRADA

Το LEMTRADA ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σας σύστημα ώστε να περιοριστούν οι επιθέσεις του στο νευρικό σύστημα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LEMTRADA

ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε το LEMTRADA:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλεμτουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε μολυνθεί από τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV).
- σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρή λοίμωξη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού σας δοθεί το LEMTRADA. Μετά από μια συνεδρία με LEMTRADA ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξετε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις ή να εκδηλώσετε σοβαρές λοιμώξεις. Είναι σημαντικό να κατανοήσετε τους κινδύνους αυτούς και να γνωρίζετε πώς να τους παρακολουθείτε. Θα σας δοθεί μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και ένας Οδηγός Ασθενούς με περισσότερες πληροφορίες. Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς κατά τη διάρκεια της αγωγής και για 4 χρόνια μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA, καθώς ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εκδηλωθούν πολλά χρόνια μετά την αγωγή. Όταν λαμβάνετε ιατρική αγωγή, ακόμα κι αν αυτή δεν αφορά την ΠΣ, δείξτε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς στο γιατρό.

Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις αίματος προτού ξεκινήσετε την αγωγή με LEMTRADA. Οι εξετάσεις αυτές γίνονται για να διαπιστωθεί εάν μπορείτε να πάρετε το LEMTRADA. Ο γιατρός σας θα βεβαιωθεί επίσης ότι δεν πάσχετε από ορισμένες ιατρικές παθήσεις ή διαταραχές προτού ξεκινήσετε την αγωγή με LEMTRADA.

• Αυτοάνοσες παθήσεις

Η αγωγή με LEMTRADA ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων παθήσεων. Αυτές είναι παθήσεις κατά τις οποίες το ανοσοποιητικό σύστημά σας επιτίθεται εσφαλμένως στον οργανισμό σας. Παρακάτω δίνονται πληροφορίες για ορισμένες παθήσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΠΣ, οι οποίοι έλαβαν LEMTRADA.

Οι αυτοάνοσες παθήσεις μπορεί να εκδηλωθούν αρκετά χρόνια μετά την αγωγή με LEMTRADA. Γι' αυτό πρέπει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και ούρων μέχρι να περάσουν 4 χρόνια από την τελευταία έγχυσή σας. Πρέπει να κάνετε τις εξετάσεις ακόμα κι αν αισθάνεστε καλά και τα συμπτώματα της ΠΣ βρίσκονται υπό έλεγχο. Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθείτε τον εαυτό σας για συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα. Λεπτομέρειες σχετικά με αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα, τις εξετάσεις και τις ενέργειες που θα πρέπει να κάνετε περιγράφονται στην παράγραφο 4 – *αυτοάνοσες παθήσεις*.

Περισσότερες χρήσιμες πληροφορίες για αυτές τις αυτοάνοσες παθήσεις (και τις εξετάσεις γι' αυτές) θα βρείτε στον **Οδηγό Ασθενούς για το LEMTRADA**.

ο Αυτοάνοση Θρομβοπενική Πορφύρα (ITP)

Συχνά, κάποιοι ασθενείς εκδήλωσαν **αιμορραγική διαταραχή** που οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, τη λεγόμενη αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP). Η πάθηση αυτή πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί άμεσα, καθώς διαφορετικά, μπορεί να έχει **σοβαρές ή ακόμα και θανατηφόρες επιπτώσεις**. Τα σημεία και τα συμπτώματα της ITP περιγράφονται στην παράγραφο 4.

ο Νόσος των νεφρών (όπως η νόσος κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος, anti-GBM)

Σε σπάνιες περιπτώσεις, κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν προβλήματα αυτοάνοσης αιτιολογίας με τους **νεφρούς** τους, όπως τη νόσο κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (νόσος anti-GBM). Τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου των νεφρών περιγράφονται στην παράγραφο 4. Εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια, που απαιτεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση, και ενδέχεται να οδηγήσει σε θάνατο.

ο Διαταραχές του θυρεοειδούς

Πολύ συχνά, ασθενείς εμφάνισαν μια αυτοάνοση διαταραχή του **θυρεοειδούς αδένου** που επηρεάζει την ικανότητά του να παράγει ή να ρυθμίζει ορμόνες που είναι σημαντικές για το μεταβολισμό.

Το LEMTRADA ενδέχεται να προκαλέσει διάφορους τύπους διαταραχών του θυρεοειδούς αδένου, περιλαμβάνοντας:

- **Υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου** (υπερθυρεοειδισμός) όταν ο θυρεοειδής παράγει υπερβολική ποσότητα ορμονών.
- **Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου** (υποθυρεοειδισμός) όταν ο θυρεοειδής δεν παράγει αρκετή ποσότητα ορμονών.

