

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal produzido numa cultura de células de mamíferos (ovário de hamster chinês) em suspensão num meio nutritivo através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Concentrado transparente, incolor a ligeiramente amarelo, com pH entre 7,0 e 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LEMTRADA é indicado para doentes adultos com esclerose múltipla Surto-Remissão (EMSR) com doença ativa definida por critérios clínicos ou imagiológicos (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LEMTRADA deve ser iniciado e supervisionado por um neurologista com experiência no tratamento de doentes com Esclerose Múltipla (EM). Devem estar disponíveis especialistas e os equipamentos necessários para proceder ao diagnóstico atempado e gestão das reações adversas mais frequentes, particularmente doenças autoimunes e infeções.

Devem estar disponíveis recursos para a avaliação de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.

Os doentes tratados com LEMTRADA têm que receber o Cartão de alerta do Doente e Guia do Doente, assim como informação acerca dos riscos de LEMTRADA (ver também o folheto informativo).

Posologia

A dose recomendada de LEMTRADA é de 12 mg/dia, administrada por perfusão intravenosa durante 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais.

Tratamento inicial de 2 ciclos:

- Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg)
- Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados 12 meses após o primeiro ciclo de tratamento.

Pode ser considerado, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais. (ver secção 5.1):

- Terceiro ou quarto ciclo: 12 mg / dia em 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior, em doentes com actividade da doença de EM definida por critérios clínicos ou imagiológicos (ver secção 5.1).

Se uma dose não for administrada, esta não deve ser administrada no mesmo dia que uma dose previamente agendada.

Seguimento de doentes

A terapia inicial recomendada é de 2 ciclos de tratamento e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais, (ver Posologia) com um período de seguimento de segurança dos doentes, desde o início do primeiro ciclo de tratamento, a 48 meses após a última perfusão do segundo ciclo de tratamento. Se for administrado um terceiro ou quarto ciclo adicional de tratamento, deve ser feito um seguimento de segurança contínuo até 48 meses após a última perfusão (ver secção 4.4).

Pré-tratamento

Os doentes devem ser pré-tratados com corticosteroides imediatamente antes da administração de LEMTRADA em cada um dos 3 primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes foram pré-tratados com 1.000 mg de metilprednisolona durante os 3 primeiros dias de cada ciclo de tratamento com LEMTRADA.

Também pode ser considerado o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA.

Deve ser realizada profilaxia oral para infeção por herpes a todos os doentes a partir do primeiro dia de cada ciclo de tratamento e, no mínimo, até 1 mês após o tratamento com LEMTRADA (ver também "Infeções" na secção 4.4). Nos ensaios clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir, ou equivalente, duas vezes por dia.

População Idosa

Os estudos clínicos não incluíram doentes com mais de 61 anos de idade. Não foi determinado se apresentam uma resposta diferente à dos doentes mais novos.

Compromisso renal ou hepático

LEMTRADA não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de LEMTRADA em crianças com EM, com 0 a 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas. Não existe uma utilização relevante de alemtuzumab em crianças, do nascimento até menos de 10 anos de idade, para o tratamento de esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

LEMTRADA tem que ser diluído antes da perfusão. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de um período de aproximadamente 4 horas.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Doentes com infeção ativa grave até à resolução da infeção

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

LEMTRADA não é recomendado para doentes com doença inativa ou doença estabilizada já em terapêutica.

Devem ser fornecidos o Folheto Informativo, o Cartão de Alerta do Doente e o Guia do Doente aos doentes tratados com LEMTRADA. Antes do tratamento, os doentes devem ser informados acerca dos riscos e benefícios e de se comprometerem com consultas de seguimento desde o início do tratamento até 48 meses após a última perfusão do segundo ciclo de tratamento com LEMTRADA. Se for administrado um ciclo de tratamento adicional, o seguimento de segurança irá prolongar-se até 48 meses após a última perfusão.

Autoimunidade

O tratamento pode resultar na formação de autoanticorpos e aumentar o risco de condições de mediação autoimune, incluindo púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), alterações da tiroide ou, raramente, nefropatias (p. ex., doença antiglomerular da membrana basal). Devem ser tomadas precauções no caso de doentes com condições autoimunes anteriores além da EM, embora os dados disponíveis sugiram não haver qualquer agravamento das condições autoimunes preexistentes após o tratamento com LEMTRADA.

