

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

LEMTRADA 12 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes injekciós üveg 12 mg alemtuzumabot tartalmaz 1,2 ml (10 mg/ml) koncentrátumban.

Az alemtuzumab egy monoklonális antitest, amelyet tápközegben tenyésztett emlőssejt (kínai hörcsög petefészkek) szuszpenziós tenyészetben termelnek rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó, színtelen vagy enyhén sárgás koncentrátum, 7,0–7,4 közötti pH-értékkel

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A LEMTRADA relapszáló-remittáló aktív sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek számára javallott, az aktív betegséget klinikai és képalkotó jellemzők alapján (lásd 4.4 és 5.1 pontok) határozzák meg.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A LEMTRADA-kezelést az SM-betegek kezelésében jártas neurológusnak kell kezdeményeznie és felügyelnie. Szakorvosoknak és megfelelő berendezéseknek rendelkezésre kell állniuk a leggyakoribb mellékhatások – különösen az autoimmun betegségek és a fertőzések – időben történő diagnosztizálása és kezelése céljából.

Biztosítani kell az esetleges túlérzékenységi és/vagy anaphylaxiás reakciók kezeléséhez szükséges személyi és tárgyi feltételeket.

A LEMTRADA-val kezelt betegek számára át kell adni a betegkártyát és a betegeknek szóló útmutatót, továbbá tájékoztatni kell őket a LEMTRADA kockázatairól (lásd még a betegtájékoztatót).

Adagolás

A LEMTRADA ajánlott adagja 12 mg/nap, intravénás infúzióban beadva, 2 kezdeti kezelési cikluson keresztül, és legfeljebb még 2 további kezelési ciklusban, amennyiben szükséges.

Két ciklussal indított kezdeti kezelés

- Első kezelési ciklus: 12 mg/nap 5 egymást követő napon (teljes dózis: 60 mg)
- Második kezelési ciklus: 12 mg/nap 3 egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg), amit 12 hónappal az első kezelési ciklus után adnak be.

Legfeljebb két további kezelési ciklus, szükség szerint, megfontolható (lásd 5.1 pont):

- Harmadik vagy negyedik kezelési ciklus: 12 mg/nap 3 egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg), amit legalább 12 hónappal az előző kezelési ciklus után adnak be az SM-betegségben szenvedő betegeknek a betegség klinikailag vagy egyéb képalkotó eljárással meghatározott aktivitása alapján (lásd 5.1 pont).

A valamilyen oknál fogva kimaradt adagokat nem szabad az ütemezett adagokkal azonos napon pótolni.

Betegek követése

A terápia 2 kezelési ciklussal indított kezdeti kezeléssel javasolt, legfeljebb még 2 további kezelési cikluson át, amennyiben szükséges (lásd az adagolást), amihez a betegek biztonsági kontrollvizsgálata társul az első kezelési ciklus elejétől kezdve a második kezelési ciklus utolsó infúziójának beadásától számított 48 hónapig (lásd 4.4 pont). Amennyiben egy további harmadik vagy negyedik kezelési ciklust alkalmaznak, a biztonságossági utánkövetést az utolsó infúzió beadásától számított 48 hónapig kell folytatni (lásd 4.4 pont).

Előzetes kezelés

Javasolt, hogy minden kezelési ciklus első 3 napján a betegek kortikoszteroidot kapjanak közvetlenül a LEMTRADA beadása előtt. Klinikai vizsgálatok során a betegeket 1000 mg metilprednizolonnal kezelték előzetesen minden egyes LEMTRADA-kezelési ciklus első 3 napján.

Fontolóra kell venni a LEMTRADA beadása előtti előzetes antihisztamin- és/vagy antipiretikum-kezelést is.

Minden egyes beteg esetében herpesz fertőzés elleni orális profilaxist kell alkalmazni, mégpedig minden kezelési ciklus első napján megkezdve a LEMTRADA-kezelés után még legalább 1 hónapig (lásd még a „Fertőzések” című részt a 4.4 pontban). Klinikai vizsgálatok során a betegek naponta kétszer 200 mg aciklovirt, ill. ezzel egyenértékű profilaxist kaptak.

Idősek

A klinikai vizsgálatokban nem vett részt egyetlen 61 év feletti beteg sem. Így nem állapították meg, hogy ők a fiatal betegektől eltérően reagálnak-e a kezelésre.

Vese- vagy májkárosodás

A LEMTRADA-t nem vizsgálták vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A LEMTRADA biztonságosságát és hatásosságát SM-ben szenvedő 0-18 éves gyermekek esetében még nem igazolták. Az alemtuzumabnak 0–10 éves korú gyermekeknél sclerosis multiplex javallata esetén nincs releváns alkalmazása. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A LEMTRADA az infundálás előtt hígítandó. A hígított oldatot intravénás infúzióban, kb. 4 óra alatt kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Humán immunhiány vírus (HIV) fertőzés.

Súlyos aktív fertőzésben szenvedő betegek, a fertőzés megszűnéséig.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A LEMTRADA nem javasolt inaktív betegségben szenvedő illetve olyan betegek esetén, akik az adott terápia mellett stabil állapotban vannak.

A LEMTRADA-val kezelt betegek számára át kell adni a Betegtájékoztatót, a betegkártyát és a betegeknek szóló útmutatót. A kezelés előtt a betegeket tájékoztatni kell a lehetséges kockázatokról és előnyökről, valamint a kezelés megkezdésétől a második LEMTRADA-kezelési ciklus utolsó infúziója utáni, 48 hónapig tartó, kötelező követés szükségességéről. Amennyiben további kezelési ciklust alkalmaznak, az utolsó infúzió beadásától számított 48 hónapig biztonságossági követést kell folytatni.

Autoimmunitás

A kezelés autoantitestek kialakulásához vezethet, és növelheti az autoimmun-mediált betegségek kockázatát, melyek többek között a következők lehetnek: thrombocytopeniás purpura (ITP), pajzsmirigybetegségek, illetve ritkán nephropathiák (pl. glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegség). Habár a rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a már fennálló autoimmun-állapotok romlanának az LEMTRADA-kezelés hatására, körültekintés szükséges a már fennálló, az SM-től eltérő autoimmun-állapotokban szenvedő betegek esetében.

Immunmediált thrombocytopeniás purpura (ITP)

Az SM betegekkel végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban 12 (1%), kezelésben részesülő betegnél figyeltek meg súlyos ITP-eseményeket (ami éves rátában számolva 4,7 esemény/1000 betegévnél felel meg). További 12 súlyos ITP esetet figyeltek meg egy 6,1 éves medián utánkövetés (maximum 12 év) alatt (a kumulatív éves ráta 2,8 esemény/1000 betegév). A havonta előírt vérvizsgálat bevezetése előtt, egy betegnél alakult ki olyan ITP, amely észrevétlen maradt, és a beteg intracerebrális haemorrhagia következtében meghalt. Az esetek 79,5%-ában az ITP az első expozíció után 4 éven belül jelent meg. Egyes esetekben azonban az ITP évekkel később alakult ki. Az ITP tünetei közé tartozhatnak (de nem kizárólagosan) a következők: indokolatlan véraláfutás, petechiák, spontán mucocutan vérzés (pl. epistaxis, haemoptoe), a normálisnál erősebb vagy rendszertelen menstruációs vérzés. A haemoptysis anti-GBM betegségre (lásd alább) is utalhat, ezért megfelelő differenciáldiagnózis szükséges. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljen az esetleg megjelenő tünetekre, és ha kétsége merül fel, kérjen azonnali orvosi segítséget.

Differenciált vérképpel kiegészített teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta, az utolsó infúzió után még 48 hónapig. Ezen időszak letelte után további vizsgálatokat az ITP-re utaló leletek alapján kell végezni. Ha felmerül az ITP gyanúja, azonnal teljes vérképvizsgálatot kell végezni.

Ha beigazolódnak az ITP gyanúja, azonnal meg kell kezdeni a megfelelő orvosi intézkedéseket, és a beteget haladéktalanul szakorvoshoz kell irányítani. SM-betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt mutatják, hogy ha pontosan követik a havonta előírt vérvizsgálatot, valamint részletesen megismertetik a beteget az ITP okozta panaszokkal és tünetekkel, akkor lehetővé válik az ITP korai felismerése és kezelése, ami a legtöbb esetben azt eredményezte, hogy az ITP reagált az elsővonalbeli kezelésre.

Nem ismert, hogy az ITP megjelenése után egy újabb LEMTRADA-kezelés mekkora kockázatot jelent.

Nephropathiák

SM-betegek klinikai vizsgálataiban egy 6,1 éves median utánkövetés (maximum 12 év) alatt, 6 betegnél (0,4%) figyeltek meg nephropathiákat, beleértve a glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegséget; ezek általában a LEMTRADA utolsó beadásától számított 39 hónapon belül jelentkeztek. Klinikai vizsgálatok során 2 esetben fordult elő anti-GBM betegség. Mindkét eset súlyos volt, klinikai és laboratóriumi monitorizálással korán észlelték őket, és a kezelés pozitív kimenetelt eredményezett.

A nephropathia klinikai manifesztációi lehetnek többek között: szérum kreatininszintjének emelkedése, haematuria és/vagy proteinuria. Habár a klinikai vizsgálatok során nem észleltek ilyet, haemoptoeként jelentkező alveolaris haemorrhagia is előfordulhat anti-GBM betegséggel. A haemoptoe ITP-re (lásd alább)

is utalhat, ezért megfelelő differenciáldiagnózis szükséges. A beteget figyelmeztetni kell arra, hogy figyelje az esetleg megjelenő tüneteket, és ha kétsége merül fel, kérjen azonnali orvosi segítséget. Ha nem kezelik elég gyorsan, az anti-GBM betegség akár dialízist és/vagy transzplantációt igénylő vesekárosodáshoz is vezethet, és a kezelés elmaradása esetén életveszélyes is lehet.

Meg kell határozni a szérum kreatininszintet a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta, az utolsó infúzió után még 48 hónapig. Mikroszkópos vizeletvizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta, az utolsó infúzió után még 48 hónapig. Ha a szérum kreatininszintje a kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős mértékben megváltozik, illetve ha ismeretlen eredetű haematuriát és/vagy proteinuriát észlelnek, akkor további vizsgálatok szükségesek a nephropathiák irányában, beleértve az erre specializálódott szakorvoshoz való haladéktalan átirányítást is. A nephropathiák korai észlelése és kezelése csökkentheti a káros következmények kockázatát. Ezen időszak letelte után további vizsgálatokat a nephropathiákra utaló leletek alapján kell végezni.

Nem ismert, hogy a nephropathiák megjelenése után egy újabb LEMTRADA-kezelés mekkora kockázatot jelent.

Pajzsmirigybetegek

Pajzsmirigy endokrin betegségeket, köztük autoimmun pajzsmirigy-betegségeket figyeltek meg a LEMTRADA 12 mg-os kezelésben részesülő betegek 36,8%-ánál SM-betegek körében végzett, az első LEMTRADA-expozíciótól számított 6,1 éves medián utánkövetéses (maximum 12 év) klinikai vizsgálat során. A pajzsmiriggyel kapcsolatos események incidenciája mind a LEMTRADA-, mind az interferon béta-1a (IFNB-1a) csoportban magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében már szerepelt pajzsmirigybetegség. A már fennálló pajzsmirigybetegségben szenvedő betegek akkor kaphatnak LEMTRADA-t, ha a várható előnyök meghaladják a várható kockázatokat. A megfigyelt autoimmun pajzsmirigybetegségek között hyperthyreosis és hypothyreosis fordult elő. A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt. A betegek 4,4%-ánál történt súlyos endokrin esemény; a következő betegségek fordultak elő 1-nél több esetben: Basedow-kór (más néven Graves-kór), hyperthyreosis és hypothyreosis, autoimmun thyreoiditis és struma. A pajzsmiriggyel kapcsolatos legtöbb eseményt konzervatív terápiával sikerült kezelni, de néhány beteg esetében műtéti beavatkozásra volt szükség. Klinikai vizsgálatok során a pajzsmiriggyel kapcsolatos eseményeket produkáló betegek számára engedélyezték az újbóli LEMTRADA-kezelést. Habár korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, az újbóli kezelésben részesülő betegeknél általában nem észlelték a pajzsmirigy-rendellenességek súlyosságának fokozódását. A további LEMTRADA-kezelést mindig az adott beteg klinikai állapota alapján, az egyedi eset értékelésével kell mérlegelni.

Pajzsmirigyfunkciós vizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve 3 havonta, az utolsó infúzió után még 48 hónapig. Ezen időszak letelte után további vizsgálatokat a pajzsmirigy működési zavarára utaló leletek alapján kell végezni.

A pajzsmirigybetegségek különleges kockázatokkal járnak terhes nők esetében (lásd a 4.6 pontot).

Klinikai vizsgálatokban, a kiinduláskor anti-TPO antitest pozitív betegek 74%-ánál alakult ki pajzsmiriggyel kapcsolatos esemény, a kiinduláskor negatív anti-TPO státuszú betegek 38%-ához képest. A kezelés után pajzsmiriggyel kapcsolatos eseményt produkáló betegek túlnyomó többsége (kb. 80%-a) a vizsgálat megkezdésekor anti-TPO antitest negatív volt. Ebből következően a kezelés előtt anti-TPO antitest-státusztól függetlenül a betegeknél kialakulhat pajzsmiriggyel kapcsolatos mellékhatás, és ezért minden vizsgálatot rendszeresen el kell végezni a fent leírtak szerint.