Τα σημεία και τα συμπτώματα των διαταραχών του θυρεοειδούς περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Εάν αναπτύξετε κάποια διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου, τότε το πιθανότερο είναι ότι θα χρειαστεί να λαμβάνετε θεραπεία για το υπόλοιπο της ζωής σας με φάρμακα για τον έλεγχο της διαταραχής του θυρεοειδούς και σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειαστεί να αφαιρεθεί ο θυρεοειδής αδένος σας.

Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε τη σωστή αγωγή για τυχόν διαταραχή του θυρεοειδούς, ειδικά εάν μείνετε έγκυος αφού έχετε χρησιμοποιήσει το LEMTRADA. Η ύπαρξη μιας διαταραχής του θυρεοειδούς που δεν έχει αντιμετωπιστεί μπορεί να βλάψει το βρέφος σας πριν ή μετά τη γέννηση.

ο Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις

Όχι συχνά, ασθενείς εμφάνισαν αυτοάνοσες καταστάσεις που εμπλέκουν **τα ερυθρά ή τα λευκά αιμοσφαίρια**. Αυτές μπορούν να διαγνωστούν από τις εξετάσεις αίματος στις οποίες θα κάνετε τακτικά μετά την αγωγή με LEMTRADA. Εάν αναπτύξετε μια τέτοια πάθηση, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει και θα λάβει τα απαραίτητα μέτρα για την αντιμετώπισή της.

• Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Οι περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA θα εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών μετά από αυτή. Για να μειωθούν οι αντιδράσεις κατά την έγχυση, ο γιατρός σας θα σας δώσει άλλο(α) φάρμακο(α) (βλ. παράγραφο 4 – *αντιδράσεις κατά την έγχυση*).

• Λοιμώξεις

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με LEMTRADA διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κάποια **σοβαρή λοίμωξη** (βλ. παράγραφο 4 – *λοιμώξεις*). Γενικά, οι λοιμώξεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με τα καθιερωμένα φάρμακα.

Προκειμένου να περιοριστεί η πιθανότητα λοίμωξης, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν άλλα φάρμακα που παίρνετε μπορεί να επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Γι' αυτόν το λόγο, **είναι σημαντικό να ενημερώνετε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε.**

Επίσης, ενημερώστε το γιατρό σας εάν πάσχετε από σοβαρή λοίμωξη πριν την έναρξη της αγωγής με το LEMTRADA, καθώς **ο γιατρός σας θα πρέπει να καθυστερήσει την αγωγή μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.**

Οι ασθενείς που λαμβάνουν LEMTRADA είναι σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν λοίμωξη από έρπη (π.χ. **στοματικός έρπη**). Γενικά, από τη στιγμή που ένας ασθενής έχει μία λοίμωξη από έρπη, έχει αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξει και άλλη. Είναι, επίσης, πιθανό να αναπτύξουν μια λοίμωξη από έρπη για πρώτη φορά. Συνιστάται ο γιατρός σας να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης μιας λοίμωξης από έρπη, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται τις ημέρες που λαμβάνετε την αγωγή με LEMTRADA και για ένα μήνα μετά την αγωγή.

Επιπλέον, λοιμώξεις που μπορούν να προκαλέσουν **ανωμαλίες του τραχήλου** (του αυχένα της μήτρας) είναι πιθανές. Για το λόγο αυτόν, οι γυναίκες ασθενείς συνιστάται να υποβάλλονται κάθε χρόνο σε προληπτική

εξέταση, όπως η εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το ποιες εξετάσεις θα χρειαστείτε.

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA είναι επίσης σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης **λοιμώξεως από λιστέρια** (μία βακτηριακή λοίμωξη που προκαλείται από την κατάποση μολυσμένης τροφής). Η λοίμωξη από λιστέρια μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγίτιδας, αλλά μπορεί να αντιμετωπιστεί με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, θα πρέπει να αποφεύγετε την κατανάλωση ωμών ή μη επαρκώς μαγειρεμένων κρεάτων, τα μαλακά τυριά και τα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα για δύο εβδομάδες πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA

Πνευμονίτιδα (φλεγμονή του πνευμονικού ιστού) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα μετά τη θεραπεία με LEMTRADA. Θα πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας συμπτώματα όπως λαχάνιασμα, βήχα, συριγμό, πόνο ή αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα και αιμόπτυση, καθώς αυτά μπορεί να οφείλονται σε πνευμονίτιδα.

Εάν ζείτε σε περιοχή όπου οι λοιμώξεις **φυματίωσης** είναι συχνές, ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο τέτοιας λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα κανονίσει να κάνετε προληπτικές εξετάσεις για φυματίωση.

Εάν είστε φορέας **λοιμώξεως από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή της ηπατίτιδας C** (παθήσεις που προσβάλλουν το συκώτι), χρειάζεται επιπλέον προσοχή προτού λάβετε αγωγή με LEMTRADA γιατί δεν είναι γνωστό εάν η αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της λοίμωξης ηπατίτιδας, η οποία μπορεί, κατόπιν, να βλάψει το συκώτι σας.