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Foram observadas ocorrências graves de PTI em aproximadamente 12 (1%) doentes tratados em ensaios clínicos controlados de EM (correspondente a uma taxa anual de 4,7 ocorrências/1000 doentes-ano). Foram observadas mais 12 ocorrências graves de PTI de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento (taxa anual acumulada de 2,8 ocorrências/1000 doentes-ano). Um doente desenvolveu PTI que não foi reconhecida até à implementação do requisito de monitorização mensal do sangue, tendo o doente morrido de hemorragia intracerebral. Em 79,5% dos casos, o aparecimento de PTI ocorreu no período de 4 anos após a primeira exposição. No entanto em alguns casos desenvolveu-se PTI anos mais tarde. Os sintomas de PTI podem incluir (entre outros) tendência para hematomas, petéquias, hemorragia mucocutânea espontânea (p. ex., epistaxe, hemoptise) e hemorragia menstrual irregular ou superior ao normal. A hemoptise pode também ser indicativa de doença anti-GMB (ver abaixo), sendo necessária a realização de um diagnóstico diferencial adequado. Relembre ao doente que deverá estar atento(a) aos sintomas que possa ter e procurar auxílio médico de imediato se surgir alguma condição.

Devem ser obtidos hemogramas completos com contagem diferencial antes de iniciar o tratamento e mensalmente a partir do início do tratamento durante 48 meses após a última perfusão. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de PTI. Se existir suspeita de PTI, deve obter-se um hemograma completo imediatamente.

Se o início de PTI for confirmado, deve iniciar-se a intervenção médica apropriada de imediato, incluindo o reencaminhamento urgente para um especialista. Os dados de ensaios clínicos de EM têm demonstrado que o cumprimento do requisito de monitorização do sangue e a informação relativamente aos sinais e sintomas da PTI têm resultado numa deteção e tratamento precoces da PTI, sendo que a maioria dos casos reagiu a tratamentos médicos de primeira linha.

Não é conhecido o risco potencial associado com a continuação do tratamento com LEMTRADA após a ocorrência de PTI.

Nefropatias

Foram observadas nefropatias, incluindo doença antiglomerular da membrana basal (anti-GMB), em 6 (0,4%) doentes em ensaios clínicos de EM de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento, tendo estas ocorrido geralmente no período de 39 meses após a última administração de LEMTRADA. Nos ensaios clínicos, foram observados 2 casos de doença anti-GMB. Os dois casos foram graves e identificados precocemente através da monitorização clínica e laboratorial e responderam favoravelmente ao tratamento.

As manifestações clínicas de nefropatia podem incluir elevação da creatinina sérica, hematuria e/ou proteinúria. Embora não tenha sido observada nos ensaios clínicos, é possível a ocorrência de hemorragia

alveolar, na forma de hemoptise, com a doença anti-GMB. A hemoptise pode também ser indicativa de PTI (ver abaixo), sendo necessária a realização de um diagnóstico diferencial adequado. O doente deverá ser lembrado para estar atento(a) aos sintomas que possa ter e procurar auxílio médico de imediato se surgir alguma condição. A doença anti-GMB pode provocar insuficiência renal, sendo necessário efetuar diálise e/ou transplante caso não seja tratada rapidamente, e pode constituir perigo de vida se não for tratada.

Devem ser obtidos os níveis de creatinina sérica antes de iniciar o tratamento e, mensalmente, a partir do início do tratamento, durante 48 meses após a última perfusão. Deve ser obtida uma análise da urina com microscopia antes de iniciar o tratamento e, mensalmente, a partir do início do tratamento, durante 48 meses após a última perfusão. A observação de alterações clinicamente significativas em relação ao valor da creatinina sérica no início do tratamento, de hematúria inexplicável e/ou de proteinúria, deverá ser seguida de uma avaliação aprofundada de nefropatias, incluindo o reencaminhamento imediato para um especialista. A detecção e tratamento precoces de nefropatias podem diminuir o risco de resultados não favoráveis. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de nefropatias.

Não é conhecido o risco potencial associado com a continuação do tratamento com LEMTRADA após a ocorrência de nefropatias.

