

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u suspenziji stanične kulture sisavaca (jajnici kineskog hrčka) u hranjivom mediju tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistar, bezbojan do blijedožuti koncentrat pH vrijednosti od 7,0 - 7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LEMTRADA je indicirana u liječenju odraslih bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) kada je bolest aktivna, što je određeno kliničkim ili radiološkim značajkama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom LEMTRADA mora započeti i nadgledati neurolog koji ima iskustva u liječenju bolesnika s multipom sklerozom (MS). Specijalisti i oprema potrebni za pravovremenu dijagnozu i liječenje najčešćih nuspojava, naročito autoimunih stanja i infekcija, moraju biti dostupni.

Moraju biti dostupni osoblje i oprema za liječenje reakcija preosjetljivosti i/ili anafilaktičkih reakcija.

Bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA moraju dobiti Karticu za bolesnika i Vodič za bolesnike te moraju biti informirani o rizicima povezanim s lijekom LEMTRADA (vidjeti, također, Uputu o lijeku).

Doziranje

Preporučena doza lijeka LEMTRADA je 12 mg/dan, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u 2 ciklusa liječenja.

- Početni ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (ukupna doza 60 mg)
- Drugi ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza 36 mg) 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja.

Propuštene doze ne smiju se primijeniti istoga dana kada i raspoređena doza.

Praćenje bolesnika

Preporučuje se liječenje u obliku 2 ciklusa liječenja (vidjeti doziranje), uz praćenje bolesnika radi utvrđivanja sigurnosti od početka liječenja do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Bolesnici moraju tijekom svakog od prvih 3 dana bilo kojeg ciklusa liječenja primiti premedikaciju kortikosteroidima neposredno prije primjene lijeka LEMTRADA. U kliničkim su ispitivanjima tijekom prvih 3 dana svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA bolesnici primili premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg.

Osim toga, može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima prije primjene lijeka LEMTRADA.

U svih se bolesnika mora primijeniti peroralna profilaksa za infekciju herpesom, koja počinje prvog dana svakog ciklusa liječenja i traje još najmanje mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA (vidjeti i "Infekcije" u dijelu 4.4). U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.

Starije osobe

Klinička ispitivanja nisu obuhvatila bolesnike starije od 55 godina. Nije utvrđeno reagiraju li stariji bolesnici drugačije od mlađih bolesnika.

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

LEMTRADA nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA u djece s MS-om u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene alemtuzumaba kod djece u dobi od rođenja do manje od 10 godina za liječenje multiple skleroze. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

LEMTRADA se prije infuzije mora razrijediti. Razrijeđena otopina primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 4 sata.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

LEMTRADA se ne preporučuje za bolesnike kod kojih bolest nije aktivna ili za one koji su stabilni na trenutnoj terapiji.

Bolesnicima koji se liječe lijekom LEMTRADA mora se dati Uputa o lijeku, Kartica za bolesnika i Vodič za bolesnika. Bolesnici prije liječenja moraju biti informirani o rizicima i koristima te o nužnosti da pristanu na praćenje tijekom razdoblja od 48 mjeseci nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA.

Autoimunost

Liječenje može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja

autoimuno posredovanih stanja, uključujući imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), poremećaje štitnjače ili, rijetko, nefropatije (npr. bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu). Potreban je oprez u bolesnika s prethodnim autoimunim stanjem, a osim multiple skleroze, premda dostupni podaci upućuju da nakon liječenja alemtuzumabom nije došlo do pogoršanja već postojećih autoimunih stanja.

Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)

Ozbiljni slučajevi ITP-a zabilježeni su u približno 1% liječenih bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze. U kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s multiplom sklerozom, u jednog se bolesnika razvio ITP koji je prepoznat tek nakon uvođenja mjesečnih kontrola krvne slike. Bolesnik je preminuo zbog krvarenja u mozak. ITP se obično pojavljivao između 14. i 36. mjeseca nakon prvog izlaganja. Simptomi ITP-a mogu uključivati (no nisu ograničeni na) podložnost nastanku modrica, petehije, spontano krvarenje iz sluznica (npr. epistaksa, hemoptiza), menstrualno krvarenje koje je obilnije nego uobičajeno ili neredovito. Hemoptiza ujedno može biti indikacija za anti-GBM bolest (vidjeti dolje), te je potrebna odgovarajuća diferencijalna dijagnoza. Uputite bolesnika da pažljivo prati simptome koje bi mogao doživjeti i da u slučaju bilo kakve nedoumice odmah potraži liječničku pomoć.

Kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom treba napraviti prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Nakon tog vremenskog razdoblja, treba provesti testiranje, ovisno o kliničkim znakovima koji ukazuju na ITP. Ako se sumnja na ITP, treba odmah napraviti kompletnu krvnu sliku.

Ako se ITP potvrdi, treba odmah započeti s odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući trenutačno upućivanje bolesnika specijalistu. Podaci iz kliničkih ispitivanja multiple skleroze pokazali su da pridržavanje zahtjeva za redovitom kontrolom krvne slike te edukacija o znakovima i simptomima ITP-a dovodi do ranog otkrivanja i liječenja ITP-a, koji u većini slučajeva reagira na prvu liniju liječenja.

Nije poznat potencijalan rizik povezan s ponovnim liječenjem lijekom LEMTRADA nakon pojave ITP-a.

Nefropatije

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze u 0,3% bolesnika primijećene su nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM), koje su se obično pojavljivale unutar 39 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka LEMTRADA. U kliničkim su ispitivanjima zabilježena dva slučaja anti-GBM bolesti. Oba su slučaja bila ozbiljna, prepoznata rano kroz kliničko i laboratorijsko praćenje, a ishod im je nakon liječenja bio pozitivan.

Kliničke manifestacije nefropatije mogu uključivati povišene razine kreatinina u serumu, hematuriju i/ili proteinuriju. Iako nije zabilježeno u kliničkim ispitivanjima, uz anti-GBM bolest može se javiti alveolarno krvarenje u obliku hemoptize. Hemoptiza ujedno može biti indikacija za ITP (vidjeti gore), te je potrebna odgovarajuća diferencijalna dijagnoza. Bolesnika se mora podsjetiti da pažljivo prati simptome koje bi mogao doživjeti i da u slučaju bilo kakve nedoumice odmah potraži liječničku pomoć. Anti-GBM bolest može uzrokovati zatajenje bubrega, zbog čega će biti potrebna dijaliza i/ili transplantacija ako se odmah ne liječi, te može biti opasna po život ako se ne liječi.

Razine kreatinina u serumu treba utvrditi prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Mikroskopsku analizu mokraće treba provoditi prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Ako se primijete klinički značajne promjene kreatinina u serumu u odnosu na početne vrijednosti, nerazjašnjena hematurija i/ili proteinurija, moraju se provesti dodatne pretrage za nefropatije, uključujući i trenutačno upućivanje bolesnika liječniku specijalistu. Rano otkrivanje i liječenje nefropatija može smanjiti rizik od loših ishoda. Nakon tog razdoblja moraju se provesti testiranja na temelju kliničkih nalaza koji upućuju na nefropatije.

Nije poznat potencijalan rizik povezan s ponovnim liječenjem lijekom LEMTRADA nakon pojave nefropatija.

Poremećaji štitnjače

Autoimuni poremećaji štitnjače zabilježeni su u približno 36% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg, u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, tijekom razdoblja od 48 mjeseci nakon prvog izlaganja lijeku LEMTRADA. Incidencija događaja štitnjače bila je veća u bolesnika s poremećajima štitnjače u povijesti bolesti u obje liječene skupine, onoj na lijeku LEMTRADA i onoj na interferonu beta 1a (IFNB-1a). Kod bolesnika s postojećim poremećajem štitnjače, lijek LEMTRADA treba primijeniti ako potencijalna korist opravdava potencijalne rizike. Primijećeni autoimuni poremećaji štitnjače uključivali su hipertireozu ili hipotireozu. Većina događaja bila je blage do umjerene težine. Prije dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ozbiljni su se događaji javili u < 1% bolesnika, a u više od 1 bolesnika javili su se samo Basedowljeva bolest (poznata i kao Gravesova bolest), hipertireoza i hipotireoza. Većina događaja povezanih sa štitnjačom liječena je standardnom medikamentoznom terapijom, no u nekih je bolesnika bila potrebna kirurška intervencija. U kliničkim ispitivanjima, bolesnicima koji su razvili događaje povezane sa štitnjačom dopušteno je primati ponovno liječenje lijekom LEMTRADA. Premda je iskustvo ograničeno, bolesnici koji su ponovno liječeni općenito nisu doživjeli pogoršanje težine poremećaja štitnjače. Daljnje liječenje lijekom LEMTRADA mora se razmotriti prema individualnom slučaju, uzimajući u obzir kliničko stanje dotičnog pacijenta.

Pretrage funkcije štitnjače, poput određivanja razine hormona koji stimulira štitnjaču, treba provesti prije početka liječenja i svaka tri mjeseca nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Nakon tog razdoblja, pretrage treba provoditi na temelju kliničkih nalaza koju upućuju na poremećaj štitnjače.

Bolest štitnjače predstavlja poseban rizik u trudnica (vidjeti dio 4.6).

U kliničkim ispitivanjima, status protutijela na antitiroidne peroksidaze (anti-TPO) u bolesnika prije liječenja nije bio indikativan za razvoj štetnog događaja povezanog sa štitnjače. Polovica bolesnika koji su na početku ispitivanja bili pozitivni i četvrtina bolesnika koji su na početku ispitivanja bili negativni na protutijela anti-TPO razvili su događaj štitnjače. Velika većina (približno 80%) bolesnika koji su iskusili događaj štitnjače nakon liječenja bili su negativni na protutijela anti-TPO na početku ispitivanja. Stoga, neovisno o statusu protutijela anti-TPO prije liječenja, bolesnici mogu razviti štetan događaj povezan sa štitnjačom pa se moraju provoditi redovito sva testiranja kako je prethodno opisano.