- **Προηγούμενος διαγνωσθείς καρκίνος**

Εάν έχετε διαγνωστεί με καρκίνο στο παρελθόν, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας γι' αυτό.

- **Εμβόλια**

Δεν είναι γνωστό εάν το LEMTRADA επηρεάζει την ανταπόκρισή σας σε κάποιο εμβόλιο. Εάν δεν έχετε ολοκληρώσει τους καθιερωμένους αναγκαίους εμβολιασμούς, ο γιατρός σας θα εξετάσει το αν πρέπει να εμβολιαστείτε πριν την αγωγή με LEMTRADA. Ιδιαίτερα, ο γιατρός σας θα εξετάσει το να εμβολιαστείτε για την ανεμοβλογιά, εάν δεν την έχετε περάσει. Εάν εμβολιαστείτε, αυτό θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον 6 εβδομάδες προτού ξεκινήσει μια συνεδρία με LEMTRADA.

ΔΕΝ θα πρέπει να εμβολιαστείτε με εμβόλια ορισμένου τύπου (**εμβόλια με ζώντες ιούς**) εάν λάβατε πρόσφατα LEMTRADA.

Παιδιά και έφηβοι

Το LEMTRADA δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, γιατί δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΣ ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και LEMTRADA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή σχεδιάζετε να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων ή των φαρμάκων φυτικής προέλευσης).

Εκτός από το LEMTRADA, υπάρχουν και άλλες αγωγές (περιλαμβανομένων εκείνων για ΠΣ ή για την αντιμετώπιση άλλων παθήσεων), οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα και άρα μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να αντιμετωπίζετε τις λοιμώξεις. Εάν χρησιμοποιείτε ένα τέτοιο φάρμακο, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να διακόψετε αυτό το φάρμακο προτού ξεκινήσετε την αγωγή με LEMTRADA.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού σας δοθεί αυτό το φάρμακο.

Οι γυναίκες με ικανότητα να συλλάβουν πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρία με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά από κάθε συνεδρία.

Εάν μείνετε έγκυος μετά από την αγωγή με LEMTRADA και εκδηλώσετε κάποια διαταραχή του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της κύησης, θα χρειαστείτε ιδιαίτερη προσοχή. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς μπορεί να αποδειχθούν επιβλαβείς για το βρέφος (βλ. παράγραφο 2 *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις – αυτοάνοσες παθήσεις*).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το LEMTRADA μπορεί να μεταφερθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος, αλλά υπάρχει η πιθανότητα αυτό να συμβεί. Συνιστάται να μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας με LEMTRADA και για 4 μήνες μετά από κάθε συνεδρία. Ωστόσο, το μητρικό γάλα ενδέχεται να προσφέρει οφέλη (τα οποία βοηθούν στο να προστατεύσουν ένα βρέφος από τις λοιμώξεις), επομένως μιλήστε με το γιατρό σας εάν σκοπεύετε να θηλάσετε το μωρό σας. Θα σάς συμβουλευθούν για το τι είναι καλύτερο για εσάς και για το μωρό σας.

Γονιμότητα

Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας σας και για 4 μήνες μετά από αυτή, ενδέχεται να υπάρχει LEMTRADA στον οργανισμό σας. Δεν είναι γνωστό εάν το LEMTRADA επηρεάζει τη γονιμότητα κατά την περίοδο αυτή. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν σκέφτεστε να προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Πολλοί ασθενείς εκδηλώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσης με LEMTRADA ή εντός 24 ωρών μετά από αυτήν και ορισμένες από αυτές, για παράδειγμα η ζάλη, θα μπορούσε να καταστήσει επικίνδυνη την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών. Εάν σας επηρεάζει, σταματήστε αυτές τις δραστηριότητες μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το LEMTRADA περιέχει κάλιο και νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol **καλίου** (39 mg) ανά έγχυση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol **νατρίου** (23 mg) ανά έγχυση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το LEMTRADA

Ο γιατρός σας θα σάς εξηγήσει πώς θα σάς χορηγηθεί το LEMTRADA. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η αρχική αγωγή που θα λάβετε θα αποτελείται από μία έγχυση ανά ημέρα για 5 ημέρες (συνεδρία 1) και μία έγχυση ανά ημέρα για 3 ημέρες μετά από ένα έτος (συνεδρία 2).

Μεταξύ των δύο συνεδριών δεν θα δοθεί αγωγή με LEMTRADA.

Ορισμένοι ασθενείς, εάν εμφανίσουν συμπτώματα ή σημεία ΠΣ μετά τις δύο αρχικές συνεδρίες, μπορεί να λάβουν μία ή δύο επιπλέον συνεδρίες. Μία επιπλέον συνεδρία θα αποτελείται από μία έγχυση ανά ημέρα για 3 ημέρες και θα χορηγηθεί τουλάχιστον ένα έτος μετά την προηγούμενη αγωγή.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι μία έγχυση.