Cytopeniák

SM-betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során ritkán beszámoltak gyanított autoimmun cytopeniákról, pl. neutropeniáról, haemolyticus anaemiáról és pancytopeniáról. Az esetleges cytopeniák monitorizálásához a teljes vérképvizsgálatok eredményét fel kell használni, amelyek fentebb, az ITP-ről szóló szakaszban olvashatók. Ha beigazolódik valamilyen cytopenia, azonnal meg kell kezdeni a megfelelő ellenintézkedéseket, és a beteget erre specializálódott szakorvoshoz kell átirányítani.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók

Klinikai vizsgálatokban infúzióval kapcsolatos reakciónak minősítették azokat a nemkívánatos eseményeket, amelyek a LEMTRADA-infúzió beadása közben, ill. azt követően 24 órán belül jelentkeztek. Ezek többségét az infúzió közbeni citokin-felszabadulás okozhatta. SM-betegek körében végzett, klinikai vizsgálatokban a LEMTRADA-val kezelt betegek többsége enyhe vagy közepes reakciót észlelt a LEMTRADA 12 mg infúzió beadása közben, ill. azt követően 24 órán belül. Az infúzióval kapcsolatos reakciók incidenciája nagyobb volt az első kezelési ciklusban, mint az azt követő ciklusokban. Az összes rendelkezésre álló utánkövetésben, beleértve azokat a betegeket is, akik további kezelési ciklusokat kaptak, a leggyakoribb infúzióval kapcsolatos reakciók közé a következők tartoztak: fejfájás, kiütés, pyrexia, nausea, urticaria, pruritus, insomnia, hidegrázás, kipirulás, kimerültség, dyspnoe, ízérzékelés zavara, mellkasi panasz, generalizált kiütés, tachycardia, bradycardia, dyspepsia, szédülés, fájdalom. A betegek 3%-ánál történt súlyos reakció, közte fejfájás, pyrexia, urticaria, tachycardia, pitvarfibrillatio, nausea, mellkasi panasz és hypotensio esetei. Az anaphylaxia klinikai manifesztációi hasonlóan tűnhetnek az infúzióval kapcsolatos reakciók klinikai manifesztációihoz, de rendszerint súlyosabbak, akár életveszélyesek is lehetnek. Az infúzióval kapcsolatos reakcióktól eltérően anaphylaxiának tulajdonított reakciókat ritkán jelentettek.

Javasolt, hogy a betegek kapjanak premedikációt, mert ezzel enyhíthető az infúzióval kapcsolatos reakciók hatása (lásd 4.2 pont).

Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legtöbb beteg legalább egy LEMTRADA-infúzió előtt kapott antihisztamint és/vagy antipiretikumot. Az előzetes kezelés ellenére kialakulhatnak infúzióval kapcsolatos reakciók. A LEMTRADA-infúzió beadása közben és azt követően 2 órán keresztül obszerválni kell, hogy nem alakul-e ki infúzióval kapcsolatos reakció. Infúzióval kapcsolatos reakció megjelenése esetén szükség szerint megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni. Ha a beteg rosszul tolerálja az infúziót, akkor a beadás időtartama meghosszabbítható. Ha súlyos reakciók fordulnak elő, meg kell fontolni az intravénás infúzió azonnali leállítását. A klinikai vizsgálatok során csak nagyon ritkán fordult elő anaphylaxia, illetve olyan súlyos reakció, amely a kezelés leállítását tette szükségessé.

Az orvosoknak ismerniük kell a beteg cardialis anamnéziséét, mert az infúzióval kapcsolatos reakciók között cardialis tünetek is előfordulhatnak (pl. tachycardia).

Biztosítani kell az esetleges anaphylaxia, illetve súlyos reakciók kezeléséhez szükséges személyi és tárgyi feltételeket.

Fertőzések

SM-betegekkel végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a LEMTRADA 12 mg kezelésben részesülő betegek 71%-ánál lépett fel fertőzés, míg a subcutan interferon béta-1a [IFNB-1a](hetente 3-szor 44 mikrogramm) kezelést kapó betegek 53%-ánál figyeltek meg fertőzést 2 éves időtartamon belül. A fertőzések többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. A következő fertőzések voltak azok, amelyek gyakrabban fordultak elő a LEMTRADA-csoportban, mint az IFNB-1a-csoportban: nasopharyngitis, húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzés, sinusitis, oralis herpes, influenza és bronchitis. SM-betegek körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a LEMTRADA-kezelésben részesülő betegek 2,7%-ánál, míg az IFNB-1a-kezelést kapó betegek 1%-ánál figyeltek meg súlyos fertőzést. A LEMTRADA-csoportban a súlyos fertőzések közé a következők tartoztak: appendicitis, gastroenteritis, pneumonia, herpes zoster és fogfertőzés. A fertőzések általában típusos ideig tartottak, és konzervatív gyógyszeres terápiát követően rendeződtek.

A fertőzések kumulatív éves rátája 0,99 volt, egy, az első LEMTRADA-expozíciótól számított 6,1 éves median (maximum 12 éves) követés alatt, a kontrollált klinikai vizsgálatok 1,27-es rátájához képest.

Klinikai vizsgálatok során az IFNB-1a-kezelést kapó betegekhez képest (0%) a LEMTRADA 12 mg kezelésben részesülő betegek körében gyakrabban (0,4%) lépett fel súlyos varicella zoster fertőzés (beleértve a primer varicella fertőzést és a varicella zoster reaktiválódását). A LEMTRADA 12 mg kezelésben részesülő betegek 2%-ánál cervicalis human papilloma vírus (HPV) fertőzésről is beszámoltak, beleértve a cervix dysplasiát is. Nőbetegek esetében javasolt évente HPV-szűrést végezni.

Kontrollált klinikai vizsgálatok során tuberculosisról is beszámoltak LEMTRADA, ill. IFNB-1a kezelésben részesülő betegeknél. A LEMTRADA-kezelésben részesülő betegek 0,3%-ánál figyeltek meg aktív és latens tuberculosis, főként endemiás területeken. A kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni, hogy nem áll-e fenn aktív vagy inaktív (latens) tuberculosis fertőzés. A szűrést a helyi irányelvek szerint kell végezni.

LEMTRADA-infúzió után egy hónapon belül jelentkező listeriosis/*Listeria meningitis* eseteiről számoltak be LEMTRADA-kezelésben részesülő betegeknél. A fertőzés kockázatának a csökkentése érdekében a LEMTRADA-kezelésben részesülő betegeknek a LEMTRADA-infúzió beadása előtt két héttel, az infúzió alatt, valamint az infúzió beadása után legalább egy hónapig kerülniük kell a nyers vagy nem kellően hőkezelt húsok, valamint lágy sajtok és nem pasztörözött tejtermékek fogyasztását.

SM-betegek körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során a LEMTRADA-kezelésben részesülő betegek esetében gyakrabban (12%) lépett fel superficialis fungális fertőzés, főként orális és vaginális candidiasis, mint az IFNB-1a-kezelést kapó betegeknél (3%).

Pneumonitisről számoltak be olyan betegeknél, akik LEMTRADA-infúziót kaptak. A legtöbb eset a LEMTRADA-kezelés után egy hónapon belül fordult elő. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy jelentsék a pneumonitis tüneteit, amelyek közé tartozhat a légszomj, a köhögés, a sípoló légzés, a mellkasi fájdalom vagy szorító érzés, és a hemoptysis.

Súlyos aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzés megszűnéséig el kell halasztani a LEMTRADA-kezelés megkezdését. A LEMTRADA-t kapó betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a fertőzésre utaló tüneteket jelentsék egy orvosnak.

Minden egyes beteg esetében herpes fertőzés elleni orális profilaxist kell alkalmazni, mégpedig minden LEMTRADA-kezelési ciklus első napján megkezdve, a kezelési ciklus után még legalább 1 hónapig. Klinikai vizsgálatok során a betegek naponta kétszer 200 mg aciklovirt, ill. ezzel egyenértékű profilaxist kaptak.

Az SM kezelése céljából alkalmazott LEMTRADA-t nem adták együtt antineoplasztikus, ill. immunsuppressív kezelésekkel, illetve ilyeneket követően. Mint minden más immunmoduláns terápia esetében, a beteg immunrendszerére kifejtett kombinált hatást számításba kell venni a LEMTRADA-kezelés mérlegelésekor. A LEMTRADA ilyen terápiák bármelyikével való egyidejű alkalmazása növelheti az immunsuppressio kockázatát.

Nem áll rendelkezésre adat arról, hogy a LEMTRADA összefüggésbe hozható-e a hepatitis B vírus (HBV) vagy a hepatitis C vírus (HCV) reaktiválódásával, mivel az aktív vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegeket nem vonták be klinikai vizsgálatokba. A LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni a HBV és/vagy HCV fertőzés tekintetében nagy kockázatú betegek szűrését, és óvatosan kell eljárni, ha LEMTRADA-kezelést írnak fel ismerten HBV és/vagy HCV vírushordozó betegek számára, mert ezek a betegek – fennálló állapotuk következtében – a vírus lehetséges reaktiválódása esetén irreverzibilis májkárosodás kockázatának vannak kitéve.

Malignitás

Mint bármely más immunmoduláns terápia esetében, a LEMTRADA-kezelést is csak körültekintéssel szabad megkezdeni olyan betegnél, akinél malignitás áll fenn, illetve van folyamatban. Jelenleg nem ismert, hogy a LEMTRADA a pajzsmiriggyel kapcsolatos malignitás szempontjából magasabb kockázatot hordoz-e, mivel már önmagában a pajzsmirigy-autoimmunitás a pajzsmirigy-malignitás kockázati tényezője lehet.

Fogamzásgátlás

Egerek esetében a vemhesség alatt és az ellést követően megfigyelték, hogy a LEMTRADA átjut a placentán, és farmakológiai aktivitást mutathat. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony

fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a LEMTRADA-kezelési ciklus alatt és utána is még legalább 4 hónapig (lásd a 4.6 pontot).

Vakcinák

Javasolt, hogy a beteg a LEMTRADA-kezelés előtt legalább 6 héttel hiánytalanul megkapja a helyi irányelvek szerint szükséges immunizálást. Nem vizsgálták, hogy LEMTRADA-kezelés után a szervezet képes-e bármilyen vakcinára immunválaszt adni.

SM-betegek körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálatok során nem került sor arra, hogy előírásoknak megfelelő módon megvizsgálják a LEMTRADA-kezelési ciklus utáni, élő vírust tartalmazó vakcinával történő immunizálás biztonságosságát, ezért SM-betegeknél nem szabad ilyen oltást adni, ha nemrégiben részesültek LEMTRADA-kezelési ciklusban.

Varicella zoster vírus antitest tesztelés/vakcináció

Mint minden immunmoduláns gyógyszer, így a LEMTRADA-kezelési ciklus megkezdése előtt is meg kell vizsgálni, hogy azon betegek szervezetében, akiknek a kórtörténetében nem szerepel bárányhimlő, és nincsenek is beoltva varicella zoster vírus (VZV) ellen, jelen vannak-e VZV elleni antitestek.

Antitest-negatív betegek esetében a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni a VZV-vakcinációt. A VZV-vakcináció teljes hatásának kifejlődése érdekében a LEMTRADA-kezelést a vakcináció után 6 héttel el kell halasztani.

A betegek monitorizálására szolgáló javasolt laboratóriumi vizsgálatok

Bizonyos autoimmun betegségek jeleinek korai észlelése érdekében az utolsó LEMTRADA-kezelési ciklus után 48 hónapig rendszeres időközönként laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni:

- Teljes vérkép differenciált vérképpel (a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta)
- Szérum kreatininszintek (a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta)
- Mikroszkópos vizeletvizsgálat (a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta)
- Pajzsmirigyfunkció-vizsgálat, pl. pajzsmirigy-stimuláló hormonszint (a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve 3 havonta)

Ezen időszak letelte után nephropathiára vagy a pajzsmirigy működési zavarára utaló bármilyen lelet esetén további vizsgálatokat kell végezni.

Információk, amelyek a LEMTRADA forgalomba hozatala előtt születtek az alemtuzumab használatáról, a cég által szponzorált vizsgálatok körén kívül

A LEMTRADA törzskönyvezése előtt a következő mellékhatásokat azonosították, miközben az alemtuzumabot B-sejtes krónikus lymphocytás leukaemia (B-CLL), valamint egyéb betegségek kezelésére alkalmazták. Ezen alkalmazások általában magasabb és gyakoribb dózist (pl. 30 mg) tartalmaztak, mint ami az SM kezelésére javasolt dózis. Mivel ezeket a reakciókat bizonytalan méretű populációból, önkéntesen jelentették, nem mindig lehet megbízható becslést adni a gyakoriságukra vonatkozóan, illetve oksági viszonyt feltárni az alemtuzumab-expozícióval.