Citopenije

Suspektne autoimune citopenije, poput neutropenije, hemolitičke anemije i pancitopenije, nisu često prijavljene u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze. Pojava citopenije kontrolira se nalazima kompletne krvne slike (vidjeti gore pod ITP). Ako se citopenija potvrdi, treba odmah započeti s odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući upućivanje bolesnika liječniku specijalistu.

Reakcije povezane s infuzijom

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, reakcije povezane s infuzijom opisuju se kao bilo koja nuspojava koja se pojavi tijekom infuzije lijeka LEMTRADA ili unutar 24 sata nakon nje. Većina tih reakcija može biti uzrokovana otpuštanjem citokina tijekom infuzije. U većine bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze javile su se blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom tijekom i/ili unutar 24 sata nakon primjene lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg, a često su uključivale glavobolju, osip, pireksiju, mučninu, urtikariju, pruritus, nesanicu, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, umor, dispneju, disgeuziju, nelagodu u prsištu, generalizirani osip, tahikardiju, bradikardiju, dispepsiju, omaglicu i bol. U 3% bolesnika javile su se ozbiljne reakcije, uključujući slučajeve pireksije, urtikarije, fibrilacije atrijske, mučnine, nelagode u prsištu i hipotenzije. Kliničke manifestacije anafilaksije mogu se pojaviti slično kao kliničke manifestacije reakcija povezanih s infuzijom, no imaju tendenciju biti teže ili potencijalno opasne po

život. Reakcije koje se pripisuju anafilaksiji rijetko su prijavljene, za razliku od reakcija povezanih s infuzijom.

Kako bi se ublažile reakcije povezane s infuzijom, preporučuje se premedikacija bolesnika (vidjeti dio 4.2). Većina bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primala je antihistaminike i/ili antipiretike prije barem jedne infuzije lijeka LEMTRADA. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti u bolesnika unatoč premedikaciji. Preporučuje se motriti bolesnika tijekom infuzije i 2 sata nakon infuzije lijeka LEMTRADA, zbog pojave reakcija na infuziju. Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, treba prema potrebi započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Ako bolesnik ne podnosi dobro infuziju, može se produljiti njezino trajanje. U slučaju pojave ozbiljnih reakcija, treba razmotriti trenutni prekid intravenske infuzije. U kliničkim su ispitivanjima anafilaksija ili ozbiljne reakcije koje su zahtijevale prekid liječenja bile vrlo rijetke. Liječnici moraju biti upoznati s kardiološkom poviješću bolesti bolesnika, jer reakcije povezane s infuzijom mogu uključivati srčane simptome, kao što je tahikardija.

Moraju biti dostupni osoblje i oprema za liječenje anafilaksije ili ozbiljnih reakcija.

Infekcije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, u trajanju do 2 godine, infekcije su se javile u 71% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg, u odnosu na 53% bolesnika liječenih supkutanim interferonom beta-1a [IFNB-1a] (44 µg triput tjedno), a pretežno su bile blage do umjerene. Infekcije, koje su se javljale češće u bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA nego u bolesnika koji su primali IFNB-1a, uključivale su nazofaringitis, infekciju mokraćnih putova, infekciju gornjih dišnih puteva, sinusitis, oralni herpes, gripu i bronhitis. Ozbiljne infekcije javile su se u 2,7% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, u usporedbi s 1% bolesnika koji su primali IFNB-1a u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze. Ozbiljne infekcije u skupini liječenoj lijekom LEMTRADA uključivale su: apendicitis, gastroenteritis, upalu pluća, herpes zoster i infekciju zuba. Infekcije su u načelu bile uobičajenog trajanja, a povukle su se nakon standardne terapije.

Ozbiljne infekcije virusom varicela zoster, uključujući primarnu varicelu i reaktivaciju varicela zoster virusa, javljale su se češće u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg (0,3%), u usporedbi s bolesnicima koji su primali IFNB-1a (0%). U bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg također je zabilježena infekcija cerviksa humanim papiloma virusom (HPV), uključujući cervikalnu displaziju (2%). Preporučuje se jednom godišnje u bolesnika provesti probir na HPV.

U bolesnika, koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječeni lijekovima LEMTRADA i IFNB-1a, zabilježena je tuberkuloza. Aktivna i latentna tuberkuloza zabilježene su u 0,3% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, najčešće u endemskim regijama. Prije početka liječenja, svi se bolesnici moraju procijeniti na postojanje aktivne ili neaktivne („latentne“) infekcije tuberkulozom, u skladu s lokalnim smjernicama.

Listerioza/*meningitis uzrokovan listerijom* prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, uglavnom unutar jednog mjeseca nakon infuzije lijeka LEMTRADA. Kako bi se smanjio rizik, bolesnici koji primaju lijek LEMTRADA trebali bi izbjegavati uzimanje sirovog ili nedovoljno kuhanog mesa, mekanih sireva i nepasteriziranih mliječnih proizvoda barem mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA.

Površinske gljivične infekcije, naročito oralna i vaginalna kandidijaza, češće su se javljale u bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze liječeni lijekom LEMTRADA (12%), nego u onih koji su primali IFNB-1a (3%).

Liječnici moraju razmotriti odgađanje početka primjene lijeka LEMTRADA u bolesnika s aktivnom infekcijom, dok se ona u potpunosti ne stavi pod kontrolu.

Profilaksa peroralnim lijekom protiv herpesa mora se uvesti prvoga dana liječenja lijekom LEMTRADA i primjenjivati najmanje mjesec dana nakon svakog ciklusa liječenja. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.

LEMTRADA se za liječenje multiple skleroze nije primjenjivala istodobno s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima, niti nakon njih. Kao i s ostalim imunomodulirajućim terapijama, potencijalni kombinirani učinak na imunološki sustav bolesnika mora se uzeti u obzir kada se razmatra primjena lijeka LEMTRADA. Istodobna primjena lijeka LEMTRADA s bilo kojim od navedenih lijekova može povećati rizik od imunosupresije.

Nema podataka o povezanosti lijeka LEMTRADA s reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV) ili virusa hepatitisa C (HCV), jer su bolesnici koji su pokazivali znakove aktivne ili kronične infekcije bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Prije početka primjene lijeka LEMTRADA, mora se razmotriti provođenje probira bolesnika s visokim rizikom od infekcije HBV-om i/ili HCV-om. Nužan je oprez pri propisivanju lijeka LEMTRADA bolesnicima za koje se utvrdilo da su nositelji HBV-a i/ili HCV-a, jer ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od ireverzibilnog oštećenja jetre povezanog s mogućom reaktivacijom virusa kao posljedicom svog postojećeg stanja.

Maligne bolesti

Kao i kod svih ostalih imunomodulirajućih terapija, potreban je oprez prilikom započinjanja liječenja lijekom LEMTRADA u bolesnika s prethodno postojećom i/ili aktivnom malignom bolešću. Trenutačno nije poznato uzrokuje li alemtuzumab veći rizik za razvoj malignih bolesti štitnjače, budući da je sama tiroidna autoimunost rizični faktor za maligne bolesti štitnjače.

Kontracepcija

Opaženo je da LEMTRADA prolazi kroz placentu i ima potencijalno farmakološko djelovanje u miševa tijekom gestacije i nakon okota. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvorne kontracepcijske mjere tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA (vidjeti dio 4.6).

Cjepiva

Preporučuje se da bolesnici dovrše sva cijepljenja predviđena lokalnim programom najmanje 6 tjedana prije liječenja lijekom LEMTRADA. Nije ispitana sposobnost stvaranja imunološkog odgovora ni na koje cjepivo nakon liječenja lijekom LEMTRADA.

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA nije formalno ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, pa se takva cjepiva ne smiju primjenjivati u bolesnika s MS-om koji su nedavno primili terapiju lijekom LEMTRADA.

Testiranje na protutijela na virus varičela zoster/cijepljenje

Kao kod svakog imunomodulacijskog lijeka, prije početka ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, bolesnike koji prethodno nisu imali vodene kozice ili nisu cijepljeni protiv varičela zoster virusa (VZV), treba testirati na protutijela na VZV. U bolesnika koji nemaju protutijela, mora se razmotriti cijepljenje protiv VZV-a prije početka liječenja lijekom LEMTRADA. Da bi cijepljenje protiv VZV-a bilo potpuno učinkovito, liječenje lijekom LEMTRADA treba odgoditi za 6 tjedana nakon cijepljenja.

Preporučene laboratorijske pretrage za praćenje bolesnika

Tijekom 48 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, treba periodički provoditi laboratorijske pretrage, kako bi se pratila pojava ranih znakova autoimune bolesti:

- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga)
- Razine kreatinina u serumu (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga)

- Mikroskopska analiza mokraće (prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga)
- Pretraga funkcije štitnjače, kao što je razina hormona koji stimulira rad štitnjače (prije početka liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga)

Nakon tog razdoblja, moraju se provesti dodatna testiranja svih kliničkih nalaza koji upućuju na nefropatije ili poremećaje funkcije štitnjače.

Podaci o primjeni alemtuzumaba prije stavljanja u promet lijeka LEMTRADA prikupljene izvan ispitivanja koja je sponzorirala kompanija

Sljedeće su nuspojave utvrđene prije registracije lijeka LEMTRADA, tijekom primjene alemtuzumaba za liječenje B-stanične kronične limfocitne leukemije (B-KLL) kao i za liječenje drugih poremećaja, obično u većim i češćim dozama (npr. 30 mg) od one preporučene za liječenje multiple skleroze. S obzirom da su te nuspojave prijavljene dobrovoljno, u populaciji čija veličina nije sa sigurnošću utvrđena, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročnu povezanost s izlaganjem alemtuzumabu.