Το LEMTRADA θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε μια φλέβα. Κάθε έγχυση διαρκεί 4 ώρες περίπου. Οι 2 συνεδρίες μπορεί να ελαττώσουν τη δραστηριότητα της ΠΣ για έως 6 έτη. Η παρακολούθηση για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και οι τακτικές εξετάσεις πρέπει να συνεχιστούν για 4 χρόνια μετά από την τελευταία έγχυση.

Για να κατανοήσετε καλύτερα τη διάρκεια των αποτελεσμάτων της αγωγής και τη διάρκεια της απαιτούμενης παρακολούθησης, παρακαλούμε ν' ανατρέξετε στο παρακάτω διάγραμμα.



***ΣΗΜΕΙΩΣΗ** Μία μελέτη παρακολούθησης ασθενών για 6 χρόνια μετά την πρώτη έγχυση (συνεδρία 1) έδειξε ότι στην πλειοψηφία των ασθενών δεν απαιτείται επιπλέον θεραπεία μετά τις 2 αρχικές θεραπευτικές συνεδρίες.

Παρακολούθηση μετά την αγωγή με LEMTRADA

Αφού λάβετε το LEMTRADA, θα πρέπει να υποβάλλετε τακτικά σε εξετάσεις ώστε να επιβεβαιωθεί ότι μπορούν να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν άμεσα τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι εξετάσεις, θα πρέπει να συνεχιστούν για 4 χρόνια μετά την τελευταία έγχυση και περιγράφονται στην παράγραφο 4 – σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση LEMTRADA από την κανονική

Οι ασθενείς που έλαβαν κατά λάθος υπερβολική δόση LEMTRADA σε μία έγχυση εκδήλωσαν σοβαρές αντιδράσεις, όπως πονοκέφαλο, εξάνθημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Οι δόσεις που υπερβαίνουν τη συνιστώμενη δόση ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρότερες ή πιο μακροχρόνιες αντιδράσεις στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4) ή ισχυρότερη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η αγωγή αφορά στη διακοπή της χορήγησης του LEMTRADA και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το LEMTRADA μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι σημαντικότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αυτοάνοσες παθήσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 2, οι οποίες περιλαμβάνουν:

- **ITP (αιμορραγική διαταραχή)**, (συχνή – ενδέχεται να επηρεάζει μέχρι 1 στα 10 άτομα): ενδέχεται να εκδηλωθεί ως μικρές διάσπαρτες κηλίδες κόκκινου, ροζ ή μοβ χρώματος στο δέρμα σας· εύκολο μωλωπισμό· αιμορραγία μετά από κόψιμο που σταματά δύσκολα· έμμηνες ρύσεις που είναι εντονότερες, παρατεταμένες ή συχνότερες από το σύνηθες· αιμορραγία μεταξύ δύο εμμηνών ρύσεων· αιμορραγία από τα ούλα ή τη μύτη για πρώτη φορά ή με διάρκεια μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη· ή αιμόπτυση.
- **νεφρικές διαταραχές**, (σπάνιες – ενδέχεται να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα): ενδέχεται να εκδηλωθούν με αίμα στα ούρα (τα ούρα σας ενδέχεται να είναι κόκκινα ή στο χρώμα του τσαγιού) ή ως οίδημα στα πόδια ή τα πέλματά σας. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε βλάβη των πνευμόνων σας, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αιμόπτυση.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας ή νεφρικών διαταραχών, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να του αναφέρετε τα συμπτώματα. Εάν δεν μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, πρέπει ν' αναζητήσετε άμεσα ιατρική φροντίδα.

- **διαταραχές του θυρεοειδούς**, (πολύ συχνές – ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): ενδέχεται να εκδηλωθούν ως υπερβολική εφίδρωση· ανεξήγητη απώλεια ή αύξηση βάρους· οίδημα των ματιών· νευρικότητα· γρήγορους καρδιακούς παλμούς· αίσθηση ψυχρού· επιδεινούμενη κούραση· ή πρωτοεμφανιζόμενη δυσκοιλιότητα.
- **διαταραχές των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων**, (όχι συχνές – ενδέχεται να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) που μπορούν να διαγνωστούν από τις εξετάσεις αίματος.

Όλες αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν πολλά χρόνια αφού λάβετε το LEMTRADA. **Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να του τα αναφέρετε.** Θα υποβάλλεστε επίσης σε τακτικές εξετάσεις αίματος και ούρων ώστε, εάν τυχόν αναπτύξετε κάποιες από τις παθήσεις αυτές, αυτές να **αντιμετωπιστούν άμεσα**.