Autoimmun betegség

Alemtuzumabbal kezelt betegek esetében jelentett autoimmun események közé tartoztak a következők: neutropenia, haemolyticus anaemia (melyek között volt egy fatális kimenetel), szerzett haemophilia, anti-GBM betegség, valamint pajzsmirigybetegség. A következő súlyos, néhány esetben fatális autoimmun megbetegedéseket jelentették alemtuzumabbal kezelt, SM-ben nem szenvedő betegek esetében: autoimmun haemolyticus anaemia, autoimmun thrombocytopenia, aplasticus anaemia, Guillain-Barré szindróma, valamint krónikus gyulladással demyelinisatiós polyradiculoneuropathia. Egy alemtuzumabbal kezelt onkológiai betegnél pozitív Coombs-tesztről érkezett jelentés. Egy alemtuzumabbal kezelt onkológiai betegnél fatális kimenetelű, transzfúzióval összefüggő graft versus host betegségről számoltak be.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók

SM-ben nem szenvedő betegek esetében, akiket az SM kezeléséhez használt adaghoz képest magasabb és gyakoribb alemtuzumab-dózissal kezeltek, súlyos, néhány esetben fatális infúzióval kapcsolatos reakciókat figyeltek meg, köztük a következőket: bronchospasmus, hypoxia, syncope, pulmonalis infiltrációk, akut respiratorikus distresszindróma, légzésleállás, myocardialis infarctus, arrythmiák, akut szívelégtelenség, szív megállás. Súlyos anaphylaxiáról és egyéb túlérzékenységi reakciókról, köztük anaphylaxiás shockról és angioödémáról is beszámoltak.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

SM-ben nem szenvedő betegek esetében, akiket az SM kezeléséhez használt adaghoz képest magasabb és gyakoribb alemtuzumab-dózissal kezeltek, súlyos, néhány esetben fatális kimenetelű virális, bakteriális, protozoon és fungális fertőzésekről számoltak be, melyek között latens fertőzések reaktiválódása is szerepelt. Progresszív multifokális leukoencephalopathiáról (PML) számoltak be B-CLL-ben szenvedő, alemtuzumab-kezelésben részesülő vagy nem részesülő betegeknél. A B-CLL-ben szenvedő, alemtuzumabbal kezelt betegek körében a PML gyakorisága nem magasabb, mint a háttérgyakoriság.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

SM-ben nem szenvedő betegek esetében súlyos vérzési reakciókról számoltak be.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Pangásos szívelégtelenségről, cardiomyopathiáról és csökkent ejekciós frakcióról számoltak be alemtuzumabbal kezelt olyan, SM-ben nem szenvedő betegek esetében, akiket korábban potenciálisan cardiotoxikus szerekkel kezeltek.

Epstein-Barr vírussal összefüggő lymphoproliferatív betegség

A cég által szponzorált vizsgálatokon kívül Epstein-Barr vírussal összefüggő lymphoproliferatív betegséget figyeltek meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A LEMTRADA-val az SM-betegek számára javasolt dózis használatával nem végeztek előírások szerint végrehajtott gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. SM-betegek körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálatban béta-interferonnal és glatiramer-acetáttal kezelt betegeknél a kezelést 28 nappal a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt abba kellett hagyni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Az egyes kezelési ciklusok után kb. 30 napon belül a szérumkoncentráció alacsony volt vagy nem volt kimutatható. Ezért a fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a LEMTRADA-kezelési ciklus alatt és utána is még legalább 4 hónapig.

Terhesség

A LEMTRADA terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A LEMTRADA terhesség alatt csak akkor adható, ha az alkalmazás várható előnyei nagyobbak a magzatot fenyegető potenciális kockázatoknál.

Ismert, hogy a humán IgG átjut a placentán. Az alemtuzumab is átjuthat a placentán, és ezáltal potenciális kockázatot jelenthet a magzat számára. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a terhes nőnek beadott alemtuzumab okozhat-e magzati károsodást, illetve hatással van-e a reprodukív képességre.

A pajzsmirigybetegségek (lásd a 4.4 pontot: *Pajzsmirigybetegségek*) különleges kockázatokkal jelentenek a terhes nők esetében. Ha a terhesség alatt nem kezelik a hypothyreosist, megnő az abortusz és a magzati károsodások – pl. mentális retardatio és törpenövés – kockázata. Graves-kórban szenvedő terhes nők

esetében az anyai TSH-receptor antitestek átjuthatnak a fejlődő magzatba, és tranziens neonatalis Graves-kórt okozhatnak.

Szoptatás

Egérkísérletek során, szoptató egereknél alemtuzumabot mutattak ki a tejben és az utódban.

Nem ismert, hogy az alemtuzumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a szoptatást fel kell függeszteni minden egyes LEMTRADA-kezelési ciklus alatt és az adott ciklus utolsó infúziója után még 4 hónapig. Ugyanakkor az anyatejen keresztül átadott immunitás előnyei esetleg nagyobbak lehetnek a szoptatott gyermek számára, mint a potenciális alemtuzumab-expozíció kockázatai.

Termékenység

A LEMTRADA termékenységre kifejtett hatásairól nem áll rendelkezésre elegendő klinikai biztonságossági adat. 12 vagy 24 mg LEMTRADA-val kezelt 13 férfibeteg körében végzett részvizsgálat során nem volt jele aspermianak, azoospermianak, konzisztensen csökkent spermiumszámoknak, motilitási rendellenességeknek, illetve a spermiumok morfológiai rendellenességében mutatkozó növekedésnek.

Ismert, hogy CD52 jelen van az emberek és rágcsálók reprodukciós szöveteiben. Állatkísérletekből származó adatok közvetlen hatást mutattak ki humanizált hímnemű egerek termékenységére (lásd 5.3 pont), de a rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az expozíció időtartama alatt van-e potenciális hatás a humán termékenységre.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a LEMTRADA hatással van-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A LEMTRADA-kezelés alatt vagy az azt követő 24 órán belül a legtöbb betegnél infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkeznek. Az infúzióval kapcsolatos reakciók némelyike (pl. a szédülés) átmenetileg hatással lehet arra, hogy a beteg képes-e gépjárművet vezetni, ill. gépet kezelni, ezért ezek elmúltáig óvatosság indokolt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban észlelt biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 1486, 12 mg vagy 24 mg LEMTRADA-val kezelt beteg alkotta a 6,1 éves median követéses (maximum 12 év) kontrollos klinikai vizsgálatok összesített analízisének biztonságossági populációját, amelynek eredménye 8635 betegévnnyi biztonságossági követés.

A legfontosabb mellékhatások az autoimmunitás (ITP, pajzsmirigybetegségek, nephropathiák, cytopeniák), az infúzióval kapcsolatos reakciók, valamint a fertőzések. Ezeknek a leírását lásd a 4.4 pontban.

A LEMTRADA-hoz társuló leggyakoribb mellékhatások (a betegek legalább 20%-ánál): kiütés, fejfájás, pyrexia, valamint légúti fertőzések voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a klinikai vizsgálatokban rendelkezésre álló minden követés, összes 12 mg LEMTRADA-val kezelt betegének összesített biztonságossági adatain alapul. A betegek legalább 0,5%-ánál fellépő mellékhatások a MedDRA szervrendszer-adatbázis és preferált megnevezés szerint vannak feltüntetve. Az előfordulási gyakoriságok az alábbi megállapodás szerint kerültek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es vizsgálat során a LEMTRADA 12 mg kezelésben részesülő betegek legalább 0,5%-ánál megfigyelt mellékhatások és a forgalomba hozatal utáni megfigyelések

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, herpes vírus fertőzés ¹ , herpes zoster fertőzések ²	Alsó légúti fertőzések, gastroenteritis, orális candidiasis, vulvovaginalis candidiasis, influenza, fülfertőzés, pneumonia, hüvelyfertőzés	Fogfertőzés, fogtályog, onychomycosis, vírusos gastroenteritis, gingivitis, gombás bőrfertőzés, tonsillitis, acut sinusitis, bakteriális vaginosis, cellulitis, pneumonitis	Listeriosis/listeria meningitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphopenia, leukopenia	Lymphadenopathia, immun thrombocytopenia purpura, thrombocytopenia, emelkedett fehérvérsejtszám, anaemia, csökkent haematocrit, neutrophilia, eosinophilszám emelkedés	Monocytosis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Cytokin-felszabadulás szindróma	Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek	Basedow-kór, hyperthyreosis, hypothyreosis	Autoimmun thyroiditis, struma, anti-thyroidea antitest pozitivitás		
Pszichiátriai kórképek		Insomnia*, szorongás, depressio		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás*	SM relapszusa, szédülés*, hypoaesthesia, paraesthesia, tremor, dysgeusia*	Sensoros zavar, hyperaesthesia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis, endokrin ophthalmopathia, homályos látás	Diplopia	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Vertigo	Fülfájás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia*	Bradycardia*, palpitatio		
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás*	Hypotensio*, hypertensio		

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe*, köhögés, epistaxis, csuklás, oropharyngealis fájdalom	Szorító érzés a garatban, garat irritatio, asthma, nedves köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea*	Hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, dyspepsia*, stomatitis	Obstipatio, gastro-oesophagealis reflux betegség, fogínyvérzés, szájszárazság, dysphagia, gastrointestinalis betegség, haematochezia	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Urticaria*, kiütés*, pruritus*, generalizált kiütés*	Erythema, ecchymosis, alopecia, hyperhidrosis, acne	Hólyag, éjszakai verejtékezés, bőr lézió, duzzadt arc, eczema, dermatitis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom, izomgörcsök, nyaki fájdalom	Csont- és izomrendszeri fájdalom, csont- és izomrendszeri merevség, csont- és izomrendszeri eredetű mellkasfájdalom, végtag panaszok	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria, haematuria	Nephrolithiasis, ketonuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Menorrhagia, rendszertelen menstruatio	Cervix dysplasia, amenorrhoea	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia*, kimerültség*, hidegrázás*	Mellkasi panasz*, fájdalom*, peripheriás oedema, asthenia, influenza-szerű betegség, rossz közérzet, fájdalom az infúzió helyén		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett szérum kreatininszint, emelkedett lymphocytaszám, pozitív vizelet fehérvérsejt-észteráz	Testsúly csökkenés, testsúly növekedés, csökkent vörösvértestszám, pozitív bacterialis teszt, csökkent CD4/CD8 arány, emelkedett vércukorszint,	

			emelkedett átlagos sejttérfogat (MCV)	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Contusio, infúzióval kapcsolatos reakció		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágy csökkenés	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Bőr papilloma	

¹ A herpes vírus infekciók közé tartozó preferált megnevezések: Oralis herpes, herpes simplex, genitális herpes, herpes vírus fertőzés, genitális herpes simplex, herpeses dermatitis, herpes simplex ophthalmicus, pozitív herpes simplex szerológia.

² A herpes zoster infekciók közé tartozó preferált megnevezések: Herpes zoster, cutan disszeminált herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, idegrendszeri herpes zoster infekció, herpes zoster meningitis.

Bizonyos mellékhatások ismertetése

Az 1. táblázatban csillaggal (*) jelölt tételeket infúzióval kapcsolatos reakcióként jelentették. Az infúzióval kapcsolatos reakciók közé tartozik a pitvarfibrillatio és az anaphylaxia is, amelyek a 0,5%-os előfordulási gyakoriságnál ritkábban történtek (lásd 4.4 pont).

Hosszú távú követés biztonságossági profilja

A LEMTRADA-kezelési csoportban megfigyelt nemkívánatos események típusa, beleértve a súlyosságot is, a rendelkezésre álló összes utánkövetésben, beleértve azokat a betegeket is, akik további kezelési ciklusokat kaptak, hasonló volt az aktív-kontrollos klinikai vizsgálatokban észleltekhöz. Az infúzióval kapcsolatos reakciók incidenciája magasabb volt az 1-es kezelési ciklusban, mint a következő ciklusokban.

Azoknál a betegeknél, akiket a kontrollált klinikai vizsgálatok óta követtek, és akik nem kaptak további LEMTRADA-kezelést a kezdeti két kezelési ciklust követően, a legtöbb mellékhatás rátája (esemény/betegév) a 3-6. évben hasonló, vagy alacsonyabb volt, mint az 1-2. évek. A pajzsmiriggyel kapcsolatos mellékhatások rátája a 3. évben volt a legmagasabb, ezt követően csökkent.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Kontrollált klinikai vizsgálatok során két SM-beteg véletlenül 60 mg LEMTRADA-t kapott (vagyis a kezdő kezelési ciklus teljes adagját) egyetlen infúzióban, és súlyos reakciókat észleltek (fejfájás, kiütés, továbbá hypotensio vagy sinus tachycardia). A klinikai vizsgálatokban tesztelnél magasabb LEMTRADA-dózisok növelhetik az infúzióval kapcsolatos mellékhatások intenzitását és/vagy időtartamát, valamint a gyógyszer immunhatásait.

Az alemtuzumab-túlادagolásnak nincs ismert antidotuma. Túlادagolás esetén le kell állítani a gyógyszert, és szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszupresszáns, ATC-kód: L04AA34.

Hatásmechanizmus

Az alemtuzumab egy rekombináns DNS-ből származó, humanizált, monoklonális antitest, amely a 21–28 kD-os CD52 sejtfelszíni glikoprotein ellen irányul. Az alemtuzumab egy IgG1 kappa antitest, humán variábilis szerkezettel és konstans régiókkal, valamint patkány monoklonális antitestből származó komplementer-meghatározó régiókkal. Az antitest hozzávetőleges molekulatömege 150 kD.