Autoimuna bolest

Autoimuni događaji prijavljeni u bolesnika liječenih alemtuzumabom uključuju neutropeniju, hemolitičku anemiju (uključujući smrtni slučaj), stečenu hemofiliju, anti-GBM bolest i bolest štitnjače. U bolesnika liječenih alemtuzumabom, koji nemaju multiplu sklerozu, prijavljene su ozbiljne i ponekad smrtonosne autoimune pojave, uključujući autoimunu hemolitičku anemiju, autoimunu trombocitopeniju, aplastičnu anemiju, Guillain-Barréov sindrom i kroničnu upalnu demijelinizirajuću poliradikuloneuropatiju. U jednog je onkološkog bolesnika liječenog alemtuzumabom zabilježen pozitivan nalaz Coombsova testa. U jednog je onkološkog bolesnika liječenog alemtuzumabom prijavljena smrt prilikom transfuzije povezana s reakcijom presatka protiv primatelja.

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze, a liječeni su alemtuzumabom u dozama većim ili učestalijim od doza koje se primjenjuju za liječenje MS-a, primijećene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, koje su ponekad imale smrtni ishod, uključujući bronhospazam, hipoksiju, sinkopu, plućne infiltrate, sindrom akutnog respiratornog distresa, respiratorni arrest, infarkt miokarda, aritmije, akutno zatajenje srca i srčani arrest. Također su prijavljeni teška anafilaksija i druge reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktički šok i angioedem.

Infekcije i infestacije

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze, a liječeni su alemtuzumabom u dozama većim ili učestalijim od doza koje se primjenjuju za liječenje multiple skleroze, primijećene su ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije virusima, bakterijama, protozoama i gljivicama, uključujući i one nastale uslijed reaktivacije latentnih infekcija. U bolesnika s B-staničnom kroničnom limfocitnom leukemijom (B-KLL) prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), neovisno o liječenju alemtuzumabom. Učestalost PML-a u bolesnika s B-KLL-om liječenih alemtuzumabom nije veća od osnovne učestalosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze prijavljene su teške reakcije krvarenja.

Srčani poremećaji

U bolesnika bez multiple skleroze, koji su liječeni alemtuzumabom, a prethodno su primali potencijalno kardiotoksične lijekove, prijavljeni su kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija i smanjena ejekcijska frakcija.

Limfoproliferacijski poremećaji povezani s Epstein-Barrovim virusom

Izvan opsega ispitivanja koja je sponzorirala kompanija primijećeni su limfoproliferacijski poremećaji povezani s Epstein-Barrovim virusom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija drugih lijekova s lijekom LEMTRADA kod primjene preporučene doze u bolesnika s multiplom sklerozom. U kontroliranom kliničkom ispitivanju, bolesnici s MS-om nedavno liječeni beta interferonom ili glatiramer acetatom, morali su prekinuti liječenje 28 dana prije početka liječenja lijekom LEMTRADA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Koncentracije u serumu bile su niske ili nemjerljive unutar približno 30 dana nakon svakog ciklusa liječenja. Stoga žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati djelotvorne kontracepcijske mjere tijekom liječenja lijekom LEMTRADA i 4 mjeseca nakon toga ciklusa liječenja.

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni lijeka LEMTRADA u trudnica. LEMTRADA se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod.

Poznato je da humani IgG prelazi placentarnu barijeru; alemtuzumab također može prijeći placentarnu barijeru i tako potencijalno predstavljati rizik za plod. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznato može li alemtuzumab uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica niti utječe li na sposobnost reprodukcije.

Bolest štitnjače (vidjeti dio 4.4 *Poremećaji štitnjače*) predstavlja poseban rizik za trudnice. Ako se hipotireoza tijekom trudnoće ne liječi, postoji povećan rizik od spontanog pobačaja i štetnih učinaka na plod, kao što su mentalna retardacija i patuljast rast. U majki s Gravesovom bolešću, majčina protutijela koja stimuliraju receptore hormona štitnjače mogu se prenijeti na plod u razvoju i uzrokovati prolaznu neonatalnu Gravesovu bolest.

Dojenje

Alemtuzumab je otkriven u mlijeku i mladunčadi ženki miševa tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se alemtuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Stoga dojenje treba prekinuti tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA i 4 mjeseca nakon posljednje infuzije u sklopu svakog ciklusa liječenja. Međutim, koristi od imuniteta stečenog kroz majčino mlijeko mogu nadilaziti rizike od potencijalne izloženosti dojenčeta alemtuzumabu.

Plodnost

Nema odgovarajućih kliničkih sigurnosnih podataka o učinku lijeka LEMTRADA na plodnost. U podispitivanju, u kojem je sudjelovalo 13 bolesnika muškoga spola liječenih alemtuzumabom (u dozama od 12 mg ili 24 mg), nisu pronađeni dokazi aspermije, azoospermije, stalno smanjenog broja spermija, poremećaja pokretljivosti niti povećanja morfoloških anomalija spermija.

Poznato je da je CD52 prisutan u reproduktivnim tkivima ljudi i glodavaca. Podaci dobiveni na životinjama pokazali su učinke na plodnost u humaniziranih miševa (vidjeti dio 5.3), no na temelju dostupnih podataka nije poznat potencijalan utjecaj na plodnost u ljudi tijekom razdoblja izloženosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka LEMTRADA na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Većina bolesnika doživljava reakcije povezane s infuzijom, koje se pojavljuju tijekom ili unutar 24 sata nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Neke od reakcija povezanih s infuzijom (npr. omaglica) mogle bi privremeno utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, pa je potreban oprez do prestanka istih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 1188 bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) liječenih lijekom LEMTRADA (12 mg ili 24 mg) sačinjavalo populaciju iz koje su prikupljeni podaci o sigurnosti primjene za objedinjenu analizu kontroliranih kliničkih ispitivanja, u kojima je ukupno praćenje sigurnosti iznosilo 2.363 bolesnik-godina, a medijan praćenja 24 mjeseca.

Najvažnije nuspojave su autoimunost (imuna trombocitopenična purpura (ITP), poremećaji štitnjače, nefropatije, citopenije), reakcije povezane s infuzijom i infekcije. One su opisane u dijelu 4.4.

Najčešće nuspojave lijeka LEMTRADA ($u \geq 20\%$ bolesnika) su osip, glavobolja, pireksija i infekcije dišnih puteva.

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene tijekom najviše 24 mjeseca, koji su prikupljeni u bolesnika s RRMS-om liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan, tijekom 5 uzastopnih dana na početku ispitivanja i tijekom 3 uzastopna dana u 12. mjesecu ispitivanja. Nuspojave koje su se javile u $\geq 0,5\%$ bolesnika navedene su prema klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) i preferiranom izrazu (engl. *Preferred Term*, PT) Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA). Učestalost pojavljivanja definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u ispitivanju 1, 2 i 3 primijećene u $\geq 0,5\%$ bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova	infekcije donjih dišnih putova, herpes zoster, gastroenteritis, oralni herpes, oralna kandidijaza, vulvovaginalna kandidijaza, gripa, upala uha	infekcija zuba, genitalni herpes, onihomikoza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija, leukopenija	limfadenopatija	imuna trombocitopenijska purpura, trombocitopenija, smanjene vrijednosti hemoglobina, smanjene vrijednosti hematokrita
Poremećaji imunološkog sustava		sindrom otpuštanja citokina	
Endokrini poremećaji		Basedowljeva bolest, hipertireoza, autoimuni tireoiditis, hipotireoza, guša, pozitivna protutijela na štitnjaču	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica*, anksioznost	depresija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*	relaps multiple skleroze, omaglica*, hipoestezija, parestezija, tremor, disgeuzija*	poremećaj osjeta, hiperestezija
Poremećaji oka		zamagljen vid	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	
Srčani poremećaji		tahikardija*, bradikardija*, palpitacije	
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine*	hipotenzija*, hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja*, kašalj, epistaksa, bol u ustima i ždrijelu	stezanje u grlu, štucanje, nadraženost grla,
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	bol u abdomenu, povraćanje, proljev, dispepsija*, stomatitis	konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, krvarenje iz desni, disfagija
Poremećaji jetre i žuči			povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija*, osip*, pruritus*	generalizirani osip*, eritem, ekhimoza, alopecija, hiperhidroza, akne	mjehurići, noćno znojenje

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija, slabost mišića, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, grčenje mišića, bol u vratu	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija, hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		menoragija, neredovite mjesečnice	cervikalna displazija, amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija*, umor*	nelagoda u prsištu*, zimica*, bol*, periferni edem, astenija, bolest nalik gripi, malaksalost, bol na mjestu infuzije	
Pretrage			smanjenje tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		kontuzija	

Opis odabranih nuspojava

Pojmovi označeni zvjezdicom (*) u Tablici 1 obuhvaćaju nuspojave prijavljene kao reakcije povezane s infuzijom. Reakcije povezane s infuzijom također uključuju fibrilaciju atrija i anafilaksiju, ali se one javljaju u manje od 0,5% bolesnika, što je određeno kao granična vrijednost iznad koje se nuspojavu smatra povezanom s primjenom lijeka (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet važno je prijavljivanje sumnji na nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u **Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima dva bolesnika oboljela od multiple skleroze primila su do 60 mg lijeka LEMTRADA (tj. ukupnu dozu za početni ciklus liječenja) u jednoj infuziji te su se u njih javile ozbiljne reakcije (glavobolja, osip i hipotenzija ili sinusna tahikardija). Doze lijeka LEMTRADA veće od onih ispitivanih u kliničkim ispitivanjima mogu pojačati intenzitet i/ili produljiti trajanje reakcija povezane s infuzijom ili njihove učinke na imunološki sustav.

Za predoziranje alemtuzumabom ne postoji poznati protulijek. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka i suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA34.

Mehanizam djelovanja

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK, usmjereno na glikoprotein CD52 molekularne težine 21-28 kD, koji se nalazi na staničnoj površini. Alemtuzumab je IgG1 kapa protutijelo s humanim varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te

komplementarnim određenim regijama murinog (štakorskog) monoklonskog protutijela. Približna molekularna težina protutijela iznosi 150 kD.