Alterações da tireoide

Foi observada doença endócrina da tiróide incluindo patologia autoimune da tiróide em cerca de 36,8% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg em ensaios clínicos de EM de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento após a primeira exposição ao LEMTRADA. A incidência de acontecimentos da tireoide foi maior em doentes com antecedentes de alterações da tireoide, tanto no grupo de tratamento de LEMTRADA como no grupo de interferão beta 1a (IFNB-1a). Nos doentes com alterações da tireoide, LEMTRADA deve ser administrado se o potencial benefício justificar os riscos potenciais. A patologia autoimune da tireoide observada incluiu hipertiroidismo ou hipotiroidismo. A maioria das ocorrências foi de gravidade ligeira a moderada. Ocorreram casos graves de doença endócrina em 4,4% dos doentes, com adoença de *Basedow* (também conhecida como doença de Graves), o hipertiroidismo, o hipotiroidismo, a tireoidite autoimune e o bócio a ocorrerem em mais de 1 doente. A maioria dos casos relacionados com a tireoide foi gerida com tratamento médico convencional, mas foi necessária intervenção cirúrgica em alguns doentes. Nos ensaios clínicos, os doentes que desenvolveram casos relacionados com a tireoide foram autorizados a continuar o tratamento com LEMTRADA. Embora exista uma experiência limitada, as alterações da tireoide geralmente não pioraram nos doentes que continuaram o tratamento. Um tratamento adicional com LEMTRADA deve ser considerado individualmente tendo em conta a condição clínica do respetivo doente.

Devem ser obtidos testes de função da tireoide, p. ex., níveis da hormona estimuladora da tireoide, antes de iniciar o tratamento e de 3 em 3 meses a partir do início do tratamento durante 48 meses após a última perfusão. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de disfunção tireoideia.

A doença da tireoide representa riscos especiais em mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Nos ensaios clínicos, 74% dos doentes com um resultado positivo para anticorpos anti tiróide peroxidase (anti-TPO) no início do tratamento desenvolveram um acontecimento adverso relacionado com a tiróide quando comparado com 38% dos doentes com um resultado inicial negativo. A grande maioria (aproximadamente 80%) dos doentes que apresentaram um acontecimento adverso relacionado com a tireoide após o tratamento, tinha obtido um resultado negativo para o teste de anticorpos anti-TPO no início do tratamento. Deste modo, independentemente do estado dos anticorpos anti-TPO antes do tratamento, os doentes podem desenvolver um acontecimento adverso relacionado com a tireoide e devem efetuar periodicamente todos os testes conforme descrito acima.

Citopenias

Com pouca frequência, foram notificadas suspeitas de citopenias autoimunes, p. ex., neutropenia, anemia hemolítica e pancitopenia, em ensaios clínicos de EM. Os resultados do hemograma completo (ver secção anterior sobre PTI) devem ser utilizados para monitorizar as citopenias. Se uma citopenia for confirmada,

deve iniciar-se a intervenção médica apropriada de imediato, incluindo o reencaminhamento para um especialista.

Reações associadas à perfusão (RAP)

Nos ensaios clínicos, as reações associadas à perfusão (RAP) foram definidas como qualquer acontecimento adverso ocorrido durante ou até 24 horas após a perfusão de LEMTRADA. A maioria destas reações pode dever-se à libertação de citoquinas durante a perfusão. A maioria dos doentes tratados com LEMTRADA em ensaios clínicos de EM apresentou RAP ligeiras a moderadas durante e/ou até 24 horas após a administração de LEMTRADA 12 mg. A incidência de RAP foi maior no 1º ciclo do que nos ciclos subsequentes. Dos dados de seguimento disponíveis, incluindo dos doentes que receberam ciclos de tratamento adicionais, as RAP mais comuns incluíram cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náuseas, urticária, prurido, insónia, arrepios, afrontamento, fadiga, dispneia, disgeusia, mal-estar torácico, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, tonturas e dor. Ocorreram reações graves em 3% dos doentes, que incluíram casos de cefaleia, pirexia, urticária, taquicardia, fibrilhação auricular, náuseas, mal-estar torácico e hipotensão. As manifestações clínicas de anafilaxia podem parecer semelhantes às manifestações clínicas de reações associadas à perfusão, mas tendem a ser mais graves ou potencialmente constituir perigo de vida. Reações atribuídas à anafilaxia foram notificadas com raridade em comparação com as reações associadas à perfusão.