Az alemtuzumab a CD52-höz, egy sejtfelszíni antigénhez kötődik, amely antigén nagy számban jelen van T (CD3⁺) és B (CD19⁺) limfocitákon, és kisebb számban jelen van természetes ölősejteken, monocitákon és makrofágokon. Neutrofileken, plazmasejteken és csontvelő-össejteken csak nagyon kis számban vagy egyáltalán nem mutatható ki CD52. Az alemtuzumab antitest-dependens cellularis cytolysis és komplement-mediált lysis révén fejt ki hatását, a T és B limfocitákhoz történő sejtfelszíni kötődés után.

Még nem teljesen tisztázott, hogy a LEMTRADA milyen mechanizmussal fejt ki terápiás hatását a sclerosiss multiplex esetén. A kutatások immunmoduláns hatásokat valószínűsítenek, mégpedig a limfociták depléciója és repopulációja révén, beleértve az alábbiakat:

- A kezelés után megváltozik néhány limfocita-alcsoport száma, aránya és tulajdonságai
- Szabályozó T-sejt alcsoportok megnövekedett reprezentációja
- Memória T- és B-limfociták megnövekedett reprezentációja
- A veleszületett immunitási komponensekre (vagyis a neutrofilekre, a makrofágokra, az NK-sejtekre) gyakorolt átmeneti hatások

A keringő B- és T-sejtek számának LEMTRADA általi csökkentése és az ezt követő repopuláció csökkentheti a relapszus lehetőségét, ami végső soron a betegség progressióját késlelteti.

Farmakodinámiás hatások

A LEMTRADA minden egyes kezelési ciklus után depletálja a keringő T- és B-limfocitákat: a legalacsonyabb értékeket 1 hónappal a kezelési ciklus után észlelték (a kezelés utáni legkorábbi időpont III-as fázisú vizsgálatokban). A limfociták idővel történő repopulációja a B-sejtek állapotának helyreállításával rendszerint 6 hónapon belül fejeződik be. A CD3⁺ és CD4⁺ limfocitaszámok lassabban emelkednek a normális érték irányába, de a kezelés utáni 12 hónapban általában nem térnek vissza a kiindulási értékre. A betegek kb. 40%-ánál éri el a teljes limfocitaszám a normálérték alsó határát az egyes kezelési ciklusok után 6 hónappal. Az egyes kezelési ciklusok után 12 hónappal a betegek kb. 80%-ánál éri el a teljes limfocitaszám a normálérték alsó határát.

A neutrofilekre, monocitákra, eozinofilekre, bazofilekre és természetes ölősejtekre csupán átmenetileg hat a LEMTRADA.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A LEMTRADA biztonságosságát és hatásosságát 3 randomizált, vak elrendezésű, aktív komparátoros, és 1 nem kontrollált, vak elrendezésű, kiterjesztett RRSB-betegek körében végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es vizsgálat felépítése/demográfiai adatai a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat: Az 1-es, 2-es, 3-as és 4-es vizsgálat felépítése és kiindulási jellemzői			
	1-es vizsgálat	2-es vizsgálat	3-as vizsgálat
A vizsgálat neve	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
A vizsgálat felépítése	Kontrollált, randomizált, vak-elrendezésű	Kontrollált, randomizált, vak-elrendezésű és dózisvak	Kontrollált, randomizált, vak-elrendezésű
Specifikus kórelőzmény	Aktív SM-ben szenvedő betegek, amelynek definíciója: legalább 2 relapszus az előző 2 évben.		Aktív SM-ben szenvedő betegek, amelynek definíciója: legalább 2 relapszus az előző 2 évben és egy vagy több kontrasztanyagot halmozó lézió
Időtartam	2 év		3 év [‡]
Vizsgálati populáció	Terápia-naiv betegek	Korábbi terápiára nem kielégítően reagáló betegek*	Terápia-naiv betegek
Kiindulási jellemzők			
Átlagos életkor (év)	33	35	32
Betegség időtartamának átlaga/mediánértéke	2,0/1,6 év	4,5/3,8 év	1,5/1,3 év
Előző SM-terápia átlagos időtartama (≥1 gyógyszer alkalmaztak)	Nem volt	36 hónap	Nem volt
Legalább 2, korábbi SM-terápián átesett betegek %-os aránya	Nem értelmezhető	28%	Nem értelmezhető
Átlagos EDSS-pontszám kiinduláskor	2,0	2,7	1,9
	4-es vizsgálat		
Vizsgálat neve	CAMMS03409		
Vizsgálat felépítése	Nem kontrollált, vak elrendezésű kiterjesztett vizsgálat		
<u>Vizsgálati populáció</u>	A CAMMS223, CAMMS323, or CAMMS32400507 vizsgálatokban résztvevő betegek (lásd fent a kiindulási jellemezőket)		
A kiterjesztés időtartama	4 év		

* Definíció: legalább 1 relapszus a béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal történő kezelés alatt, miután a beteg már legalább 6 hónapja kapta a gyógyszert.

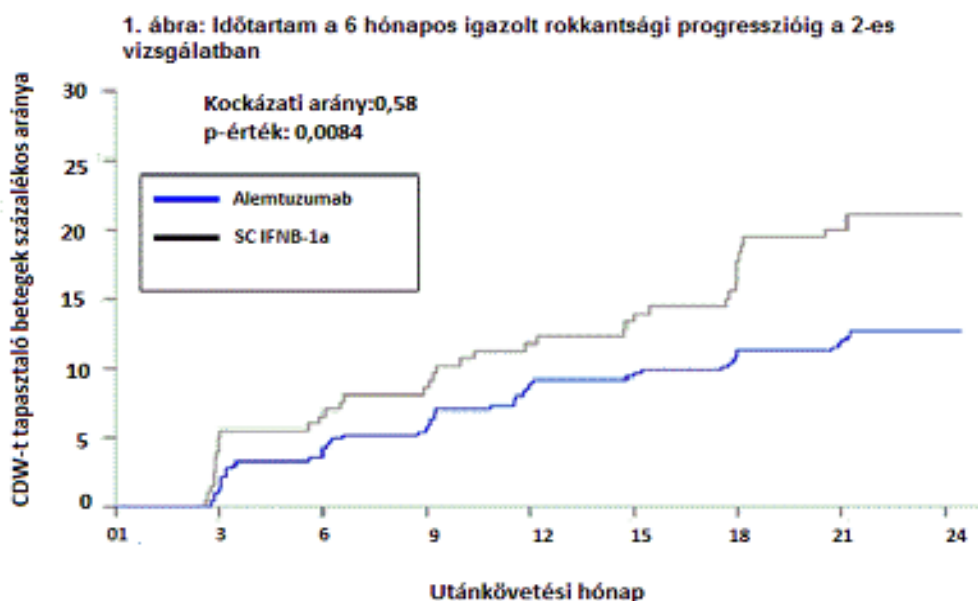
‡ A vizsgálat elsődleges végpontját a 3. évben értékelték. Adatokkal szolgált a további 4,8 éves median követés (maximum 6,7 év) is.

Az 1-es és 2-es vizsgálat eredményei a 3. táblázatban láthatók

3. táblázat: Az 1-es és a 2-es vizsgálat fő klinikai és MRI-végpontjai

	1-es vizsgálat		2-es vizsgálat	
Vizsgálat neve	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinikai végpontok	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Relapszus-ráta ¹ Éves relapszus ráta (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)
Relatív kockázat (Rate ratio, 95% CI) Kockázatsökkenés	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Rokkantság ¹ (Igazolt rokkantsági progresszió [CDW] ² Betegek 6 hónapos CDW-vel (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)
Kockázati arány (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Betegek, akik relapszus-mentesek 2 év elteltével (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)
Az EDSS-ben a 2. év végén ³ , a vizsgálat megkezdéskor észlelthez viszonyított változás (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 végpontok (0–2 év)				
Medián %-os változás az MRI-T2 lézió térfogatában	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Azon betegek, akiknél új vagy növekedő T2 léziót észleltek a 2. év során	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Azon betegek, akiknél gadolinium- halmozó léziót észleltek a 2. év során	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Azon betegek, akiknél új T1 hipointenz léziót észleltek a 2. év során	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Agyi parenchymás frakció medián %-os változása	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Elsődleges összetett végpontok: ARR és CDW. A vizsgálatot akkor minősítették sikeresnek, ha a két elsődleges összetett végpont közül legalább az egyiket elérték.</p> <p>2 A CDW kezdetéig eltelt idő definíciója: legalább 1 pontos emelkedés a kibővített rokkantsági status skálán (EDSS), ha a kiindulási EDSS-pontszám $\geq 1,0$ (illetve 1,5 pontos emelkedés, ha a kiindulási EDSS-pontszám = 0), amely 6 hónapig fennmaradt.</p> <p>3 Az ismételt mérésekhez vegyes modell alkalmazásával becsült értékek</p>				

Utánkövetési hónap

*Relapszus súlyossága*

A relapszus-rátára kifejtett hatással összhangban az 1-es vizsgálat (CAMMS323) alátámasztó elemzései azt mutatták, hogy az IFNB-1a-val összehasonlítva a LEMTRADA 12 mg/nap hatására szignifikánsan kevesebb LEMTRADA-kezelte beteg tapasztalt súlyos relapszust (61%-os csökkenés, $p=0,0056$), és szignifikánsan kevesebb relapszus történt, amely szteroidkezelést igényelt (58%-os csökkenés, $p<0,0001$).

A 2-es vizsgálat (CAMMS32400507) alátámasztó elemzései azt mutatták, hogy az IFNB-1a-val összehasonlítva a LEMTRADA 12 mg/nap hatására szignifikánsan kevesebb LEMTRADA-kezelte beteg tapasztalt súlyos relapszust (48%-os csökkenés, $p=0,0121$), és szignifikánsan kevesebb relapszus történt, amely szteroidkezelést (56%-os csökkenés, $p<0,0001$) vagy hospitalizációt (55%-os csökkenés, $p=0,0045$) igényelt.

Igazolt rokkantsági javulás (Confirmed disability improvement=CDI)

ACDI kezdetéig eltelt idő definíciója: legalább 1 pontos csökkenés a kibővített rokkantsági status skálán (EDSS), ha a kiindulási EDSS-pontszám ≥ 2 , amely 6 hónapig fennmaradt. A CDI a rokkantsági állapotban beálló tartós javulás mutatója. A LEMTRADA-kezelésben részesülő betegek 29%-a ért el CDI-t a 2-es vizsgálatban, míg a subcutan IFNB-1a-kezelésben részesülő betegeknek csupán 13%-a érte el ezt a végpontot. A különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,0002$).

A 3-as vizsgálat (II-es fázisú vizsgálat, neve: CAMMS223) 3 éves időtartamot felölelve értékelte a LEMTRADA biztonságosságát és hatásosságát RISM-betegek körében. A vizsgálatba való belépéskor a betegek EDSS-pontszáma 0 és 3,0 között volt, legalább 2 klinikai SM-epizódot éltek át az előző 2 évben, és legalább 1 gadolinium-halmozódási leíró ábrázolódt. A betegek korábban nem kaptak SM terápiát. A betegek LEMTRADA 12 mg/nap ($N=108$) vagy 24 mg/nap ($N=108$) kezelésben részesültek, a dózist naponta egyszer kapták meg 5 napig a 0. hónapban és 3 napig a 12. hónapban, vagy pedig subcutan IFNB-1a 44 μg ($N=107$) kezelést kaptak hetente 3-szor 3 éven keresztül. 46 beteg kapott harmadik LEMTRADA-kezelési ciklust (12 mg/nap vagy 24 mg/nap) 3 napon keresztül a 24. hónapban.

3 év után a LEMTRADA 76%-kal csökkentette a 6 hónapos CDW kockázatát (kockázati arány 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) és 67%-kal csökkent az ARR (relatív kockázat [Rate ratio] 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p<0,0001$) a subcutan IFNB-1a-val összehasonlítva. A LEMTRADA 12 mg/nap adagban szignifikánsan alacsonyabb EDSS-pontszámhoz vezetett (javulás a kiinduláshoz képest) 2 éves utánkövetés alatt, az IFNB-1a-val összehasonlítva ($p<0,0001$).

Hosszú távú hatásossági adatok

A 4-es vizsgálat, egy multicentrikus, nyílt, vak elrendezésű hatásossági és kiterjesztéses biztonságossági fázis III vizsgálat volt azon RRMS-es betegeknek, akik résztvettek az 1-es, 2-es vagy 3-as vizsgálatokban (korábbi fázis III és fázis II vizsgálatok) a LEMTRADA hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának az értékelése céljából. A vizsgálat az 1-es és 2-es vizsgálatba történő belépéstől számított átlag 6 éven keresztül biztosított hatásossági és biztonságossági adatokat. A kiterjesztett vizsgálatban (4-es vizsgálat) résztvevő betegek szükség szerint további LEMTRADA kezelési ciklus(ok)ot kaphattak, miután dokumentáltan igazolódott, hogy a betegség aktivitása visszatért. Ezt legalább egy SM relapszus bekövetkeztével, és kettő, vagy annál több, mágneses mag rezonanciával (MRI) igazolt, új vagy megnagyobbodó agyi vagy gerincvelői lézióval definiálták. A további LEMTRADA-ciklus(ok) sémája: 12 mg/nap 3 egymást követő napon (teljes dózis: 36 mg), legalább 12 hónappal az előző kezelési ciklus után.