Alemtuzumab se veže na CD52, antigen na površini stanice prisutan u visokim koncentracijama na T (CD3⁺) i B limfocitima (CD19⁺) i u nižim koncentracijama na NK stanicama, monocitima i makrofagima. CD52 nije uopće prisutan ili je prisutan u vrlo maloj mjeri na neutrofilima, stanicama plazme ili matičnim stanicama u koštanoj srži. Alemtuzumab djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini stanice.

Mehanizam kojim LEMTRADA ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. No istraživanja ukazuju na imunomodulatorne učinke putem deplecije i repopulacije limfocita, uključujući:

- Promjene u broju, udjelima i svojstvima nekih podskupina limfocita nakon liječenja
- Povećanje udjela podskupina regulatornih T stanica
- Povećanje udjela memorijskih T i B limfocita
- Prolazne učinke na komponente urođenog imuniteta (tj. neutrofile, makrofage, NK stanice)

Smanjenje razine cirkulirajućih B i T stanica primjenom lijeka LEMTRADA, te njihova kasnija repopulacija, mogu smanjiti mogućnost relapsa, što u konačnici usporava napredovanje bolesti.

Farmakodinamički učinci

LEMTRADA smanjuje broj cirkulirajućih T i B limfocita nakon svakog ciklusa liječenja, pri čemu se najniže vrijednosti bilježe mjesec dana nakon ciklusa liječenja (najranija vremenska točka nakon liječenja u ispitivanjima faze 3). S vremenom dolazi do repopulacije limfocita, uz oporavak B-stanica koji obično završava u roku od 6 mjeseci. Broj CD3⁺ i CD4⁺ limfocita bilježi sporiji rast prema normalnim vrijednostima, a na početne se vrijednosti u načelu ne vraća do 12 mjeseci nakon liječenja. U približno 40% bolesnika, ukupan broj limfocita doseže donju granicu normale (DGN) do 6. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja, a u otprilike 80% bolesnika ukupan broj limfocita doseže DGN do 12. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja.

LEMTRADA tek prolazno utječe na neutrofile, monocite, eozinofile, bazofile i NK stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA ocijenjena je u tri randomizirana klinička ispitivanja s bolesnicima oboljelima od RRMS-a, u kojima ocjenjivači nisu znali koji bolesnik prima koji lijek i u kojima je primjenjivan aktivni usporedni lijek.

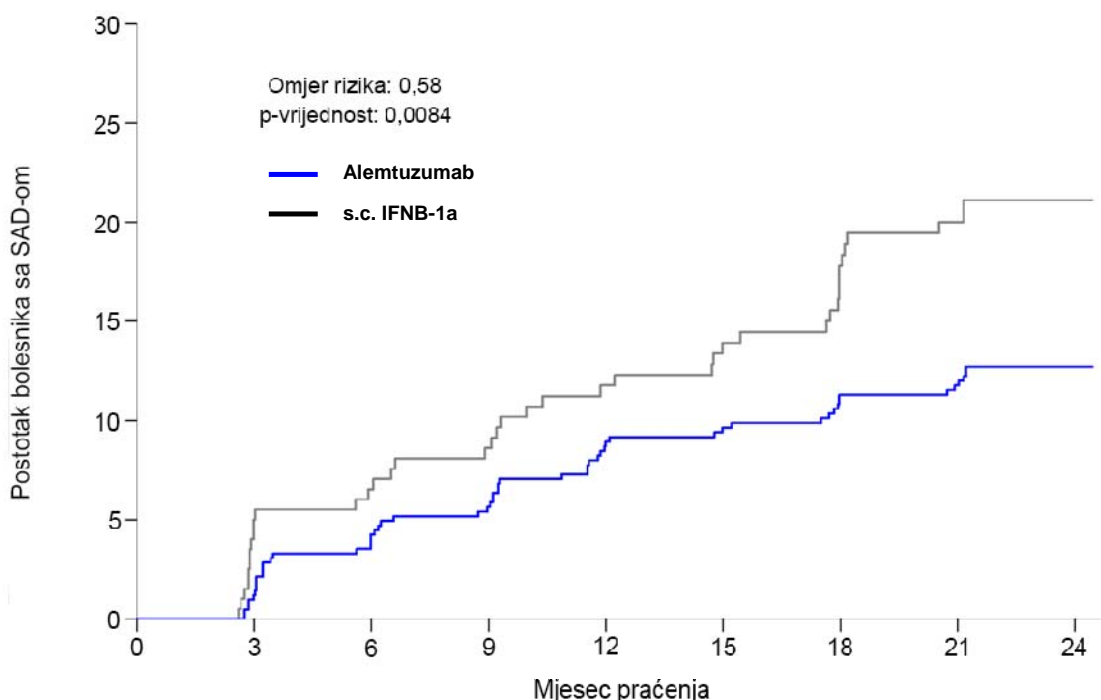
Plan ispitivanja/demografski podaci i rezultati Ispitivanja 1 i 2 prikazani su u Tablici 2 i Tablici 3.

Tablica 2: Dizajn ispitivanja i početna obilježja bolesnika u Ispitivanjima 1 i 2		
	Ispitivanje 1	Ispitivanje 2
Naziv ispitivanja	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Dizajn ispitivanja		
Povijest bolesti	Bolesnici s aktivnom multiplom skleroza, definiranom kao najmanje 2 relapsa unutar prethodne dvije godine	
Praćenje	2 godine	
Ispitivana populacija	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni	Bolesnici koji nisu dovoljno dobro reagirali na prethodno liječenje*
Početna obilježja bolesnika		
Prosječna dob (godine)	33	35
Prosječno/medijan trajanje bolesti	2/1,6 godine	4,5/3,8 godina
Prosječno trajanje prethodnog liječenja multiple skleroze (≥ 1 lijeka)	Nema	36 mjeseci
% bolesnika koji su prethodno primali ≥ 2 lijeka za multiplu sklerozu	Nije primjenjivo	28%
Prosječan EDSS rezultat na početku liječenja	2,0	2,7

* Definirani kao bolesnici koji su doživjeli najmanje jedan relaps tijekom liječenja beta interferonom ili glatiramer acetatom, nakon što su prethodno najmanje 6 mjeseci primali lijek.

Tablica 3: Ključni klinički i MRI ishodi iz Ispitivanja 1 i 2				
	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
Naziv ispitivanja	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinički ishodi	LEMTRADA 12 mg (N=376)	s.c. IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	s.c. IFNB-1a (N=202)
Stopa relapsa ¹ Godišnja stopa relapsa (engl. <i>Annualised Relapse rate, ARR</i>) (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)
Omjer udjela (95% CI) Smanjenje rizika	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Onesposobljenost ² (Trajna progresija onesposobljenosti [engl. <i>Sustained Accumulation of Disability, SAD</i>] ≥ 6 mjeseci ¹) Bolesnici sa 6-mjesečnim SAD-om (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Bolesnici koji nisu imali relaps u 2. godini (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)
Promjena u odnosu na početne vrijednosti EDSS-a u 2. godini Procjena (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)
MRI ishodi (0-2 godine)				
Medijan % promjena volumena T2 lezije na MRI-ju	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Bolesnici s novim ili povećanim T2 lezijama tijekom 2. godine	48,5% (p=0,0352)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Bolesnici s lezijama naglašenima gadolinijem tijekom 2. godine	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Bolesnici s novim hipointenzivnim T1 lezijama tijekom 2. godine	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Medijan % promjene frakcije moždanog parenhima	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Primarni ishodi: ARR i SAD. Ispitivanje se smatra uspješnim ako je ispunjen najmanje jedan od dva primarna ishoda. 2 Vrijeme do nastupa SAD-a definirano je kao povećanje od najmanje 1 boda na ljestvici proširenja stupnja onesposobljenosti (engl. <i>expanded disability status scale, EDSS</i>) u odnosu na početni rezultat na EDSS ljestvici ≥ 1,0 (povećanje od 1,5 boda u bolesnika u kojih je početni rezultat na EDSS ljestvici iznosio 0) koje se održalo tijekom 6 mjeseci.				

Slika 1: Vrijeme do 6-mjesečne trajne progresije onesposobljenosti (SAD) u Ispitivanju 2



Težina relapsa

U skladu s učinkom na stopu relapsa, suportivne analize iz Ispitivanja 1 (CAMMS323) pokazale su da je primjena lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kojih je došlo do teških relapsa (smanjenje za 61%, $p=0,0056$) kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje steroidima (smanjenje za 58%, $p<0,0001$) u usporedbi s primjenom IFNB-1a.

Supportivne analize iz Ispitivanja 2 (CAMMS32400507) pokazale su da je primjena lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broja bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kojih je došlo do ozbiljnih relapsa (smanjenje za 48%, $p=0,0121$) kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje steroidima (smanjenje za 56% $p<0,0001$) ili hospitalizaciju (smanjenje za 55%, $p=0,0045$) u usporedbi s IFNB-1a.

Trajno smanjenje onesposobljenosti (engl. *sustained reduction of disability*, SRD)

Vrijeme do nastupa SRD-a definirano je kao smanjenje za najmanje 1 bod na ljestvici proširenja stupnja onesposobljenosti (EDSS) u odnosu na početni rezultat na EDSS ljestvici ≥ 2 koje se održalo tijekom najmanje 6 mjeseci. SRD je mjera za trajno poboljšanje onesposobljenosti. U Ispitivanju 2 SRD je postiglo 29% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, dok je isti ishod postiglo samo 13% bolesnika liječenih supkutano primijenjenim IFNB-1a (s.c. IFNB-1a). Razlika je bila statistički značajna ($p=0,0002$).