Περίληψη των εξετάσεων που θα σας γίνουν για τις αυτοάνοσες παθήσεις:

Εξέταση	Πότε;	Για πόσο καιρό;
Εξέταση αίματος (για τη διάγνωση όλων των σημαντικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν πιο πάνω)	Προτού ξεκινήσει η αγωγή και κάθε μήνα μετά την αγωγή	Μέχρι 4 χρόνια μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA
Εξέταση ούρων (πρόσθετη εξέταση για τη διάγνωση των νεφρικών διαταραχών)	Προτού ξεκινήσει η αγωγή και κάθε μήνα μετά την αγωγή	Μέχρι 4 χρόνια μετά την τελευταία έγχυση του LEMTRADA

Μετά το πέρας αυτού του διαστήματος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε περισσότερες εξετάσεις, εάν εμφανίζετε συμπτώματα ITP, νεφρικών ή θυρεοειδικών διαταραχών. Πρέπει, επίσης, να συνεχίσετε να παρατηρείτε για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τα τέσσερα χρόνια όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον οδηγό ασθενούς και πρέπει να εξακολουθείτε να φέρετε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς μαζί σας.

Μια άλλη **ανεπιθύμητη ενέργεια** είναι ο **αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων** (βλ. παρακάτω για πληροφορίες σχετικά με το πόσο συχνά εκδηλώνονται λοιμώξεις στους ασθενείς). Αυτές είναι συνήθως ήπιες, αλλά μπορούν να παρουσιαστούν και **σοβαρές λοιμώξεις**.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης

- πυρετό ή/και ρίγη
- οίδημα των αδένων

Για να βοηθήσει να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων λοιμώξεων, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας εμβολιάσει κατά της ανεμοβλογιάς ή/και με άλλα εμβόλια που θεωρεί ότι είναι αναγκαίες για εσάς (βλ. παράγραφο 2: *Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το LEMTRADA - Εμβόλια*). Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για τα στοματικά έλκη (βλ. παράγραφο 2: *Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το LEMTRADA - Λοιμώξεις*).

Οι **πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** είναι οι **αντιδράσεις στην έγχυση** (βλ. παρακάτω για πληροφορίες σχετικά με το πόσο συχνά εκδηλώνονται στους ασθενείς), οι οποίες μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της

έγχυσης ή εντός 24 ωρών μετά από αυτή. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτές είναι ήπιες, αλλά κάποιες σοβαρές αντιδράσεις είναι πιθανές. Περιστασιακά, αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν.

Για να περιοριστούν οι αντιδράσεις στην έγχυση, ο γιατρός σας θα σας δώσει φάρμακα (κορτικοστεροειδή) πριν από καθμία από τις 3 πρώτες εγχύσεις μιας συνεδρίας LEMTRADA. Μπορούν, επίσης, να δοθούν άλλες αγωγές πριν την έγχυση ή εάν εμφανίσετε συμπτώματα, ώστε να περιοριστούν οι αντιδράσεις αυτές. Επιπλέον, θα παρακολουθείτε κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για 2 ώρες αφού ολοκληρωθεί η έγχυση. Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων, ενδέχεται να μειωθεί ο ρυθμός χορήγησης ή και να διακοπεί εντελώς η έγχυση.

Παρακαλούμε ν' ανατρέξετε στον **Οδηγό για Ασθενείς για το LEMTRADA** για περισσότερες πληροφορίες για τα συμβάματα αυτά.