Az 1-es és 2-es klinikai vizsgálatokban 12 mg LEMTRADA-val kezelt betegek 91,8%-a vett részt a 4-es vizsgálatban. E betegek 82,7%-a fejezte be a vizsgálatot. Azoknak, az 1-es vagy 2-es vizsgálatban, kezdetben 12 mg/nap LEMTRADával kezelt betegeknek körülbelül a fele (51,2%), akiket bevontak a 4-es vizsgálatba, csak a LEMTRADA kezdeti 2 kezelési ciklusát kapták, és nem kaptak másik betegségmódosító kezelést a követés 6 éve alatt.

Az 1-es vagy 2-es vizsgálatban, a kezdetben 12 mg/nap LEMTRADA-val kezelt betegek 46,6%-a kapott további kezelési ciklusokat az SM betegség bizonyított aktivitása (relapszus és/vagy MRI), és a kezelést végző orvos újbóli kezelésre vonatkozó döntése alapján. A vizsgálat kezdetekor nem voltak olyan jellegzetességek, melyek kiszűrték azokat a betegeket, akik később egy vagy több kezelési ciklust kapnak.

A kezdeti LEMTRADA-kezeléstől számított 6 év alatt, az utánkövetést folytató betegeknek a SM relapszus rátája, az agyi laesiók képződése és az agytérfogat csökkenése megegyezett az 1-es és 2-es vizsgálatokban észlelt terápiás hatással, valamint a túlnyomórészt stabil vagy javulást mutató rokkantsági indexszel. A 4-es vizsgálatban, a követést is beleértve, az eredetileg az 1-es és 2-es vizsgálatban LEMTRADA-val kezelt betegeknek az ARR 0,17 illetve 0,23 volt, a betegek 22,3%-ánál illetve 29,7%-ánál figyeltek meg CDW-t, miközben 32,7% illetve 42,5% ért el CDI állapotot. A 4-es vizsgálat mindegyik évében, mindkét vizsgálat betegei továbbra is azt mutatták, hogy alacsony az új T2 képződés vagy gadolínium halmozó léziók kockázata, (27,4%-33,2%) illetve (9,4%-13,5%), az agy parenchimas részének átlagos éves százalékos változása pedig 0,19%-tól 0,09%-ig terjedt.

Azok között a betegek között, akik további egy vagy két LEMTRADA kezelési ciklust kaptak, javulást láttak az első vagy második megismételt LEMTRADA-kezelést (3-as és 4-es ciklus) követően a relapszus ráta, az MRI aktivitás és az átlagos rokkantsági index értékekben az előző év eredményeihez képest. Ezeknél a betegeknek az ARR a 3. kezelési ciklust megelőző évi 0,79-ről a kezelés után egy évvel 0,18-ra csökkent, az átlagos EDSS-szám pedig 2,89-ről 2,69-re javult. Az új vagy megnagyobbodó T2 léziókkal rendelkező betegek százalékos aránya a 3. kezelési ciklust megelőző évi 50,8%-ról 35,9%-ra csökkent a kezelést követően egy évvel, az új gadolínium halmozó léziókkal rendelkezők százalékos aránya pedig 32,2%-ról 11,9%-ra csökkent. Hasonló javulást láttak az ARR az átlagos EDSS-szám és a T2 valamint gadolínium halmozó léziók esetében a 4. kezelési ciklus után, az előző évvel összehasonlítva. Ez a javuló tendencia továbbra is tartott, de egyértelmű következtetéseket nem lehet levonni a hosszú távú hatásosságra vonatkozóan (pl. 3 és 4 évvel a további kezelési ciklusok után), mert sok beteg ezen időpontok elérése előtt befejezte a vizsgálatot).

Az öt, vagy ötnél több kezelési ciklus előnyeit és kockázatait nem igazolták.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, itt is fennáll az immunogenitás lehetősége. Az adatok tükrözik azon betegek százalékát, akiknél az alemtuzumab elleni antitestek enzimhez kötött immunszorbens (ELISA) vizsgálattal kapott eredményei pozitívak voltak, amit kompetitív kötő vizsgálattal erősítettek meg. A pozitív mintákat tovább vizsgálták áramlási citometriás vizsgálattal az *in vitro* inhibíció jeleit keresve. SM-betegek körében végzett, kontrollált klinikai vizsgálatokban az alemtuzumab ellenes antitestek meghatározása céljából szérummintákat vettek le 1, 3 és 12 hónappal az egyes kezelési ciklusok után. A vizsgálat során a LEMTRADA-val kezelt betegek kb. 85%-a volt alemtuzumab ellenes antitest pozitív, ezen betegek $\geq 90\%$ -a

lett pozitív olyan antitestekre nézve is, amelyek *in vitro* gátolták a LEMTRADA-kötődést. Az alemtuzumab ellenes antitestek kifejlődése a kezdeti expozíció után 15 hónapon belül következett be. A két kezelési ciklus alatt nem volt összefüggés az alemtuzumab vagy gátló anti-alemtuzumab antitestek jelenléte és a hatásosság csökkenése, a farmakodinámia megváltozása vagy a mellékhatások (köztük az infúzióval kapcsolatos reakciók) előfordulása között. Az egyes betegeknek észlelt magas alemtuzumab-ellenes antitest titer a harmadik vagy negyedik kezelési ciklust követő inkomplett lymphocyta deplecióval járt, de az alemtuzumab-ellenes antitesteknek nem volt egyértelmű hatása a LEMTRADA klinikai hatásosságára és biztonságosságára.

Az antitestek incidenciája nagyban függ a vizsgálat érzékenységétől és specificitásától. Továbbá sok tényező befolyásolja, hogy egy vizsgálatban pozitívnak észlelik-e az antitestek (beleértve a gátló antitesteket) incidenciáját; ilyen tényezők például a vizsgálat módszere, a minták kezelése, a mintagyűjtés időzítése, az egyidejű gyógyszeres kezelések, valamint az okozó betegség. Ezek miatt az okok miatt a LEMTRADA-ra kialakuló antitest-incidencia és más készítményekre kialakuló antitest-incidencia félrevezető eredményeket adhat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 0–10 éves gyermekek esetén eltekint az alemtuzumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplex kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk)

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a LEMTRADA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az RISM kezelése kapcsán (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A LEMTRADA farmakokinetikájának értékeléséhez összesen 216 RISM-beteget vizsgáltak, akik 12 mg/nap vagy 24 mg/nap dózisban kaptak intravénás infúziót 5 egymást követő napon, majd 12 hónappal a kezdeti kezelési ciklus után ugyanilyen dózist kaptak 3 egymást követő napon. A szérumkoncentráció a kezelési cikluson belüli minden újabb dózissal nőtt, a legmagasabb koncentrációt a kezelési ciklus utolsó infúziója után figyelték meg. A 12 mg/nap alkalmazása eredményeképpen átlagosan 3014 ng/ml értékű C_{max} volt mérhető a kezdeti kezelési ciklus 5. napján, és 2276 ng/ml értéket mértek a második kezelési ciklus 3. napján. Az alfa felezési idő megközelítette a 4-5 napot, és összehasonlítható volt a kezelési ciklusok között, az egyes kezelési ciklusok után kb. 30 napon belül alakult ki alacsony vagy nem detektálható szérumkoncentrációs szint.

Az alemtuzumab egy fehérje, amelynél a várt metabolikus útvonal a proteolitikus enzimek általi kis peptidekre és külön aminosavakra való lebontás. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokat nem végeztek.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet levonni következtetést arra nézve, hogy milyen hatást vált ki a rassz és a beteg neve a LEMTRADA farmakokinetikájára. A LEMTRADA farmakokinetikáját nem vizsgálták az 55 év feletti korosztályban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenezis és mutagenézis

Nem végeztek vizsgálatokat az alemtuzumab karcinogén, ill. mutagén potenciáljának értékelésére.

Termékenység és reprodukció

Az alemtuzumabmal végzett intravénás kezelés 10 mg/kg/nap dóziséig, 5 egymást követő napon beadva (ami a napi javasolt dózis által kiváltott humán expozíció 7,1-szeresének megfelelő AUC-t adja) nem volt hatással huCD52 transzgenikus hímnemű egerek termékenységére és reprodukciós teljesítményére. A normális spermiumok száma szignifikánsan csökkent (<10%) a kontrollcsoportéhoz képest, és az abnormális (levált fejú vagy fej nélküli) spermiumok százalékos aránya szignifikánsan nőtt (legfeljebb 3%). Ezek a hatások azonban nem befolyásolták a termékenységet, és ezért nem tekinthetők nemkívánatos hatásnak.

Nőstény egereknél alkalmazott alemtuzumab 10 mg/kg/nap dóziséig, 5 egymást követő napon, hímnemű vad egerekkel való kohabitáció előtt intravénásan beadva (ami a napi javasolt dózis által kiváltott humán expozíció 4,7-szeresének megfelelő AUC-t adja), a sárgatestek átlagos száma és az egerenkénti beágyazódási helyek száma szignifikánsan csökkent a csupán vivőanyaggal infundált állatokhoz képest. 10 mg/kg/nap dózissal kezelt vemhes egerek esetében csökkent gesztációs testtömeg-gyapapodást figyeltek meg a vivőanyaggal kezelt kontrollcsoporthoz képest.

Egy reprodukzív toxicitási vizsgálatban vemhes egereknek alemtuzumabot adtak 10 mg/kg/nap dóziséig, a vemhesség alatt 5 egymást követő napon intravénásan beadva (ami a javasolt 12 mg/nap dózis által kiváltott humán expozíció 2,4-szeresének megfelelő AUC-t adja), ekkor szignifikánsan nőtt azon anyaállatok száma, amelyeknél az összes embrió elhalt vagy felszívódott, és eközben csökkent azon anyaállatok száma, amelyek életképes magzatokat hordoztak. 10 mg/kg/nap dóziséig nem észleltek külső, lágyrész vagy skeletalis malformatiót vagy variációt.

Egerek esetében a vemhesség alatt és az ellést követően megfigyelték, hogy az alemtuzumab átjut a placentán, és farmakológiai aktivitást mutathat. Egerekkel végzett kísérletek során változásokat észleltek azon utódok limfocitaszámában, amelyek a magzati időszakban 3 mg/kg/nap dóziséig alemtuzumab-expozíciónak voltak kitéve, 5 egymást követő napon (ami a javasolt 12 mg/nap dózis által kiváltott humán expozíció 0,6-szeresének megfelelő AUC-t adja). A szoptatás alatt alemtuzumab-expozíciónak kitétt utódok kognitív, fizikai és nemi fejlődésére az alemtuzumab 10 mg/kg/nap dóziséig nem volt hatással.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-foszfát-dihidrát (E339)
Dinátrium-edetát-dihidrát
Kálium-klorid (E508)
Kálium-dihidrogén-foszfát (E340)
Poliszorbát 80 (E433)
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban felsorolt készítményeket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Koncentrátum

3 év

Hígított oldat

Felhasználásra kész állapotban 2°C – 8°C hőmérsékleten 8 órán keresztül kémiai és fizikailag bizonyítottan stabil.

Mikrobiológiai szempontból javasolt, hogy a készítményt azonnal felhasználják. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az 2°C – 8°C hőmérsékleten, fénytől védve sem lehet hosszabb, mint 8 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Koncentrátum

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A LEMTRADA átlátszó, 2 ml-es, üvegből készült injekciós üvegben kerül forgalomba, amely butilból készült gumidugóval és műanyag tetejű alumínium kupakkal van lezárva.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Beadás előtt meg kell vizsgálni, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e látható részecskéket, illetve tartalma nincs-e elszíneződve. Ne használja fel, ha látható részecskék vannak jelen, vagy ha a koncentrátum elszíneződött.

Használat előtt ne rázza fel az injekciós üvegeket.

Intravénás beadáshoz aseptikus technikát alkalmazva szívjon fel 1,2 ml LEMTRADA-t az injekciós üvegből egy fecskendőbe. Fecskendezze be 100 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-kloridos oldatos infúzióba vagy (5%) glükózos oldatos infúzióba. Ezt a gyógyszert nem szabad más oldószerral hígítani. Az infúziós tartályt óvatosan fejjel lefelé kell fordítani, hogy összekeveredjen az oldat.