U Ispitivanju 3 (ispitivanje faze 2 CAMMS223) ocjenjivala se sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA u bolesnika oboljelih od RRMS-a tijekom razdoblja od 5 godina. U trenutku uključivanja u ispitivanje bolesnici su imali EDSS rezultat 0-3,0, najmanje 2 kliničke epizode multiple skleroze tijekom prethodne 2 godine i ≥ 1 lezije naglašene gadolinijem. Bolesnici prije nisu primali terapiju za MS. Bolesnici su liječeni lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan (N=108) ili 24 mg/dan (N=108) primijenjenim jedanput dnevno tijekom 5 dana u 0. mjesecu i tijekom 3 dana u 12. mjesecu ili interferonom beta-1a (IFNB-1a) u dozi od 44 μg (N=107) primijenjenim supkutano

triput tjedno tijekom 3 godine. Četrdeset i šest bolesnika primilo je treći ciklus liječenja lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan ili 24 mg/dan tijekom tri dana u 24. mjesecu.

Nakon 3 godine LEMTRADA je smanjila rizik od 6-mjesečnog SAD-a za 76% (omjer hazarda 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) i ARR-a za 67% (omjer udjela 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) u usporedbi sa supkutano primijenjenim IFNB-1a. Alemtuzumab u dozi od 12 mg/dan je tijekom 2 godine kontrolnog praćenja doveo do značajno nižeg EDSS rezultata (poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti) u usporedbi s IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Nakon 5 godina LEMTRADA je smanjila rizik od SAD-a za 69% (omjer hazarda 0,31 [95% CI: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) i ARR-a za 66% (omjer udjela 0,34 [95% CI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) u usporedbi sa supkutano primijenjenim IFNB-1a.

U otvorenom kontrolnom praćenju u sklopu kliničkih ispitivanja lijeka LEMTRADA pojedini su bolesnici "po potrebi" primili dodatnu terapiju lijekom LEMTRADA nakon dokumentiranih dokaza o ponovnoj aktivnosti multiple skleroze. Dodatni ciklus(i) liječenja lijekom LEMTRADA primijenjeni su u dozi od 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza od 36 mg) najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja. Koristi i rizici > 2 ciklusa liječenja nisu u potpunosti utvrđeni, no rezultati ukazuju na to da dodatni ciklusi ne mijenjaju profil sigurnosti. Ako će se primijeniti dodatni ciklusi liječenja, oni se moraju provesti najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj je lijek potencijalno imunogen. Podaci odražavaju postotak bolesnika u kojih su rezultati imunoenzimskog testa (ELISA) bili pozitivni na protutijela na alemtuzumab i potvrđeni testom kompetitivnog vezivanja. Pozitivni uzorci dodatno su ocijenjeni testom protočne citometrije, s ciljem pronalaženja dokaza moguće inhibicije *in vitro*. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze u bolesnika su 1, 3 i 12 mjeseci nakon svakog ciklusa liječenja, prikupljeni uzorci seruma radi utvrđivanja prisutnosti protutijela na alemtuzumab. Tijekom ispitivanja je približno 85% bolesnika koji su primali lijek LEMTRADA bilo pozitivno na protutijela na alemtuzumab, a 92% tih bolesnika bilo je također pozitivno na protutijela koja su sprečavala vezivanje lijeka LEMTRADA *in vitro*. U bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela na alemtuzumab, ona su se razvila do 15 mjeseci nakon prvog izlaganja lijeku. Nije zabilježena veza između prisutnosti protutijela na alemtuzumab ili inhibicijskih protutijela na alemtuzumab i smanjena djelotvornosti, promjene farmakodinamike ili pojave nuspojava, uključujući reakcije povezane s infuzijom.

Incidencija protutijela izrazito je ovisna o osjetljivosti i specifičnosti testa. Osim toga, na opaženu incidenciju pozitivnih nalaza protutijela (uključujući inhibicijska protutijela) može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući metodologiju testiranja, rukovanje uzorkom, vrijeme prikupljanja uzorka, istodobno primijenjeni lijekovi te osnovna bolest. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na lijek LEMTRADA s incidencijom protutijela na druge lijekove može odvesti na krivi trag.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s alemtuzumabom kod djece od rođenja do manje od 10 godina u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka LEMTRADA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u RRMS-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka LEMTRADA ocijenjena je u ukupno 216 bolesnika s RRMS-om koji su primali intravenske infuzije u dozi od 12 mg/dan ili 24 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana, te zatim tijekom 3 uzastopna dana 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja. Koncentracije u serumu

povećavale su se sa svakom uzastopnom dozom u sklopu jednog ciklusa liječenja, a najveće su koncentracije zabilježene nakon posljednje infuzije u ciklusu liječenja. Nakon primjene doze od 12 mg/dan srednja vrijednost C_{max} iznosila je 3014 ng/ml 5. dana prvog ciklusa liječenja te 2276 ng/ml 3. dana drugog ciklusa liječenja. Alfa poluvijek iznosio je približno 4-5 dana i bio je sličan u ciklusima liječenja, rezultirajući niskim ili nemjerljivim koncentracijama u serumu u roku od oko 30 dana nakon svakog ciklusa liječenja.

Alemtuzumab je protein za koji se očekuje metabolizam razgradnjom u male peptide i pojedinačne aminokiseline putem široko rasprostranjenih proteolitskih enzima. Nisu provedena klasična ispitivanja biotransformacije.

Na temelju dostupnih podataka nije moguće donijeti zaključak o učinku rase i spola na farmakokinetiku lijeka LEMTRADA. Farmakokinetika lijeka LEMTRADA nije ispitivana u bolesnika u dobi od 55 godina i starijih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza i mutageneza

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal alemtuzumaba.

Plodnost i reprodukcija

Liječenje intravenskim alemtuzumabom u dozama do 10 mg/kg na dan tijekom 5 uzastopnih dana (AUC 7,1 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi) nije utjecalo na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka transgeničnih miševa soja huCD52. Broj normalnih spermija bio je značajno smanjen (< 10%) u odnosu na kontrolnu skupinu i postotak abnormalnih spermija (s odvojenim glavama ili bez glava) bio značajno povećan (do 3%). Ipak, te promjene nisu utjecale na plodnost i ne smatra ih se štetnima.

U ženki miševa, koje su primale intravenski alemtuzumab u dozama do 10 mg/kg na dan (AUC 4,7 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi) tijekom 5 uzastopnih dana prije kohabitacije s mužjacima miševa divljeg tipa, prosječan broj žutih tijela i mjesta usadnje po ženki bio je značajno manji nego u životinja koje su primale vehikulum. U skotnih ženki miševa, koje su primale doze od 10 mg/kg na dan, opažen je smanjen gestacijski prirast težine u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala vehikulum.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti na skotnim ženkama miševa, koje su primale intravenski alemtuzumab u dozama do 10 mg/kg na dan (AUC 2,4 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi od 12 mg/dan) tijekom 5 uzastopnih dana za vrijeme gestacije, uzrokovalo je značajno povećanje broja ženki u kojih su svi plodovi odumrli ili su bili resorbirani te istodobno smanjenje broja ženki s vijabilnim plodovima. Pri dozama do 10 mg/kg na dan nisu primijećene malformacije ni varijacije vanjskih struktura, mekoga tkiva ni kostiju.

Opaženo je da alemtuzumab prolazi kroz placentu i ima potencijalno farmakološko djelovanje u miševa tijekom gestacije i nakon okota. U istraživanjima na miševima zabilježene su promjene broja limfocita u mladunaca koji su tijekom gestacije bili izloženi alemtuzumabu u dozama od 3 mg/kg na dan tijekom 5 uzastopnih dana (AUC 0,6 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi od 12 mg/dan). Doze alemtuzumaba do 10 mg/kg na dan nisu utjecale na kognitivni, tjelesni ni seksualni razvoj mladunaca koji su alemtuzumabu bili izloženi tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)
dinatrijev edetat dihidrat
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Koncentrat
3 godine

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 8 sati na temperaturi od 2°C - 8°C. S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C - 8°C i zaštićen od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Koncentrat
Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

LEMTRADA se isporučuje u prozirnoj staklenoj bočici od 2 ml, s butilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom flip-off kapičicom.

Veličina pakiranja: kutija s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sadržaj bočice prije primjene treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ne smije se upotrijebiti ako su prisutne čestice ili je koncentrat promijenio boju. Nemojte tresti bočicu prije uporabe.

Za intravensku primjenu izvucite 1,2 ml lijeka LEMTRADA iz bočice u štrcaljku primjenom aseptičke tehnike. Ubrizgajte u 100 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%) ili u 100 ml otopine glukoze za infuziju (5%). Lijek se ne smije razrjeđivati drugim otapalima. Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu.

LEMTRADA ne sadrži antimikrobne konzervanse i stoga je neophodan oprez kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine. Preporučuje se odmah primijeniti razrijeđeni lijek. Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/869/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12 rujna 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Ujedinjeno Kraljevstvo

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti edukacijski program za zdravstvene djelatnike i bolesnike.

U skladu s dogovorom s nadležnim nacionalnim tijelom u svakoj državi članici gdje se LEMTRADA nalazi na tržištu, prilikom stavljanja lijeka u promet i nakon stavljanja lijeka u promet, nositelj odobrenja mora osigurati da svi liječnici koji će propisivati lijek LEMTRADA imaju najnoviji edukacijski paket za liječnike, koji sadrži sljedeće elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene djelatnike
- Popis za provjeru namijenjen liječnicima koji propisuju lijek
- Vodič za bolesnika
- Kartica s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvenog djelatnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka LEMTRADA, posebice:
 - Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)
 - Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaji štitnjače
2. Preporuke o načinima smanjivanja tih opasnosti putem odgovarajućeg savjetovanja, praćenja i liječenja bolesnika.
3. Odjeljak s "Često postavljanim pitanjima"

Popis za provjeru namijenjen liječnicima koji propisuju lijek mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Popis pretraga koje je potrebno provesti za početni probir bolesnika
2. Kalendar cijepjenja se mora dovršiti 6 tjedana prije liječenja
3. Premedikaciju, opće zdravstveno stanje, trudnoću i kontracepciju potrebno je provjeriti neposredno prije liječenja
4. Praćenje aktivnosti tijekom liječenja i 4 godine nakon posljednjeg tretmana
5. Izrijekom navedenu činjenicu da je bolesnik informiran i da razumije rizike ozbiljnih autoimunih poremećaja, infekcija i malignih bolesti i mjere kojima ih može minimizirati

Vodič za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka LEMTRADA, posebice:
 - Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)

- Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaji štitnjače
 - Ozbiljne infekcije
2. Opis znakova i simptoma autoimunih rizika
 3. Opis najboljeg načina liječenja ako dođe do znakova i simptoma tih rizika (npr. kako stupiti u kontakt s liječnicima)
 4. Preporuke za planiranje rasporeda praćenja

Kartica s upozorenjima za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Poruku upozorenja za zdravstvene djelatnike koji liječe bolesnika u bilo koje vrijeme, uključujući u hitnim slučajevima, da je bolesnik liječen lijekom LEMTRADA
2. Da liječenje lijekom LEMTRADA može povećati rizik od:
 - Imune trombocitopenijske purpore (ITP)
 - Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaja štitnjače
 - Ozbiljnih infekcija
3. Podatke za kontakt osobe koja je propisala lijek LEMTRADA

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE/PAKIRANJE OD 1 BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju
alemtuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

E339, dinatrijev edetat dihidrat, E508, E340, E433, natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

12 mg/1,2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu.