Αυτές είναι οι **ανεπιθύμητες ενέργειες** που ενδέχεται να εκδηλώσετε

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- **Αντιδράσεις στην έγχυση** που μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών μετά από την έγχυση: μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, πονοκέφαλος, εξάνθημα, εξάνθημα σε όλο το σώμα, πυρετός, κνίδωση, ρίγη, φαγούρα, κοκκίνισμα στο πρόσωπο και το λαιμό, αίσθημα κούρασης, ναυτία
- **Λοιμώξεις:** λοιμώξεις του αναπνευστικού, π.χ. κρυολόγημα ή λοιμώξεις τον παραρρίνιων κόλπων, ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις από έρπητα, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκυττάρων, λευκοκυττάρων)
- Θυρεοειδικές διαταραχές, όπως υπερλειτουργία ή υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- **Αντιδράσεις στην έγχυση** που μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών μετά από αυτή: δυσπεψία, θωρακική δυσφορία, πόνος, ζάλη, αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης, δυσκολία στον ύπνο, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια, χαμηλή αρτηριακή πίεση, πόνος στη θέση έγχυσης.
- **Λοιμώξεις:** βήχας, λοίμωξη του αυτιού, συμπτώματα τύπου γρίπης, βρογχίτιδα, πνευμονία, άφθα του στόματος ή του κόλπου, έρπης ζωστήρας, στοματικά έλκη, οίδημα ή διόγκωση των αδένων, γρίπη
- αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων όπως τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα (διαφορετικοί τύποι κυττάρων του αίματος), αναιμία, μείωση του ποσοστού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, εύκολος ή υπερβολικός μωλωπισμός ή αιμορραγία, οίδημα των λεμφαδένων
- πόνος στη ράχη, στον αυχένα, στα άνω ή στα κάτω άκρα, μυϊκός πόνος, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στο στόμα ή στο λαιμό
- φλεγμονή στόματος/ούλων/γλώσσας
- γενική δυσφορία, αδυναμία, έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος, γαστρεντερίτιδα, λόξυγκας
- μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις
- καούρα
- ανωμαλίες που διαπιστώνονται με εξετάσεις: αίμα ή πρωτεΐνες στα ούρα, μειωμένη καρδιακή συχνότητα, ακανόνιστος ή μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, υψηλή αρτηριακή πίεση, νεφρική δυσλειτουργία, λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα
- μώλωπας
- υποτροπή της ΠΣ
- τρόμος, απώλεια αίσθησης, αίσθημα καύσου ή τσιμπήματος
- αυτοάνοση υπερλειτουργία ή υπολειτουργία θυρεοειδή αδένου, θυρεοειδικά αντισώματα ή βρογχοκήλη (διόγκωση του θυρεοειδούς αδένου στο λαιμό)
- πρήξιμο των άνω ή/και των κάτω άκρων
- προβλήματα όρασης, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική νόσος που σχετίζεται με θυρεοειδοπάθεια
- αίσθημα περιστροφής ή απώλεια ισορροπίας
- αίσθημα άγχους, κατάθλιψη
- μη φυσιολογικά έντονη, παρατεταμένη ή ακανόνιστη έμμηνη ρύση
- ακμή, κοκκίνισμα του δέρματος, υπερβολική εφίδρωση, αποχρωματισμός του δέρματος
- αιμορραγία από τη μύτη, μωλωπισμός

- τριχόπτωση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- **Λοιμώξεις:** λοίμωξη δοντιών, οδοντικό απόστημα, γαστρεντερίτιδα, φλεγμονή των ούλων, μύκητες των ονύχων, φλεγμονή των αμυγδαλών, οξεία ιγμορίτιδα, βακτηριακή δερματική λοίμωξη, πνευμονίτιδα
- μυκητίαση του ποδιού («πόδι του αθλητή»)
- υπερβολική ανοσολογική αντίδραση
- μη φυσιολογικό κοιλιακό επίχρισμα, βακτηριακή κοιλιακή λοίμωξη
- αυξημένη ικανότητα αίσθησης, διαταραχή της αισθητικότητας όπως μούδιασμα, μυρμηκίαση και πόνος
- διπλωπία
- πόνος στο αυτί
- δυσκολία στην κατάποση, ερεθισμός του φάρυγγα, άσθμα, παραγωγικός βήχας
- μείωση σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους, μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αύξηση της γλυκόζης αίματος, αύξηση του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ξηροστομία
- αιμορραγία από το ορθό
- αιμορραγία από τα ούλα
- μειωμένη όρεξη
- φουσκάλες, νυκτερινή εφίδρωση, πρήξιμο του προσώπου, δερματίτιδα, έκζεμα, δερματική βλάβη
- μυϊκός πόνος και πόνος στα οστά, δυσκαμψία, δυσφορία στα χέρια και στα πόδια, μυϊκός πόνος στο θώρακα
- νεφρικοί λίθοι, απέκκριση κετονοσωμάτων στα ούρα
- μειωμένη / ασθενής λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος
- αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, μονοκυττάρωση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- λιστερίωση/μηνιγγίτιδα από λιστερίωση

Δείτε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης σε οποιοδήποτε γιατρό που εμπλέκεται στην αγωγή σας, όχι μόνο στον νευρολόγο σας.

Αυτές οι πληροφορίες περιλαμβάνονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και στον Οδηγό Ασθενούς που σας δόθηκαν από το γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το LEMTRADA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ ή EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Συνιστάται να χρησιμοποιείται το προϊόν αυτό αμέσως μετά την αραιώση, λόγω πιθανού κινδύνου μικροβιακής επιμόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C έως 8°C, με προστασία από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια στο υγρό ή/και εάν το υγρό στο φιαλίδιο εμφανίζεται αποχρωματισμένο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης έτσι ώστε να βοηθήσετε στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LEMTRADA

Η **δραστική ουσία** είναι η αλεμουζουμάμπη.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 12 mg αλεμουζουμάμπης σε 1,2 ml.

Τα **άλλα συστατικά** είναι:

- δινάτριο φωσφορικό διυδρικό (E339)
- αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διυδρικό
- κάλιο χλωριούχο (E508)
- κάλιο φωσφορικό δισόξινο (E340)
- πολυσορβικό 80 (E433)
- νάτριο χλωριούχο
- ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του LEMTRADA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το LEMTRADA είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα) που παρέχεται μέσα σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης.