A LEMTRADA nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószereket, ezért ügyelni kell az elkészített oldat sterilítésének biztosítására. Javasolt, hogy azonnal kezdjék meg a hígított készítmény beadását. Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszer használható fel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/869/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Nagy-Britannia

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az egyes tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles egyeztetni a nemzeti szakhatósággal az egészségügyi szakembereknek és betegeknek szóló képzési programot.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy a LEMTRADA-t forgalmazó összes tagállam nemzeti szakhatóságaival történt megállapodás után, a piacra bocsátáskor és a piacra bocsátás után a LEMTRADA-t felírni szándékozó összes orvos kapjon egy orvosoknak szóló frissített oktatócsomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató
- Ellenőrzőlista a gyógyszer felírásához
- Betegeknek szóló útmutató
- Figyelmeztető betegkártya

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő fontos témaköröket kell tartalmaznia:

1. A LEMTRADA használatával kapcsolatos kockázatok leírása, nevezetesen:
 - Idiopátiás (immunmediált) trombocitopéniás purpura (ITP)
 - Nephropathiák, köztük a glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegség
 - Pajzsmirigybetegségek
2. Javaslatok arról, hogy miként lehet a fenti kockázatokat mérsékelni a betegek megfelelő tájékoztatása, monitorizálása és ellátása révén.
3. „Gyakran ismételt kérdések” című szakasz

A gyógyszer felírásához szükséges ellenőrzőlistának a következő fontos témaköröket kell tartalmaznia:

1. A beteg kezdeti szűréseként végzendő vizsgálatok felsorolása
2. Vakcinációs folyamat befejezése a kezelés előtt 6 héttel
3. Közvetlenül a kezelés előtt: előzetes gyógyszerelés, valamint az általános egészségi állapotra, a terhességre és a fogamzásgátlásra vonatkozó ellenőrzések
4. Monitorizálási tevékenység a kezelés alatt, valamint az utolsó kezelés után 4 évig
5. Külön hivatkozás arra a tényre, hogy a beteg tájékoztatást kapott és megértette a súlyos autoimmun betegségek, a fertőzések és a malignitás kockázatát, valamint az ezek minimalizálására irányuló teendőket

A betegeknek szóló útmutatónak a következő fontos témaköröket kell tartalmaznia:

1. A LEMTRADA használatával kapcsolatos kockázatok leírása, nevezetesen:

- Idiopátiás (immunmediált) trombocitopéniás purpura (ITP)
 - Nephropathiák, köztük a glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegség
 - Pajzsmirigybetegségek
 - Súlyos fertőzések
2. Az autoimmun kockázatok jeleinek és tüneteinek leírása
 3. A pontos teendők leírása arra az esetre, ha ezen kockázatok jelei vagy tünetejei jelentkeznek (pl. Hogyan lehet elérni a kezelőorvost)
 4. Javaslatok a monitorizálási ütemterv megtervezéséhez

A figyelmeztető betegkártyának a következő fontos témaköröket kell tartalmaznia:

1. Figyelmeztető üzenet a LEMTRADA-kezelésről azon egészségügyi szakembereknek, akik bármilyen helyzetben – akár baleset vagy veszélyhelyzet esetén – ellátják a beteget
2. A LEMTRADA-kezelés növelheti az alábbiak kockázatát:
 - Idiopátiás (immunmediált) trombocitopéniás purpura (ITP)
 - Nephropathiák, köztük a glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegség
 - Pajzsmirigybetegségek
 - Súlyos fertőzések
3. A LEMTRADA-t felíró orvos elérhetőségi adatai

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ/1 INJEKCIÓS ÜVEGES KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

LEMTRADA 12 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
alemtuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes injekciós üveg 12 mg alemtuzumabot tartalmaz 1,2 ml (10 mg/ml) koncentrátumban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

E339, dinátrium-edetát-dihidrát, E508, E340, E433, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

12 mg/1,2 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

A hígítás után 8 órán belül beadandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható és ne rázza fel.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/869/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve>

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}
SN: {szám}
NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE / INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

LEMTRADA 12 mg steril koncentrátum
alemtuzumab
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

LEMTRADA 12 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alemtuzumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a LEMTRADA és milyen betegségek esetén alkalmazható
2. Tudnivalók a LEMTRADA alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a LEMTRADA-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a LEMTRADA-t tárolni
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a LEMTRADA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A LEMTRADA hatóanyaga az alemtuzumab, amely a szklerózis multiplex (SM) betegség egyik típusának, az úgynevezett relapszáló-remittáló szklerózis multiplexnek (RRSM) a kezelésére szolgál felnőttek esetében. A LEMTRADA nem képes meggyógyítani az SM-et, de csökkentheti a visszaesések, számát. Abban is segíthet, hogy lelassíthatja vagy akár vissza is fordíthatja az SM által okozott néhány panaszt és tünetet. Klinikai vizsgálatok során a LEMTRADA-val kezelt betegek esetében kevesebb visszaesés fordult elő, és kisebb valószínűséggel tapasztalták a rokkantsági fok romlását, mint a hetente több alkalommal alkalmazott béta-interferon injekcióval kezelt betegek.

Mi a szklerózis multiplex?

Az SM a központi idegrendszert (vagyis az agyat és a gerincvelőt) érintő autoimmun betegség. SM betegségben az Ön immunrendszere tévedésből megtámadja az idegrostok körül lévő védőréteget (az ún. mielint), és ez gyulladást okoz. Amikor ez a gyulladás tüneteket okoz, azt nevezik visszaesésnek vagy relapsusznak. Az RRSB-ben szenvedő betegek a relapszusok között javuló időszakokat élnek át.

Az Ön által észlelt tüneteket az határozza meg, hogy a központi idegrendszer melyik része érintett. A gyulladás által okozott idegkárosodás egy ideig visszafordítható lehet, de ahogy a betegség előrehalad, a károsodások összeadódnak és állandóvá válhatnak.

Hogyan hat a LEMTRADA?

A LEMTRADA úgy befolyásolja az Ön immunrendszerét, hogy az kevésbé tudja megtámadni az Ön saját idegrendszerét.

2. Tudnivalók a LEMTRADA alkalmazása előtt

NE alkalmazza a LEMTRADA-t:

- ha allergiás az alementuzumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Önnek emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) fertőzése van
- ha Önnek súlyos fertőzése van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek a LEMTRADA-t. A LEMTRADA-kezelési ciklus után nagyobb a kockázata, hogy más autoimmun betegségek lépnek fel Önnél, illetve súlyos fertőzések alakulnak ki. Fontos, hogy tisztában legyen ezekkel a kockázatokkal, valamint azzal, hogy miként kell figyelnie ezekre. Fontos, hogy mindig magánál tartsa a betegkártyát a kezelési időszak alatt és az utolsó LEMTRADA infúzió után még 4 évig, mert néhány mellékhatás éveken keresztül a kezelés után is jelentkezhet. Ha Ön bármilyen orvosi kezelést kap, mindig mutassa meg a betegkártyát az orvosnak, olyankor is, ha nem a szklerózis multiplex miatt kezelik.

A LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa vérvételt fog előírni. A vérvizsgálat alapján dönti el, hogy Ön kaphat-e LEMTRADA-t. Ezenkívül kezelőorvosa a LEMTRADA-kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy nem állnak-e fenn Önnél bizonyos kórállapotok vagy rendellenességek.

• Autoimmun betegségek

A LEMTRADA-kezelés növelheti az autoimmun betegségek kockázatát. Ezek olyan állapotok, amikor az immunrendszer tévedésből megtámadja a saját szervezetét. Alább olvashat információkat néhány olyan állapotról, amelyet LEMTRADA-val kezelt SM-betegeknél figyeltek meg néhány esetben.

Az autoimmun betegségek sok évvel a LEMTRADA-kezelés után is kialakulhatnak. Ezért az utolsó infúziótól számítva még 4 évig rendszeres vér- és vizeletvizsgálatra lesz szükség. Ezekre a vizsgálatokra akkor is szükség van, ha Ön jól érzi magát, és az SM tünetei sem okoznak gondot. Továbbá vannak bizonyos panaszok és tünetek, amelyekre Önnek kell figyelnie, hogy nem jelentkeznek-e. A panaszokról és a tünetekről, a vizsgálatokról, valamint a szükséges lépésekről szóló részleteket a 4. pontban olvashatja el (*Autoimmun betegségek*).

További hasznos információkat talál ezekről az autoimmun betegségekről (és vizsgálataikról) a **LEMTRADA betegeknek szóló útmutatójában**.

○ Idiopátiás (immunmediált) trombocitopéniás purpura (ITP)

Gyakran előfordult, hogy a betegeknél egy bizonyos típusú **vérvézési rendellenesség** alakult ki, amit az okozott, hogy túl kevés vérlemezke (trombocita) volt a vérükben. Ezt a betegséget idiopátiás (immunmediált) trombocitopéniás purpurának nevezik (ITP). Ezt minél korábban kell diagnosztizálni és kezelni, mert különben a hatások **súlyosak, akár halálosak is lehetnek**. Az ITP jeleinek és tüneteinek leírását lásd a 4. pontban.

○ Vesebetegség (pl. anti-GBM betegség)

Ritkán előfordult, hogy a betegeknél autoimmun problémák jelentkeztek a **vesékben**, mint például a glomeruláris bazálmembrán elleni antitestes (anti-GBM) betegség. A vesebetegség jeleinek és tüneteinek leírását lásd a 4. pontban. Ha nem kezelik, a vesebetegség olyan vesekárosodást okozhat, amely dialízist vagy transzplantációt tehet szükségessé, és akár halálos kimenetelű is lehet.

○ Pajzsmirigybetegségek

Nagyon gyakori volt, hogy a betegeknél autoimmun rendellenesség jelentkezett a **pajzsmirigyükkel** kapcsolatosan, ami miatt ez a szerv nem volt képes az anyagcseréhez szükséges bizonyos hormonokat termelni vagy szabályozni. A LEMTRADA különféle rendellenességeket okozhat a pajzsmirigyben, többek között az alábbiakat:

- **Túlságosan aktív pajzsmirigy** (hipertireózis), amikor a pajzsmirigy túl sok hormont termel
- **Nem elég aktív pajzsmirigy** (hipotireózis), amikor a pajzsmirigy nem termel elegendő hormont.

A pajzsmirigybetegségek jeleinek és tüneteinek leírását lásd a 4. pontban.

Ha pajzsmirigybetegség alakul ki, akkor legtöbb esetben élete végéig gyógyszert kell majd szednie a pajzsmirigy működésének szabályozásához, és bizonyos esetekben előfordulhat, hogy ki kell venni a pajzsmirigyét.

Nagyon fontos, hogy pajzsmirigybetegségét megfelelően kezeljék, különösen olyankor, ha a LEMTRADA-kezelés után teherbe esik. Ha nem kezelik megfelelően az Ön pajzsmirigybetegségét, az árthat a magzatnak a terhesség alatt, illetve a gyermeknek is a születés után.

o **Egyéb autoimmun betegségek**

Nem gyakran előfordult, hogy a betegeknél olyan autoimmun betegségek észleltek, amelyek a **vörösvértestekkel vagy a fehérvérsejtekkel** voltak összefüggésben. Ezeket vérvételek során lehet diagnosztizálni, amelyekre rendszeresen sor kerül majd a LEMTRADA-kezelés után. Ha Önnél a fenti állapotok valamelyike kialakul, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, és megteszi a megfelelő intézkedéseket a kezelés érdekében.

• **Az infúzióval kapcsolatos reakciók**

A LEMTRADA-val kezelt betegek többsége mellékhatásokat tapasztal az infúzió beadása közben vagy az azt követő 24 órában. Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások csökkentése céljából kezelőorvosa más gyógyszer(ek)e)t is fog adni Önnek (lásd 4. pont: *Az infúzióval kapcsolatos reakciók*).

• **Fertőzések**

A LEMTRADA-val kezelt betegek esetében nagyobb a kockázat, hogy elkapnak valamilyen **súlyos fertőzést** (lásd 4. pont: *Fertőzések*). Általában a fertőzések a szokásos gyógyszerekkel kezelhetők.

A fertőzések esélyének csökkentése érdekében kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy az Ön által szedett más gyógyszerek hatással vannak-e az immunrendszerére. Ezért fontos, **hogy tájékoztassa kezelőorvosát az Ön által szedett vagy alkalmazott összes gyógyszerről.**

Továbbá, mondja el kezelőorvosának, ha Ön a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt éppen valamilyen súlyos fertőzésben szenved, mivel **kezelőorvosának el kell halasztania a LEMTRADA-kezelést mindaddig, amíg a fertőzés el nem múlik.**

A LEMTRADA-val kezelt betegek esetében nagyobb a kockázat, hogy herpeszvírus-fertőzést (pl. **ajakherpeszt**) kapnak. Általában elmondható, hogy ha egy betegnek egyszer már volt herpeszvírus-fertőzése, akkor az nagyobb valószínűséggel alakul ki újra. Az is megtörténhet, hogy most először fog jelentkezni ilyen. Javasolt, hogy kezelőorvosa felírjon Önnek gyógyszert a herpeszvírus-fertőzések kockázatának csökkentésére. Ezt a gyógyszert a LEMTRADA-kezelések napján és az utána következő hónapban is szedni kell.

Ezenkívül olyan fertőzések is előfordulhatnak, amelyek **a méhnyak rendellenességeit okozzák**. Ezért javasolt, hogy az összes nőbeteg keresse fel nőgyógyászát az éves szűrővizsgálat elvégzése érdekében. Kezelőorvosa el fogja magyarázni Önnek, hogy milyen vizsgálatokra van szükség.

A LEMTRADA-val kezelt betegeknél nagyobb a **liszteria fertőzés** (egy baktérium okozta fertőzés, amelyet szennyezett étel fogyasztása okoz) kialakulásának a kockázata is. A liszteria fertőzés súlyos betegséget okozhat, beleértve az agyhártyagyulladást (meningitist) is, de megfelelő gyógyszerekkel gyógyítható. A kockázat csökkentése érdekében a LEMTRADA-kezelés előtt két héttel, a kezelés alatt és utána legalább egy hónapig kerülje a nyers vagy nem kellően hőkezelt húsok, valamint lágy sajtok és nem pasztőrözött tejtermékek fogyasztását.