Primijeniti unutar 8 sati nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati niti tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/869/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA/BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LEMTRADA 12 mg sterilni koncentrat
alemtuzumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju alemtuzumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LEMTRADA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA
3. Kako primjenjivati lijek LEMTRADA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek LEMTRADA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LEMTRADA i za što se koristi

LEMTRADA sadrži djelatnu tvar alemtuzumab, koji se upotrebljava za liječenje onog oblika multiple skleroze (MS) u odraslih osoba, koji nazivamo relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS). LEMTRADA ne može izliječiti multiplu sklerozu, no može smanjiti broj relapsa multiple skleroze. Također može pomoći usporiti napredak nekih znakova i simptoma multiple skleroze ili ih ukloniti. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA imali smanjen broj relapsa te je kod njih postojala manja vjerojatnost pogoršanja onesposobljenosti u usporedbi s bolesnicima liječenim injekcijama beta-interferona više puta tjedno.

Što je multipla skleroza?

Multipla skleroza je autoimuna bolest koja utječe na središnji živčani sustav (mozak i kralježničnu moždinu). Kod multiple skleroze imunološki sustav greškom napada zaštitni sloj (mijelin) oko živčanih vlakana, što uzrokuje upalu. Kada upala uzrokuje simptome, to se često naziva "napadajem" ili "relapsom". Bolesnici s RRMS-om doživljavaju relapse nakon kojih slijede razdoblja oporavka.

Koji će se simptomi javiti ovisi o tome koji dio središnjeg živčanog sustava bolest zahvaća. Šteta koju Vaš živčani sustav pretrpi tijekom te upale može biti privremena, no s napretkom bolesti oštećenja se mogu nakupiti i postati trajna.

Kako LEMTRADA djeluje

LEMTRADA prilagođava Vaš imunološki sustav na način da se ograniče njegovi napadi na Vaš živčani sustav.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA

NEMOJTE primjenjivati lijek LEMTRADA ako ste:

- alergični na alemtuzumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego primite lijek LEMTRADA. Nakon ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, može postojati povećan rizik od razvoja drugih autoimunih stanja ili ozbiljnih infekcija. Važno je da razumijete te rizike i kako prepoznati njihovu pojavu. Dobit ćete Karticu za bolesnika i Vodič za bolesnika s dodatnim informacijama. Važno je da tijekom liječenja i 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA sa sobom nosite Karticu za bolesnika, jer se nuspojave mogu pojaviti i više godina nakon liječenja. Kada budete podvrgnuti liječenju, čak i ako se ne radi o liječenju multiple skleroze, pokažite liječniku Karticu za bolesnika.

Prije nego započnete liječenje lijekom LEMTRADA, Vaš će liječnik napraviti krvne pretrage. Te se pretrage provode kako bi se utvrdilo možete li uzimati lijek LEMTRADA. Vaš će liječnik također htjeti isključiti postojanje određenih zdravstvenih stanja ili poremećaja prije nego što započnete liječenje lijekom LEMTRADA.

• Autoimune bolesti

Liječenje lijekom LEMTRADA može povećati rizik od razvoja autoimunih bolesti. To su bolesti kod kojih imunološki sustav greškom napada vlastito tijelo. Informacije o nekim specifičnim bolestima koje su primijećene u oboljelih od multiple skleroze liječenih lijekom LEMTRADA navedene su u nastavku.

Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više godina nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Stoga je potrebno provoditi redovite pretrage krvi i mokraće još 4 godine nakon posljednje infuzije. Pretrage su potrebne čak i ako se osjećate dobro i ako su Vam simptomi multiple skleroze pod kontrolom. Osim toga, postoje određeni znakovi i simptomi na čiju biste pojavu i sami trebali obratiti pozornost. Pojedini o znakovima i simptomima te pretragama i mjerama koje trebate provoditi opisane su u dijelu 4. - *autoimune bolesti*.

Više korisnih informacija o navedenim autoimunim bolestima (i pretragama za njihovo otkrivanje) možete pronaći u **Vodiču za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA**.

○ **Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)**

Bolesnici su manje često razvili **poremećaj krvarenja** poznat kao imuna trombocitopenijska purpura (ITP), koji uzrokuje niska koncentracija trombocita u krvi. Treba je rano dijagnosticirati i liječiti, jer u suprotnom njezini učinci mogu biti **ozbiljni ili čak smrtonosni**. Znakovi i simptomi ITP-a opisani su u dijelu 4.

○ **Bolest bubrega (poput anti-GBM bolesti)**

U bolesnika su se rijetko javile autoimune tegobe povezane s **bubrežima**, poput bolesti s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM). Znakovi i simptomi bolesti bubrega opisani su u dijelu 4. Ako se ne liječi, može uzrokovati zatajenje bubrega, radi čega će biti potrebna dijaliza ili transplantacija, te može uzrokovati smrt.

○ **Poremećaji štitnjače**

U bolesnika se vrlo često javio autoimuni poremećaj **štitnjače** koji je utjecao na njezinu sposobnost stvaranja ili kontrole hormona važnih za metabolizam.

LEMTRADA može uzrokovati različite vrste poremećaja štitnjače, uključujući:

- **prekomjernu aktivnost štitnjače** (hipertireozu), kod koje štitnjača stvara previše hormona
- **premalu aktivnost štitnjače** (hipotireozu), kod koje štitnjača ne stvara dovoljno hormona.

Znakovi i simptomi poremećaja štitnjače opisani su u dijelu 4.

Ako razvijete poremećaj štitnjače, u većini ćete slučajeva do kraja života morati uzimati lijekove za kontrolu poremećaja štitnjače, a u nekim slučajevima će Vam štitnjača morati biti uklonjena.

Vrlo je važno da se poremećaj štitnjače pravilno liječi, osobito ako zatrudnite nakon što ste uzimali lijek LEMTRADA. Poremećaj štitnjače koji se ne liječi može naškoditi nerođenu djetetu ili mu može naškoditi nakon rođenja.

- **Ostale autoimune bolesti**

U bolesnika su se rijetko javile autoimune bolesti koje zahvaćaju **crvene krvne stanice ili bijele krvne stanice**. One se mogu dijagnosticirati na temelju pretraga krvi koje ćete redovito **provoditi** nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Ako se razvije neka od tih bolesti, liječnik će Vam to reći i poduzeti odgovarajuće mjere za liječenje.

- **Reakcije na infuziju**

U većine bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA javit će se nuspojave tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje. Kako bi pokušao umanjiti reakcije na infuziju, liječnik će Vam dati druge lijekove (vidjeti dio 4. - *reakcije na infuziju*).

- **Infekcije**

U bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA postoji veći rizik od razvoja **ozbiljne infekcije** (vidjeti dio 4. - *infekcije*). Infekcije se u načelu mogu liječiti standardnim lijekovima.

Kako bi smanjio mogućnost razvoja infekcije, liječnik će provjeriti utječu li možda drugi lijekovi koje uzimate na Vaš imunološki sustav. Stoga je važno da **obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate**.

Isto tako, ako infekcija postoji i prije početka liječenja lijekom LEMTRADA, **liječnik će razmotriti mogućnost odgođene liječenja sve dok infekcija ne bude pod kontrolom ili dok se ne izliječi**.

Bolesnici liječeni lijekom Lemtrada imaju veći rizik od razvoja infekcije herpesom (npr. **mjhuriće na usnama**). Općenito, ukoliko je bolesnik u prošlosti dobio infekciju herpesom, sada ima povećani rizik od razvoja druge infekcije. Ujedno je moguće razviti infekciju herpesom prvi put. Preporučuje se da Vam liječnik propiše lijekove za sprječavanje mogućnosti nastanka infekcije herpesom, koje trebate uzimati onih dana kada primete liječenje lijekom LEMTRADA te mjesec dana nakon liječenja.

Osim toga, moguće su i infekcije koje mogu dovesti do **poremećaja na cerviksu** (grliću maternice). Stoga se preporučuje da se u svih bolesnica jednom godišnje provede probir, primjerice uzme bris cerviksa. Liječnik će Vam objasniti koje će Vam pretrage biti potrebne.

Bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA također imaju veći rizik od razvoja listerioze/ *meningitisa uzrokovanog listerijom*. Kako biste smanjili ovaj rizik, trebate izbjegavati uzimanje sirovog ili nedovoljno kuhanog mesa, mekanih sireva i nepasteriziranih mliječnih proizvoda barem mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA.

Ako živite u području u kojem je česta **tuberkuloza**, rizik da dobijete tuberkulozu za Vas može biti povećan. Vaš će liječnik organizirati probir na tuberkulozu.

Ako ste nositelj **infekcije hepatitisom B ili hepatitisom C** (oni utječu na jetru), potreban je poseban oprez prije nego što primete liječenje lijekom LEMTRADA, jer nije poznato može li liječenje dovesti do aktivacije hepatitisa koji bi zatim mogao oštetiti jetru.