Υπάρχει 1 φιαλίδιο σε κάθε κουτί.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ηνωμένο Βασίλειο.

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +331 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44353 (0)1 403 56 00

Lietuva

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi 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 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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 Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.p.A
Tel: +39 059 349 811

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Ως βοήθημα στην εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις οδηγίες για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, διατίθενται τα παρακάτω υλικά ελαχιστοποίησης κινδύνου:

- 1 Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς: Για τον ασθενή ώστε να την επιδεικνύει σε άλλους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για να τους πληροφορήσει ότι αυτός ο ασθενής λαμβάνει LEMTRADA
- 2 Οδηγός Ασθενούς: Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις αυτοάνοσες αντιδράσεις, τις λοιμώξεις και άλλες πληροφορίες.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Πληροφορίες για την ελαχιστοποίηση κινδύνου – αυτοάνοσες παθήσεις

- Είναι εξαιρετικά σημαντικό να κατανοήσει ο ασθενής σας την υποχρέωση περιοδικών εξετάσεων (για 4 έτη μετά την τελευταία έγχυση) ακόμα κι αν δεν παρουσιάζει συμπτώματα και η ΠΣ ελέγχεται επαρκώς.
- Θα πρέπει να προγραμματίσετε και να οργανώνετε την περιοδική παρακολούθηση μαζί με τον ασθενή σας.
- Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης, ο ασθενής ενδέχεται να χρειαστεί περαιτέρω συμβουλές για να τονισθεί ο κίνδυνος από την παράλειψη των προγραμματισμένων εξετάσεων παρακολούθησης.
- Θα πρέπει να παρακολουθείτε τα αποτελέσματα των εξετάσεων και να επαγρυπνείτε για να εντοπίσετε συμπτώματα ανεπιθύμητων συμβαμάτων.
- Μελετήστε τον Οδηγό Ασθενούς και το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης του LEMTRADA μαζί με τον ασθενή σας. Θυμίστε στον ασθενή ότι θα πρέπει να επαγρυπνεί για συμπτώματα σχετιζόμενα με αυτοάνοσες παθήσεις και ότι θα πρέπει να αναζητήσει ιατρική βοήθεια εάν έχει οποιαδήποτε ανησυχία.

Διατίθεται επίσης Υλικό Πληροφόρησης για Παρόχους Υγειονομικής Περίθαλψης:

- Οδηγός Επαγγελματιών Υγείας για το LEMTRADA
- Εκπαιδευτικό Υλικό για το LEMTRADA
- Κατάλογος Ελέγχου Συνταγογράφησης του LEMTRADA

Διαβάστε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο του EMA που αναφέρεται παραπάνω) για περισσότερες πληροφορίες.

Πληροφορίες για την προετοιμασία της χορήγησης του LEMTRADA και την παρακολούθηση των ασθενών

- Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική αγωγή με κορτικοστεροειδή ακριβώς πριν από την έγχυση του LEMTRADA, κατά τις 3 πρώτες ημέρες κάθε συνεδρίας. Ενδέχεται επίσης να εξεταστεί και η προκαταρκτική αγωγή με αντισταμινικά ή/και αντιτυρετικά πριν τη χορήγηση του LEMTRADA.
- Κάποιος από του στόματος χορηγούμενος παράγοντας κατά του έρπητα θα πρέπει να δίνεται σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια και για 1 μήνα μετά από την αγωγή. Στις κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκε ακυκλοβίρη 200 mg δις ημερησίως ή άλλο ισοδύναμο.
- Οι πλήρεις εξετάσεις κατά την έναρξη και ο προσυμπτωματικός έλεγχος, περιγράφονται στην παράγραφο 4 της ΠΧΠ.
- Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να ελέγχεται για σωματιδιακό υλικό ή χρωματική αλλοίωση πριν τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιηθεί εάν υπάρχει σωματιδιακό υλικό ή εάν το χρώμα του πυκνού διαλύματος έχει αλλοιωθεί.
ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ ΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΑ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ.
- Εφαρμόστε άσηπτη τεχνική για να αναρροφήσετε 1,2 ml LEMTRADA από το φιαλίδιο και να τα προσθέσετε σε 100 ml διαλύματος γλυκώχου νατρίου για έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης για έγχυση (5%). Αναστρέψτε προσεκτικά το σάκο για να αναμίξετε το διάλυμα. Χρειάζεται προσοχή για να διασφαλιστεί η στεριότητα του παρασκευασμένου διαλύματος, ιδιαίτερα επειδή δεν περιέχει συντηρητικά.
- Χορηγήστε το διάλυμα LEMTRADA για έγχυση με ενδοφλέβια χορήγηση μέσα σε 4 ώρες περίπου.
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα LEMTRADA για έγχυση ή να εγχύονται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
- Συνιστάται να χρησιμοποιείται το προϊόν αυτό αμέσως μετά την αραιώση, λόγω πιθανού κινδύνου μικροβιακής επιμόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2°C έως 8°C, με προστασία από το φως.
- Πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες ορθού χειρισμού και απόρριψης. Κάθε διαφυγόν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις.