Pneumonitiszről (a tüdőszövet gyulladása) számoltak be LEMTRADA-val kezelt betegek esetében. A legtöbb eset a LEMTRADA-kezelést követő első hónapban fordult elő. Számoljon be kezelőorvosának a légszomjról, köhögésről, sípoló légzésről, mellkasi fájdalomról vagy mellkasi szorító érzésről, és ha vért köhög fel, mivel ezeket a tüneteket pneumonitisz okozhatja.

Ha Ön olyan területen él, ahol a **tuberkulózis** fertőzés gyakori, a LEMTRADA-kezelés miatt nagyobb kockázatnak van kitéve, hogy elkapja a tuberkulózist. Kezelőorvosa fog intézkedni a tuberkulózis-szűrővizsgálatról.

Ha Ön **hepatitisz B** vagy **hepatitisz C** vírus hordozó (ezek a fertőzések a májat támadják meg), akkor különleges körtekintés szükséges a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt, mert nem ismert, hogy a LEMTRADA-kezelés hatására aktiválódhat-e a hepatitisz-fertőzés, ami azután károsíthatja a májat.

- **Korábban diagnosztizált rákbetegség**

Ha Önnél korábban rákbetegséget találtak, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

- **Védőoltások**

Nem ismert, hogy a LEMTRADA miatt az Ön szervezete másképp reagál-e az oltásokra. Ha Ön még nem esett át az összes szükséges, illetve előírt védőoltáson, kezelőorvosa fogja mérlegelni, hogy kapjon-e oltás(oka)t a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt. Különösen a bárányhimlő elleni oltást kell fontolóra venni, ha Önnek még nem volt ilyen betegsége. Bármilyen oltást a LEMTRADA-kezelés előtt legalább 6 héttel kell beadni.

Ön NEM kaphat bizonyos oltásokat (**élő vírust tartalmazó oltásokat**), ha nemrégiben kapott LEMTRADA-t.

Gyermekek és serdülők

A LEMTRADA nem javallott 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára, mert 18 évnél fiatalabb SM-betegek körében még nem vizsgálták a gyógyszer hatását.

Egyéb gyógyszerek és a LEMTRADA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az oltásokat és a gyógynövénykészítményeket is).

A LEMTRADA mellett más kezelések is vannak (mind az SM kezelésére, mind más állapotok kezelésére), amelyek hatással vannak az immunrendszerre, és ezért gyengíthetik szervezetének fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét. Ha Ön jelenleg ilyen jellegű gyógyszert szed, kezelőorvosa megkérheti, hogy Ön hagyja abba a másik gyógyszert, mielőtt megkezdődne a LEMTRADA-kezelés.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnel a gyógyszert.

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk minden egyes LEMTRADA-kezelési ciklus alatt, illetve minden egyes kezelési ciklus után még legalább 4 hónapig.

Ha terhes lesz a LEMTRADA-kezelés után, és a terhesség alatt pajzsmirigybetegség lép fel Önnél, akkor különleges óvintézkedésekre lesz szükség. A pajzsmirigybetegségek károsak lehetnek a babára (lásd 2. pont *Figyelmeztetések és óvintézkedések – Autoimmun betegségek*).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a LEMTRADA az anyatejen keresztül átjut-e a gyermek szervezetébe, de a lehetőség fennáll. Ezért javasolt, hogy a szoptatást függesse fel minden egyes LEMTRADA-kezelési ciklus alatt és minden egyes kezelési ciklus után még 4 hónapig. A szoptatásnak azonban előnyei is vannak (segíthet megvédeni a gyermeket bizonyos fertőzésektől), ezért ha azt tervezi, hogy gyermekét szoptatni fogja,

beszéljen kezelőorvosával. Ő tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogy mi a legjobb megoldás Ön és gyermeke számára.

Termékenység

A kezelési ciklus alatt a LEMTRADA bekerül az Ön szervezetébe, és akár 4 hónapig is a szervezetében maradhat. Nem ismert, hogy a LEMTRADA ez alatt az időszak alatt hatással van-e a termékenységre. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön azt tervezi, hogy megpróbál teherbe esni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Számos betegnél jelentkeznek mellékhatások a LEMTRADA-infúzió beadása közben vagy az azt követő 24 órában, és a mellékhatások némelyike pl. a szédülés veszélyessé teheti a gépjárművezetést vagy a gépek kezelését. Ha ilyen mellékhatást észlel, hagyja abba a tevékenységet, amíg jobban nem érzi magát.

A LEMTRADA káliumot és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer infúzióként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) **káliumot** tartalmaz, tehát lényegében káliummentesnek tekinthető.

Ez a gyógyszer infúzióként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) **nátriumot** tartalmaz, tehát lényegében nátriummentesnek tekinthető.

3. Hogyan adják be a LEMTRADA-t?

Kezelőorvosa el fogja magyarázni Önnek, hogy milyen módon adják be a LEMTRADA-t. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.

A kezdeti kezelés, amit Ön kapni fog, 5 napon keresztül naponta egy infúzióból (1. kezelési ciklus), és egy évvel később 3 napon keresztül adott napi egy infúzióból áll (2. kezelési ciklus).

A két kezelési ciklus közötti időben nem kap LEMTRADA-t.

Egyes betegek, ha a két kezdeti kezelési ciklust követően SM betegsége utaló tüneteik és panaszaik vannak, további egy vagy két kezelési ciklusban részesülhetnek. A további kezelési ciklus legalább egy évvel az előző kezelést követően 3 napon keresztül alkalmazott napi egy infúzióból fog állni.

A maximális napi adag egy infúzió.

A LEMTRADA-t infúzióként adják be az Ön egyik vénájába. Minden egyes infúzió beadása körülbelül 4 óráig tart. Két kezelési ciklus 6 évre csökkentheti az SM betegség aktivitását. Az utolsó infúziótól számítva még 4 évig rendszeres vizsgálatokra lesz szükség, és figyelni kell az esetleges mellékhatások megjelenésére is.

Kérjük, tekintse meg az alábbi ábrát, amelynek segítségével könnyebben átláthatja a kezelési ciklusok hatásának időtartamát és a szükséges utánkövetési időszakot.



A LEMTRADA-kezelés utáni követés

Miután LEMTRADA-kezelést kapott, rendszeres vizsgálatokra kell járnia, hogy az esetleges mellékhatásokat kellő időben észrevehessék és kezelhessék. Ezeket a vizsgálatokat az utolsó infúzió után még 4 évig folytatni kell. Leírásukat lásd a 4. pontban – *Legfontosabb mellékhatások*.

Ha az előírtnál több LEMTRADA-t kapott

Azoknál a betegeknél, akik tévedésből túl sok LEMTRADA-t kaptak egy infúzióban, súlyos reakciók léptek fel, például fejfájás, bőrkivetés, alacsony vérnyomás, felgyorsult szívverés. A javasoltnál magasabb adagok következtében az infúzióval kapcsolatos reakciók súlyosabbak lehetnek vagy tovább tarthatnak (lásd 4. pont), illetve a gyógyszer erősebb hatást fejthet ki az immunrendszerre. Ilyenkor a LEMTRADA-kezelést leállítják, és kezelik a kialakult tüneteket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a LEMTRADA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legfontosabb mellékhatások** az **autoimmun betegségek**, amelyekről a 2. pontban olvashat. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- **ITP (vérvézési rendellenesség)** (gyakori – 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a következő formákban jelentkezhet: apró, elszórt, piros, rózsaszín vagy lila pöttyök a bőrön; könnyen kialakuló véraláfutások; a szokásosnál nehezebben csillapodó vérvzés egy apró sérülés (pl. az ujj elvágása) esetén; a szokásosnál erősebb vérvzéssel vagy hosszabb ideig tartó vagy gyakrabban jelentkező menstruáció; köztes vérvzés a menstruációk között; ínnyérvzés vagy orrvérvzés, amely eddig nem volt, illetve a szokásosnál nehezebben állítható el; vér felkőhögése.
- **veseproblémák** (ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): a következő formákban jelentkezhet: vér a vizeletben (vizelete vörössé vagy tea színűvé válik); vagy lábfej- vagy lábszárduzzanat. Tüdőkárosodáshoz is vezethet, aminek eredménye lehet vér felkőhögése.

Ha az itt leírt vérvézési vagy vese-rendellenességek bármelyik jelét vagy tünetét észleli, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, és számoljon be neki a tünetekről. Ha nem sikerül beszélnie kezelőorvosával, azonnal segítséget kell kérnie egy másik orvostól.

- **pajzsmirigybetegségek** (nagyon gyakori – 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet): a következő formákban jelentkezhet: túlzott verejtékezés; indokolatlan testsúlycsökkenés vagy -növekedés; szemduzzanat; idegesség; szapora szívverés; hidegérzet; egyre nagyobb fáradtság; vagy újonnan jelentkező székrekedés.
- **vörösvértestekkel és fehérvérsejtekkel kapcsolatos rendellenességek**, (nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet): vérvizsgálattal mutatható ki.

Ezek a súlyos mellékhatások évekkal a LEMTRADA-kezelés után is jelentkezhetnek. **Ha az itt leírt bármelyik jelet vagy tünetet észleli, azonnal értesítse kezelőorvosát, és számoljon be neki a tünetekről.** Ezenkívül rendszeres vér- és vizeletvizsgálatra is el kell járnia, hogy ha bármelyik ilyen állapot előfordulna, azt időben észrevegyék és kezeljék.

Az autoimmun betegségekre irányuló vizsgálatok összefoglalása:

Vizsgálat	Mikor?	Mennyi ideig?
Vérvizsgálat (a fent felsorolt összes fontos súlyos mellékhatás diagnosztizálására)	A kezelés megkezdése előtt, majd pedig a kezelés után havonta	Az utolsó LEMTRADA-infúzió után 4 évig
Vizeletvizsgálat (további vizsgálat a vesével kapcsolatos rendellenességek diagnosztizálására)	A kezelés megkezdése előtt, majd pedig a kezelés után havonta	Az utolsó LEMTRADA-infúzió után 4 évig

Ha ezen időszak letelte után Önnél ITP-re, illetve a vese vagy a pajzsmirigy rendellenességére utaló tünetek jelentkeznek, kezelőorvosa további vizsgálatokat fog elrendelni. A betegeknek szóló útmutatóban leírtak szerint Önnek a négy év letelte után is továbbra is figyelnie kell, nem jelentkeznek-e mellékhatások jelei vagy tünetei, és továbbra is magánál kell tartania betegkártyáját.

Egy másik **fontos mellékhatás a fertőzésekkel szembeni fokozott kockázat** (alább olvashat arról, hogy a betegek milyen gyakorisággal kapnak el fertőzéseket). A legtöbb esetben ezek enyhe lefolyásúak, de **súlyos fertőzések** is előfordulhatnak.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fertőzések bármely ilyen tünetét észleli:

- láz és/vagy hidegrázás
- megduzzadt nyirokcsomók

Bizonyos fertőzések kockázatának csökkentése érdekében kezelőorvosa javasolhatja néhány szükségesnek ítélt védőoltás beadását, pl. bárányhimlő ellen (lásd 2. pont: *Tudnivalók a LEMTRADA alkalmazása előtt – Védőoltások*). Ezenkívül kezelőorvosa ajakherpesz elleni gyógyszert is felírhat (lásd 2. pont: *Tudnivalók a LEMTRADA alkalmazása előtt – Fertőzések*).

A **leggyakoribb mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciók** (alább olvashat arról, hogy ezek milyen gyakorisággal fordulnak elő), amelyek megjelenhetnek az infúzió beadása közben vagy az azt követő 24 órán belül. A legtöbb esetben ezek enyhék, de súlyos reakciók is előfordulhatnak. Esetenként allergiás reakciók is előfordulhatnak.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók csökkentése érdekében kezelőorvosa egy másik gyógyszert (kortikoszteroidot) fog adni Önnek a LEMTRADA-kezelési ciklus első 3 infúziója előtt. Az ilyen reakciókat csökkentő egyéb kezelésekre is sor kerülhet az infúzió előtt, illetve a tünetek észlelésekor. Mindemellett Önt megfigyelés alatt tartják az infúzió beadása alatt és az azt követő 2 órán belül. Súlyos reakciók előfordulása esetén az infúziót lelassíthatják, vagy akár le is állíthatják.

Kérjük, az ilyen eseményekkel kapcsolatos további információkat olvassa el a **LEMTRADA betegeknek szóló útmutatójában**.