- **Prethodno dijagnosticiran karcinom**

Ako vam je u prošlosti bio dijagnosticiran karcinom, molimo obavijestite svojeg liječnika o tome.

- **Cjepiva**

Nije poznato utječe li LEMTRADA na Vaš odgovor na cjepivo. Ako niste primili sva standardna obavezna cijepljenja, Vaš će liječnik razmotriti trebate li ih primiti prije liječenja lijekom LEMTRADA. Vaš će liječnik osobito razmotriti cijepljenje protiv vodenih kozica ako ih nikada niste preboljeli. Bilo koje cjepivo morat ćete primiti najmanje 6 tjedana prije početka ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA.

Ako ste nedavno primili lijek LEMTRADA, NE smijete primiti određene vrste cjepiva (**živa virusna cjepiva**).

Djeca i adolescenti

LEMTRADA nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, jer nije ispitivana u bolesnika s multiplom sklerozom mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i LEMTRADA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili planirate uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući sva cijepljenja ili biljne lijekove).

Osim lijeka LEMTRADA, postoje drugi lijekovi (uključujući one za multiplu sklerozu ili za liječenje drugih bolesti) koji mogu djelovati na imunološki sustav i samim time na Vašu sposobnost borbe protiv infekcija. Ako primjenjujete takav lijek, liječnik može zatražiti da prekinete s upotrebom tog lijeka prije početka liječenja lijekom LEMTRADA.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite kontracepcijske metode tijekom svakog ciklusa liječenja i 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja.

Ako zatrudnite nakon liječenja lijekom LEMTRADA i tijekom trudnoće dođe do poremećaja štitnjače, potreban je dodatan oprez. Poremećaji štitnjače mogu biti štetni za dijete (pogledajte dio 2. *Upozorenja i mjere opreza - autoimune bolesti*).

Dojenje

Nije poznato može li se LEMTRADA prenijeti na dijete putem majčina mlijeka, no takva mogućnost postoji. Preporučuje se prekinuti dojenje tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA i tijekom 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja. Međutim, majčino mlijeko može biti korisno (može zaštititi dijete od infekcija), stoga razgovarajte sa svojim liječnikom ako planirate dojit dijete. Oni će Vas savjetovati o tome što je ispravno za Vas i Vaše dijete.

Plodnost

LEMTRADA se u tijelu može nalaziti tijekom ciklusa liječenja i do 4 mjeseca nakon njega. Nije poznato hoće li LEMTRADA u tom razdoblju utjecati na plodnost. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o tome da pokušate zatrudnjeti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mnogi bolesnici doživjeli su nuspojave u vrijeme infuzije ili unutar 24 sata nakon infuzije lijeka LEMTRADA, a neke od tih nuspojava, primjerice omaglica, mogu upravljanje vozilima i strojevima učiniti nesigurnim. Ako do toga dođe, prekinite s tim aktivnostima dok se ne budete osjećali bolje.

LEMTRADA sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol **kalija** (39 mg) po infuziji, tj. to je zanemariva količina kalija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol **natrija** (23 mg) u jednoj infuziji, tj. to je zanemariva količina natrija.

3. Kako primjenjivati lijek LEMTRADA

Liječnik će Vam objasniti kako ćete primiti lijek LEMTRADA. U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku.

U prvom ciklusu liječenja primat ćete jednu infuziju na dan tijekom 5 dana (1. ciklus).

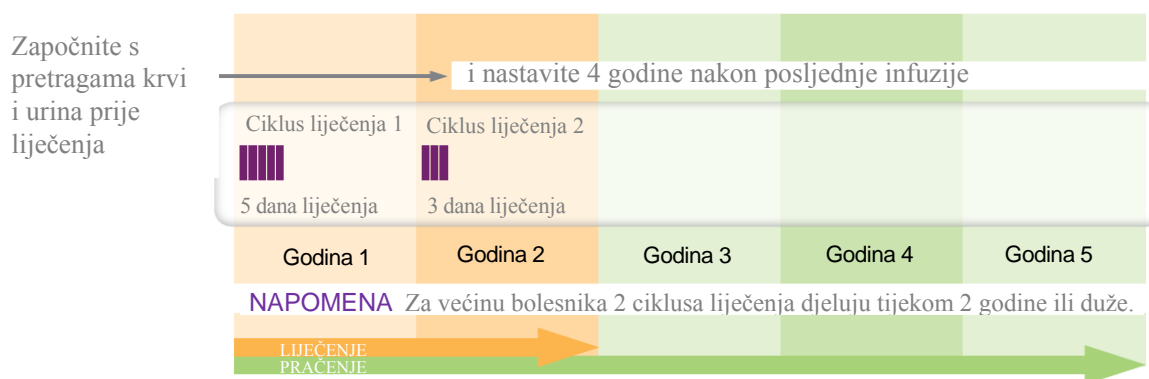
Godinu dana kasnije primat ćete jednu infuziju na dan tijekom 3 dana (2. ciklus).

Između ta dva ciklusa nećete biti liječeni lijekom LEMTRADA.

Maksimalna dnevna doza je jedna infuzija.

Lijek LEMTRADA primat ćete u obliku infuzije u venu. Svaka infuzija trajat će približno 4 sata. U većine bolesnika, 2 ciklusa liječenja smanjuju aktivnost multiple skleroze tijekom 2 godine. Praćenje zbog mogućih nuspojava i redovite pretrage moraju se provoditi još 4 godine nakon posljednje infuzije.

Da biste bolje razumjeli trajanje učinaka liječenja i duljinu potrebnog razdoblja praćenja, pogledajte dijagram u nastavku.



Praćenje nakon liječenja lijekom LEMTRADA

Nakon što primite lijek LEMTRADA, morat ćete obavljati redovite pretrage kako bi se sve moguće nuspojave mogle pravodobno dijagnosticirati i liječiti. Te se pretrage moraju provoditi tijekom 4 godine nakon posljednje infuzije, a opisane su u dijelu 4. - *najvažnije nuspojave*.

Ako primite više lijeka LEMTRADA nego što ste trebali

U bolesnika koji su slučajno primili previše lijeka LEMTRADA u jednoj infuziji javile su se ozbiljne reakcije, poput glavobolje, osipa, niskog krvnog tlaka ili ubrzanih otkucaja srca. Doze veće od preporučenih mogu prouzročiti ozbiljnije ili dugotrajnije reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.) ili jači utjecaj na imunološki sustav. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka LEMTRADA i liječenja tih simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, LEMTRADA može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najvažnije ozbiljne nuspojave su **autoimune bolesti** opisane u dijelu 2., koje obuhvaćaju sljedeće:

- **ITP (poremećaj krvarenja)** (manje često – može se javiti u manje od 1 na 100 osoba): može se manifestirati kao male, mjestimične crvene, ružičaste ili ljubičaste točkice na koži, lako stvaranje modrica; krvarenje iz posjekotine koje se teško zaustavlja; obilnije, dulje ili češće mjesečnice nego obično; krvarenje između mjesečnica; krvarenje iz desni ili nosa koje je novo ili treba dulje nego obično da se zaustavi; ili iskašljavanje krvi.

- **poremećaji bubrega** (rijetko – mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): može se manifestirati kao krv u mokraći (mokraća može biti crvena ili boje čaja), ili kao oticanje nogu ili stopala. Moguće je, također, oštećenje pluća, što će rezultirati iskašljavanjem krvi.

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma poremećaja krvarenja ili bubrega, odmah nazovite svog liječnika kako biste mu prijavili simptome. Ako Vaš liječnik nije dostupan, morate odmah zatražiti liječničku pomoć.

- **poremećaji štitnjače** (vrlo često – mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): može se manifestirati kao pojačano znojenje; neobjašnjivo smanjenje ili povećanje tjelesne težine; oticanje očiju; nervoza; ubrzani otkucaji srca; osjećaj hladnoće; pogoršanje umora; ili novonastali zatvor.
- **poremećaji crvenih i bijelih krvnih stanica** (rijetko – mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): dijagnosticiraju se na temelju krvnih pretraga

Sve te ozbiljne nuspojave mogu se pojaviti i više godina nakon što primite lijek LEMTRADA. **Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma, odmah nazovite svog liječnika kako biste mu ih prijavili.** Također ćete redovito morati obavljati pretrage krvi i mokraće kako bi se omogućilo **pravodobno liječenje** u slučaju pojave bilo kojega od navedenih stanja.

Sažetak pretraga koje ćete obavljati radi otkrivanja autoimunih bolesti:

Pretraga	Kada?	Koliko dugo?
Krvne pretrage (za dijagnosticiranje svih prethodno navedenih važnih ozbiljnih nuspojava)	Prije početka liječenja i svakog mjeseca nakon liječenja	Do 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA
Pretrage mokraće (dodatne pretrage za dijagnosticiranje poremećaja rada bubrega)	Prije početka liječenja i svakog mjeseca nakon liječenja	Do 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA

Nakon tog razdoblja, ako imate simptome ITP-a, poremećaja bubrega ili štitnjače, Vaš liječnik će provesti više pretraga. Morate nastaviti pratiti pojavu znakova i simptoma nuspojava nakon više od četiri godine, kao što je detaljno opisano u Vašem vodiču za bolesnika, te morate i dalje sa sobom nositi karticu za bolesnika.

Još jedna **nuspojava** je **povećan rizik od infekcija** (pogledajte u nastavku informacije o tome koliko često se u bolesnika javljaju infekcije). U većini su slučajeva blage, no mogu se razviti i **ozbiljne infekcije**.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od sljedećih znakova infekcije

- temperaturu i/ili zimicu
- otečene žlijezde

Da bi smanjio rizik od određenih infekcija, liječnik će možda razmotriti da Vas cijepi protiv vodenih kozica i/ili primijeni druga cjepiva za koja smatra da su Vam potrebna (pogledajte dio 2.: *Što morate znati prije nego počnete primati lijek LEMTRADA - cjepiva*). Liječnik Vam također može propisati lijek za herpes (pogledajte dio 2.: *Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA - infekcije*).