Μετά από κάθε έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για 2 ώρες για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Μπορεί να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή εάν χρειάζεται – βλ. ΠΧΠ. Συνεχίστε να εξετάζετε τον ασθενή για αυτοάνοσες παθήσεις κάθε μήνα για 4 έτη μετά την τελευταία έγχυση. Για περισσότερες πληροφορίες, δείτε τον Οδηγό Επαγγελματιών Υγείας για το LEMTRADA ή διαβάστε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που είναι διαθέσιμη στον δικτυακό τόπο του EMA που αναφέρεται παραπάνω.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αλεμτουζουμάμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω αντισωματοεξαρτώμενης, δια κυττάρων επιτελούμενης κυτταρόλυσης και μέσω λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα μετά τη σύνδεσή της με την κυτταρική επιφάνεια των Τ και των Β λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων Β και Τ κυττάρων που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων ή επιδείνωσης των υπαρχουσών λοιμώξεων. Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τη βιολογική ευλογοφάνεια όσον αφορά στην επιδείνωση των ενεργών λοιμώξεων, συνιστάται η προσθήκη μιας αντένδειξης σχετικά με την έναρξη της θεραπείας με αλεμτουζουμάμπη σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδρομή.

Με βάση τα δεδομένα από την περίοδο ανασκόπησης, διαπιστώνεται η παρουσία αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της λιστερίωσης/μηνιγγίτιδας από λιστέρια και της θεραπείας με αλεμτουζουμάμπη πριν και κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας. Συνολικά έχουν αναφερθεί 26 σοβαρά συμβάντα που αφορούν τη λιστερίωση, περιλαμβανομένου και ενός θανατηφόρου περιστατικού μετεγκριτικά, στα οποία η αιτιολογική συσχέτιση με την αλεμτουζουμάμπη δεν μπορούσε να αποκλειστεί. Επιπλέον, σε αυτή την ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του χρόνου έως την εμφάνιση της λιστερίωσης. Σε μία αναφορά περιστατικού αναφέρθηκε ότι, όπως και στις περισσότερες περιπτώσεις λιστερίωσης, τα συμπτώματα ξεκίνησαν ταχέως μετά την τελευταία έγχυση της αλεμτουζουμάμπης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς μπορεί να είχαν ήδη προσβληθεί από το βακτήριο πριν τις εγχύσεις της αλεμτουζουμάμπης. Έχει βρεθεί ότι η περίοδος επώασης της διηθητικής λιστερίωσης είναι ευρεία (διάμεση περίοδος 8 ημέρες, εύρος 1–67 ημέρες). Στα περιστατικά με συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η περίοδος είναι πιο μικρή (διάμεση περίοδος 9 ημέρες, εύρος 1–14 ημέρες) (Goulet et al. 2013). Σε μία άλλη μελέτη, η διάμεση περίοδος επώασης είναι 11 ημέρες και το 90% εμφανίζεται εντός 28 ημερών. Βάσει αυτής της παρατήρησης και λόγω της ευρείας περιόδου επώασης των λοιμωδών παραγόντων της λιστερίωσης, η οποία είναι συνήθως δύο εβδομάδες, η PRAC συνιστά να προστεθεί στις υπάρχουσες προειδοποιήσεις η προειδοποίηση για την αποφυγή πιθανώς μολυσμένων από λιστερίωση τροφίμων, όχι μόνο για ένα μήνα μετά την έγχυση της αλεμτουζουμάμπης, αλλά επίσης για δύο εβδομάδες πριν, καθώς και κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Με βάση τα δεδομένα από την περίοδο ανασκόπησης, διαπιστώνεται αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ πνευμονίτιδας και θεραπείας με αλεμτουζουμάμπη. Σε κλινικές μελέτες, 6 από τους 1.217 (0,5%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LEMTRADA είχαν πνευμονίτιδα διαφόρων βαθμών βαρύτητας. Έχουν εμφανιστεί περιπτώσεις πνευμονίτιδας από υπερευαισθησία με ίνωση. Οι πρόσθετες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, στην πλειοψηφία τους μετεγκριτικά, ορισμένες από τις οποίες εμφανίστηκαν σε διάστημα μικρότερο του ενός μηνός (n=18) μετά τη θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη, οδήγησαν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να προσθέσει πληροφορίες προειδοποίησης σχετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλεμτουζουμάμπη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αλεμτουζουμάμπη η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-των) που περιέχει (-ουν) αλεμτουζουμάμπη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων της(των) Άδειας(ών) Κυκλοφορίας.