Az alábbi **mellékhatásokat** észlelheti:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- **Infúzióval kapcsolatos reakciók** az infúzió beadása közben vagy az azt követő 24 órában: szívritmus változás, fejfájás, bőrkiütés, bőrkiütések az egész testen, láz, csalánkiütés, hidegrázás, viszketés, az arc és a nyak kivörösödése, fáradtság, hányinger
- **Fertőzések:** légúti fertőzések (pl. nátha vagy arcüreggyulladás), húgyúti fertőzések, herpesz fertőzések, beleértve a herpesz zoster fertőzéseket is
- A fehérvérsejtek (limfociták, leukociták) számának csökkenése
- Pajzsmirigybetegségek, mint például a pajzsmirigy túl-, vagy alulműködése

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **Infúzióval kapcsolatos reakciók** az infúzió beadása közben vagy az azt követő 24 órában: emésztési zavar, mellkasi panasz, fájdalom, szédülés, megváltozott ízérezékelés, alvászavarok, nehézlégzés vagy légszomj, alacsony vérnyomás, fájdalom az infúzió beadásának helyén.
- **Fertőzések:** köhögés, fülgyulladás, influenza-szerű betegség, höröggyulladás, tüdőgyulladás, szájpenész vagy hüvelygomba, övsömör, ajakherpesz, megduzzadt vagy megnagyobbodott mirigyek, influenza
- A fehérvérsejtek, mint például neutrofilek, eozinofilek (különböző vérsajt típusok) számának emelkedése, vérszegénység, a vörösvértestek százalékos arányának csökkenése, könnyen kialakuló vagy kiterjedt véraláfutások vagy vérzések, a nyirokcsomók megnagyobbodása
- fájdalom a hátban, a nyakban, a karokban vagy a lábokban, izomfájdalom, izomgörcsök, ízületi fájdalom, fájdalom a szájból vagy a torokban
- a száj/fogíny/nyelv gyulladása
- általános rossz közérzet, gyengeség, hányás, hasmenés, hasfájás, gyomorhurut, csuklás
- kóros májfunkciós tesztek
- gyomorégés
- vizsgálatokkal észlelhető rendellenességek: vér vagy fehérje a vizeletben, csökkent pulzusszám, szabálytalan vagy rendellenes szívverés, magas vérnyomás, vesefunkció károsodás, fehérvérsejtek a vizeletben
- zúzódások
- az SM betegség relapszusa
- reszketés, érzékelés kiesése, égető vagy szűrő érzés
- autoimmun eredetű túlságosan aktív vagy nem elég aktív pajzsmirigy, pajzsmirigy-ellenes antitestek vagy struma (a pajzsmirigy duzzanata a nyakon)
- a karok és/vagy a lábak duzzanata
- látási problémák, kötőhártyagyulladás, pajzsmirigybetegséggel kapcsolatos szembetegség
- forgó jellegű szédülés vagy egyensúlyvesztés
- szorongásérzés, depresszió
- a szokásosnál erősebb vérzéssel vagy hosszabb ideig tartó vagy rendszertelen menstruáció
- pattanások, a bőr kivörösödése, túlzott verejtékezés, a bőr elszíneződése
- orrvérzés, véraláfutás
- hajhullás

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **Fertőzések:** fogfertőzés, fogtályog, gyomorfertőzés, ínygyulladás, körömgomba, mandulagyulladás, heveny arcüreggyulladás, baktérium okozta bőrfertőzés, pneumonitisz
- lábgomba
- túlzott immunválasz
- kóros hüvelykenet, baktérium okozta hüvelyi fertőzés
- fokozott érzékelés, érzékelési zavarok, mint például zsibbadás, bizsergés és fájdalom
- kettős látás
- fülfájás

- nyelési nehézség, torok irritáció, asztma, hurutos köhögés
- testsúly csökkenés, testsúly növekedés, vörösvértestszám csökkenés, vércukorszint emelkedés, a vörösvértestek méretének növekedése,
- székrekedés, savas reflux, szájszárazság
- végbélvérzés
- fogínyvérzés
- étvágycsökkenés
- hólyagok a bőrön,éjszakai verejtékezés, arcduzzadás, bőrgyulladás,ekzema, bőr léziók
- izom-és csontfájdalom, ízületi merevség, kellemetlen érzés a karokban és lábokban, izom eredetű mellkasi fájdalom
- vesekő, keton-testek ürítése a vizeletbe
- csökkent/gyenge immunrendszer
- fehérvérsejtszám növekedés: monocitózis

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- liszteriózis/liszteria meningitisz

A betegkártyát és ezt a betegtájékoztatót minden Önt kezelő orvosnak mutassa meg, ne csak a neurológusának.

Ezeket az információkat elolvashatja a betegkártyán és a betegeknek szóló útmutatóban is, amelyeket kezelőorvosa fog odaadni Önnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a LEMTRADA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A mikrobiális szennyeződés kockázata miatt javasolt a készítményt a hígítás után azonnal felhasználni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az 2°C – 8°C hőmérsékleten, fénytől védve sem lehet hosszabb, mint 8 óra.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket lát a folyadékban, illetve ha az injekciós üvegben lévő folyadék el van színeződve.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon szennyvízbe. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a LEMTRADA

A készítmény **hatóanyaga** az alemtuzumab.

Minden egyes injekciós üveg 12 mg alemtuzumabot tartalmaz 1,2 ml folyadékban.

Egyéb összetevők:

- dinátrium-foszfát-dihidrát (E339)
- dinátrium-edetát-dihidrát
- kálium-klorid (E508)
- kálium-dihidrogén-foszfát (E340)
- poliszorbát 80 (E433)
- nátrium-klorid
- injekcióhoz való víz

Milyen a LEMTRADA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A LEMTRADA átlátszó, színtelen vagy enyhén sárgás koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum), amely dugóval lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

Minden egyes dobozban 1 injekciós üveg található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Nagy-Britannia

Gyártó

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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 BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00
Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi 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

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: +33 1 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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0)845 372 7101

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

Az alábbi rendelkezésre álló kockázatsökkentő anyagok arra szolgálnak, hogy segítsék a betegek tájékoztatását a lehetséges mellékhatásokról és a bizonyos esetekben szükséges teendőkről:

1. Betegkártya: Ezt a beteg azért hordja magánál, hogy mindig megmutassa az őt kezelő bármely egészségügyi szakembernek, aki így értesülni fog, hogy az adott beteg LEMTRADA-kezelést kap
2. Betegeknek szóló útmutató: További információkat tartalmaz az autoimmun reakciókról, fertőzésekről és egyebekről.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Információk a kockázatok minimalizálásáról – autoimmun betegségek

- Rendkívül fontos, hogy betege megértse, mennyire fontos a havonta esedékes vizsgálatok szigorú betartása (az utolsó infúzió után 4 évig), még abban az esetben is, ha nincsenek tünetei és SM-betegsége megfelelően kontrollált.
- Betegével együttműködve Önnek kell gondoskodnia a rendszeres vizsgálatok megtervezéséről és megszervezéséről.
- Ha a beteg nem működik együtt, akkor további tanácsadásra van szükség, ahol hangsúlyozni kell, hogy milyen kockázatokat jelent, ha kihagyja az ütemezett ellenőrző vizsgálatokat.
- Nyomon kell követnie betege vizsgálati eredményeit, és éberrel figyelnie kell a nemkívánatos események esetleges tüneteire.
- Betegével együtt tekintse át a LEMTRADA betegeknek szóló útmutatóját és a betegtájékoztatót. Emlékeztesse betegét, hogy ő is éberrel figyelje, nem észlel-e olyan tüneteket, amelyek az autoimmun betegségre utalnak, és ha bármilyen kétség merül fel benne, kérjen orvosi segítséget.

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok is rendelkezésre állnak:

- LEMTRADA Health Care Professional Guide (Útmutató egészségügyi szakembereknek)
- LEMTRADA Training Module (Oktatómodul)
- LEMTRADA Prescriber's Check-list (Ellenőrzőlista a gyógyszer felírásához)

További információkért olvassa el az Alkalmazási előírást, amely az EMA fent jelzett honlapjáról érhető el.

Információk a LEMTRADA-kezelés előkészítéséről és a betegek monitorozásáról

- Javasolt, hogy minden kezelési ciklus első 3 napján a betegek kortikoszteroidot kapjanak közvetlenül a LEMTRADA-infúzió előtt. Fontolóra kell venni a LEMTRADA beadása előtti előzetes antihisztamin- és/vagy antipiretikum-kezelést is.
- Herpes elleni orális készítményt kell adni minden betegnek a kezelés alatt és utána 1 hónapig. Klinikai vizsgálatok során a betegek naponta kétszer 200 mg aciklovirt, ill. ezzel egyenértékű profilaxist kaptak.
- Az Alkalmazási előírás 4. pontjában leírtak szerint el kell végezni a kiindulási teszteket és szűrővizsgálatokat.
- Beadás előtt meg kell vizsgálni, hogy az injekciós üveg nem tartalmaz-e látható részecskéket, illetve nincs-e elszíneződve. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket lát a folyadékban, illetve ha az injekciós üvegben lévő folyadék el van színeződve.
HASZNÁLAT ELŐTT NE RÁZZA FEL AZ INJEKCIÓS ÜVEGEKET.
- Aseptikus technikát alkalmazva szívjon fel 1,2 ml LEMTRADA-t az injekciós üvegből egy fecskendőbe, és fecskendezze be 100 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-kloridos oldatos infúzióba vagy (5%) glükózos oldatos infúzióba. Az infúziós tartályt óvatosan fejjel lefelé kell fordítani, hogy összekeveredjen az oldat. A LEMTRADA nem tartalmaz tartósítószeret, ezért ügyelni kell az elkészített oldat sterilitásának biztosítására.
- A LEMTRADA oldatos infúziót intravénásan infundálva, kb. 4 óra alatt kell beadni.
- Más gyógyszert nem szabad hozzáadni a LEMTRADA oldatos infúzióhoz, illetve nem szabad egy időben, azonos intravénás szereléken infundálni.

- A mikrobiális szennyeződés kockázata miatt javasolt a készítményt a hígítás után azonnal felhasználni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, de az 2°C – 8°C hőmérsékleten, fénytől védve sem lehet hosszabb, mint 8 óra.
- Be kell tartani a gyógyszer megfelelő kezelésére és hulladékkezelésére vonatkozó eljárásokat. Bármilyen kifolyt vagy kiömlött termék, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Minden egyes infúzió beadása közben és azt követően 2 órán keresztül a beteget obszerválni kell, hogy nem alakul-e ki infúzióval kapcsolatos reakció. Szükség esetén tüneti kezelés kezdeményezhető – lásd az Alkalmazási előírást. A beteget az autoimmun betegségek irányában havonta tesztelni kell, az utolsó infúziótól számítva 4 éven keresztül. További információkért tekintse meg a LEMTRADA egészségügyi szakembereknek szóló útmutatóját, vagy olvassa el az Alkalmazási előírást, amely az EMA fent jelzett honlapjáról érhető el.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK
INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a(z) alemtuzumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Az alemtuzumab antitest-dependens celluláris citolízis és komplement-mediált lízis révén fejt ki hatását, a T és B limfociták sejtfelszínéhez történő kötődés után, a keringő B és T limfociták szintjének későbbi csökkenésével fokozva a fertőzések kialakulásának és a fennálló fertőzések rosszabbodásának kockázatát. A hatásmechanizmus és az aktív fertőzések súlyosbodásának biológiai valószínűsége alapján az javasolt, hogy az alemtuzumab-kezelés megkezdése súlyos aktív fertőzés esetén annak gyógyulásig ellenjavallatként kerüljön feltüntetésre.

Az áttekintett időszak adatai alapján ok-okozati összefüggést azonosítottak a listeriosis/listeria meningitis és az alemtuzumab-kezelés között, a kezelés megkezdése előtt és alatt. Összesen 26 súlyos, listeriosissal kapcsolatos eseményt jelentettek, köztük egy, a forgalomba hozatalt követő, fatális kimenetelű esetet azonosítottak, mely esetben az okozati összefüggést az alemtuzumabbal nem lehetett kizárni. Emellett, e felülvizsgálatban a listeriosis megjelenésének idejét is megbecsülték. Egy mellékhatás jelentésben megemlítették, hogy mint a legtöbb listeriosis esetében, a tünetek az utolsó alemtuzumab-infúziót követően, nagyon gyorsan jelentkeztek, mely arra utal, hogy a betegek már az alemtuzumab-infúziót megelőzően bakteriális fertőzésben szenvedtek. Az invazív listeriosis lappangási ideje széles (átlag 8 nap, 1-67 nap közötti tartomány). A központi idegrendszert érintő esetekben ez az időszak szűkebb (átlag 9 nap, 1-14 nap közötti tartomány) (Goulet et al. 2013). Egy másik klinikai vizsgálatban az átlagos lappangási idő 11 nap, és 90%-a 28 napon belül fordul elő. A megfigyelések alapján, és a Listeria kórokozók széles lappangási ideje miatt, ami általában két hét, a PRAC azt javasolja, hogy a meglévő figyelmeztetések közé fel kell venni azt, hogy nem csak egy hónappal az alemtuzumab-infúzió adását követően, hanem két héttel az alemtuzumab-infúzió adása előtt, valamint a kezelés alatt is elkerülendőek a listeriával esetleg szennyezett élelmiszerek.

Az áttekintett időszak adatai alapján ok-okozati összefüggést azonosítottak a pneumonitis és alemtuzumab-kezelés között. Klinikai vizsgálatokban, 1217 LEMTRADA-val kezelt betegből 6 beteg (0,5%) szenvedett különböző súlyossági fokú pneumonitisben. Fibrózissal járó hiperszenzitív pneumonitis esetei fordultak elő. A további jelentett esetek, többségük a forgalomba hozatalt követő időszakban, melyek közül néhány (n=18) kevesebb, mint egy hónappal az alemtuzumab-kezelést követően fordult elő, arra ösztönözte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy kiegészítő figyelmeztető információt adjon a pneumonitis lehetséges kialakulására vonatkozóan az alemtuzumabbal kezelt betegeknél.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az alemtuzumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a(z) alemtuzumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.