Najčešće nuspojave su **reakcije na infuziju** (pogledajte u nastavku informacije o tome koliko se često javljaju u bolesnika), koje se mogu pojaviti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje. U većini

su slučajeva one blage, no moguće su i neke ozbiljne reakcije. Povremeno je moguća pojava alergijskih reakcija.

Da bi pokušao ublažiti reakcije na infuziju, liječnik će Vam dati lijekove (kortikosteroide) prije svake od prve 3 infuzije u sklopu ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA. Za ograničavanje navedenih reakcija mogu se dati i drugi lijekovi, i to prije infuzije ili kada se pojave simptomi. Osim toga, bit ćete pod nadzorom tijekom infuzije i 2 sata po njezinu završetku. U slučaju ozbiljnih reakcija, infuzija se može usporiti ili čak prekinuti.

Više informacija o navedenim događajima molimo potražite u **Vodiču za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA**.

Nuspojave koje se mogu javiti su sljedeće:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- **Reakcije na infuziju**, koje se mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje: glavobolja, osip, vrućica, mučnina, koprivnjača, svrbež, crvenilo lica i vrata, umor
- **Infekcije**: infekcije dišnih puteva, kao što su prehlade i infekcije sinusa, upala mokraćnog mjehura
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica (limfocita).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- **Reakcije na infuziju**, koje se mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje: promjene u otkucajima srca, loša probava, zimica, nelagoda u prsištu, bol, omaglica, izmijenjen osjet okusa, tegobe sa spavanjem, otežano disanje ili nedostatak zraka, osip po tijelu, nizak krvni tlak
- **Infekcije**: kašalj, infekcija uha, bolest nalik gripi, bronhitis, upala pluća, mliječac u ustima ili gljivična infekcija u vagini, herpes zoster, vodene kozice, groznica (herpes) na usnama, otečene ili povećane žlijezde
- bol na mjestu infuzije, bol u leđima, vratu ili u rukama ili nogama, bol u mišićima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima, bolna usta ili grlo
- upala usta/desni/jezika
- općenita nelagoda, slabost, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, želučana gripa
- žgaravica
- nepravilnosti koje se mogu pronaći tijekom pretraga: krv ili bjelanjčevine u urinu, usporeni otkucaji srca, neredoviti ili nepravilni otkucaji srca, visok krvni tlak
- relaps multiple skleroze
- drhtanje, gubitak osjeta, osjećaj bockanja ili žarenja
- prekomjerno aktivna ili premalo aktivna štitnjača ili gušavost (oticanje štitnjače u vratu)
- oticanje ruku i/ili nogu
- tegobe s vidom
- osjećaj tjeskobe
- preobilna, dugotrajna ili neredovita mjesečnica
- akne, crvenilo kože, prekomjerno znojenje
- krvarenja iz nosa, modrice
- gubitak kose.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- **Infekcije**: genitalni herpes, infekcija oka, infekcija zuba
- problemi sa zgrušavanjem krvi, anemija
- atletsko stopalo
- poremećaj nalaza vaginalnog brisa
- depresija
- pojačani osjeti
- otežano gutanje
- štucanje

- smanjenje tjelesne težine
- zatvor
- krvarenje iz desni
- poremećaj nalaza jetrenih testova
- mjehurići.

Pokažite Karticu za bolesnika i ovu Uputu o lijeku svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju, a ne samo svom neurologu.

Ove informacije pronaći ćete i u Kartici za bolesnika te Vodiču za bolesnike koje Vam je dao liječnik.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek LEMTRADA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici bočice iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Zbog mogućeg rizika od mikrobiološkog onečišćenja, preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka do uporabe odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićen od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice u tekućini i/ili je tekućina u bočici promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LEMTRADA sadrži

Djelatna tvar je alemtuzumab.

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml.

Drugi sastojci su:

- natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)
- dinatrijev edetat dihidrat
- kalijev klorid (E508)
- kalijev dihidrogenfosfat (E340)
- polisorbat 80 (E433)
- natrijev klorid

- voda za injekcije

Kako LEMTRADA izgleda i sadržaj pakiranja

LEMTRADA je bistar, bezbojan do blijedožut koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat), koji se nalazi u staklenoj bočici s čepom.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Velika Britanija

Proizvođač

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Velika Britanija

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

France

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

Hrvatska

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

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

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

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

România

sanofi-aventis România S.R.L.
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-aventis Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

Kao pomoć u edukaciji bolesnika o mogućim nuspojavama i uputama o tome što treba napraviti u slučaju pojave određenih nuspojava, dostupni su sljedeći materijali za minimizaciju rizika:

- 1 Kartica s upozorenjima za bolesnika: Bolesnik je mora pokazati drugim zdravstvenim djelatnicima, kako bi znali da taj bolesnik prima lijek LEMTRADA
- 2 Vodič za bolesnika: Za dodatne informacije o autoimunim reakcijama i infekcijama te ostale informacije

Detalnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:**Informacije o minimizaciji rizika – autoimuna stanja**

- Iznimno je važno da bolesnik razumije svoju obvezu da provodi periodične pretrage (tijekom 4 godine nakon posljednje infuzije), čak i ako nema simptoma i ako mu je multipla skleroza pod kontrolom.
- Zajedno s bolesnikom morate isplanirati i provoditi periodične kontrole.
- Ako se toga ne pridržavaju, bolesnicima je možda potrebno dodatno savjetovanje, kako bi se naglasili rizici propuštanja zakazanih kontrolnih pretraga.

- Morate kontrolirati nalaze njihovih pretraga i pažljivo pratiti moguću pojavu simptoma nuspojava.
- Zajedno s bolesnikom pregledajte Vodič za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA i Uputu o lijeku. Podsjetite bolesnika da pripazi na pojavu simptoma povezanih s autoimunim stanjima i da potraži liječničku pomoć u slučaju bilo kakvih pitanja.

Dostupni su i edukacijski materijali za zdravstvene djelatnike:

- Vodič o lijeku LEMTRADA za zdravstvene djelatnike
- Modul za obuku o lijeku LEMTRADA
- Kontrolni popis za liječnika koji propisuje lijek LEMTRADA

Za više informacija pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na prethodno navedenoj web stranici Europske Agencije za lijekove).

Informacije o pripremi za primjenu lijeka LEMTRADA i praćenje bolesnika

- Bolesnici moraju primiti premedikaciju kortikosteroidima neposredno prije primjene infuzije lijeka LEMTRADA tijekom prvih 3 dana svakog ciklusa liječenja. Može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima prije primjene lijeka LEMTRADA.
- Svi bolesnici moraju tijekom liječenja i 1 mjesec nakon njega uzimati peroralni lijek protiv herpesa. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.
- Treba provesti sve početne pretrage i probire, kako je opisano u dijelu 4. Sažetka opisa svojstava lijeka.
- Bočicu prije primjene treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte primijeniti koncentrat ako sadrži čestice ili ako je promijenio boju. **NE TRESTI BOČICE PRIJE UPORABE.**
- Primjenom aseptičke tehnike izvucite 1,2 ml lijeka LEMTRADA iz bočice i ubrizgajte ga u 100 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za infuziju (5%). Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu. Lijek ne sadrži konzervanse i stoga je neophodan oprez kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.
- Primijenite LEMTRADA otopinu za infuziju intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 4 sata.
- Drugi lijekovi ne smiju se miješati s LEMTRADA otopinom za infuziju niti istodobno primjenjivati istom intravenskom linijom.
- Zbog mogućeg rizika od mikrobiološkog onečišćenja, preporučuje se da lijek upotrijebite odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka do uporabe odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićen od svjetlosti.
- Treba se pridržavati postupaka za pravilno rukovanje i zbrinjavanje. Sve izljeve ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.
- Nakon svake infuzije bolesnika treba promatrati tijekom 2 sata zbog moguće pojave reakcija na infuziju. Po potrebi se može uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje - vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka. Nastavite provoditi mjesečne pretrage za autoimune bolesti još 4 godine

nakon posljednje infuzije. Za daljnje informacije pročitajte Vodič o lijeku LEMTRADA za zdravstvene djelatnike ili pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka dostupan na prethodno navedenoj web stranici Europske agencije za lijekove.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za alemtuzumab, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Listerioza/ meningitis uzrokovan listerijom

Lijekovi koji imaju modulirajući učinak na imunološki sustav, kao Lemtrada, mogu biti povezani s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija. Prijavljeno je ukupno 5 izvješća slučajeva i svi potječu iz Europske unije. Jedan je bolesnik s MS-om, koji je bio uključen u kliničko ispitivanje CAMMS223 i liječen alemtuzumabom, razvio meningitis uzrokovan listerijom, a ostala četiri slučaja spontano su prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet i uključivala su ili sistemsku listeriozu ili meningitis uzrokovan bakterijom *Listeria monocytogenes*.

Bradikardija kao nuspojava povezana s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima prijavljen je sedamdeset i jedan slučaj (u 55 bolesnika) bradikardije (od kojih su dva ocijenjena kao ozbiljna, a ostali kao ne-ozbiljni). U navedenim kliničkim ispitivanjima bilo je ukupno 1505 bolesnika liječenih alemtuzumabom.. Dodatno, trideset i devet slučajeva bradikardije (od kojih je osam ocijenjeno kao ozbiljni, a ostali kao ne-ozbiljni) prijavljeni su u izvješćima nakon stavljanja lijeka alemtuzumab u promet od 1. svibnja 2015. Svaki od deset ozbiljnih slučajeva koji su uključivali bradikardiju pojavili su se kod reakcija povezanih s infuzijom.

Stoga je, s obzirom na podatke predstavljene u pregledanom PSUR-u, PRAC smatrao da su izmjene informacija o lijekovima koji sadrže alemtuzumab opravdane. Ažurirani su dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka i odgovarajući dijelovi upute o lijeku.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za alemtuzumab, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) alemtuzumab nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.