Recomenda-se que os doentes recebam pré-medicação para aliviar os efeitos das reações à perfusão (ver secção 4.2). A maioria dos doentes em ensaios clínicos controlados recebeu anti-histamínicos e/ou antipiréticos, pelo menos, antes de uma perfusão de LEMTRADA. Apesar do pré-tratamento podem ocorrer RAP nos doentes. Recomenda-se a vigilância de reações à perfusão durante a perfusão de LEMTRADA e até 2 horas após a mesma. Se ocorrer uma RAP, deve ser administrado o tratamento sintomático necessário. Se a perfusão não for bem tolerada, a duração da perfusão pode ser prolongada. Se ocorrerem reações graves à perfusão, deve ser considerada a interrupção imediata da perfusão intravenosa. Nos ensaios clínicos, as ocorrências de anafilaxia ou de reações graves que exigiram interrupção do tratamento, foram muito raras. Os médicos devem estar cientes dos antecedentes cardíacos do doente dado que as reações associadas à perfusão podem incluir sintomas cardíacos como a taquicardia. Devem estar disponíveis recursos para a avaliação de anafilaxia ou de reações graves.

Infeções

Ocorreram infeções em 71% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg, em comparação com 53% dos doentes tratados com interferão beta-1a [IFNB 1a] subcutâneo (44 mcg, 3 vezes por semana), em ensaios clínicos controlados de EM com duração máxima de 2 anos, apresentando uma gravidade ligeira a moderada. As infeções que ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA do que nos doentes tratados com IFNB 1a incluíram nasofaringite, infeção do trato urinário, infeção das vias respiratórias superiores, sinusite, herpes oral, gripe e bronquite. Ocorreram infeções graves em 2,7% dos doentes tratados com LEMTRADA em comparação com 1% dos doentes tratados com IFNB-1a em ensaios clínicos controlados de EM. As infeções graves no grupo de LEMTRADA incluíram: apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes zóster e infeção dentária. As infeções apresentaram geralmente uma duração típica e foram resolvidas com tratamento médico convencional.

Observou-se uma taxa anual acumulada de infeções de 0,99 com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento após a primeira exposição a LEMTRADA, por comparação com 1,27 em ensaios clínicos controlados.

Nos ensaios clínicos, ocorreram infeções graves pelo vírus varicela-zóster, incluindo varicela primária e reativação do varicela-zóster, com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg (0,4%), em comparação com os doentes tratados com IFNB-1a (0%). Foi também notificada infeção do colo do útero pelo vírus do papiloma humano (VPH), incluindo displasia do colo do útero, em doentes tratados com LEMTRADA 12 mg (2%). Recomenda-se o rastreio anual do VPH para doentes do sexo feminino.

Foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com LEMTRADA e com IFNB-1a nos ensaios clínicos controlados. Foi notificada tuberculose ativa e latente em 0,3% dos doentes tratados com

LEMTRADA, com maior frequência em regiões endêmicas. O rastreio da tuberculose deve ser realizado de acordo com as diretrizes locais antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA. Antes do início da terapia, todos os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infecção ativa ou inativa (“latente”) de tuberculose, de acordo com as diretrizes locais.

Foram notificados casos de Listeriose/*Listeria meningitis* em doentes tratados com LEMTRADA, geralmente até um mês após a perfusão. Para reduzir o risco de infecção, os doentes a receber LEMTRADA deverão evitar a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, queijos de pasta mole e produtos lácteos não pasteurizados duas semanas antes, durante, e pelo menos um mês após a perfusão com LEMTRADA.

Ocorreram infecções fúngicas de superfície, especialmente a candidíase oral e vaginal, com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA (12%) do que nos doentes tratados com IFNB-1a (3%) em ensaios clínicos controlados de EM.

Foi notificada pneumonite em doentes que receberam perfusões de LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Os doentes devem ser informados para reportar sintomas de pneumonite, que podem incluir falta de ar, tosse, pieira, dor ou aperto no peito e hemoptise.

O início do tratamento com LEMTRADA deve ser adiado em doentes com infecção ativa grave até à sua resolução. Os doentes que recebem LEMTRADA devem ser instruídos a notificar ao médico sintomas de infecção.

A profilaxia com um agente oral anti-herpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com LEMTRADA e continuada, no mínimo, até 1 mês após cada ciclo de tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir, ou equivalente, duas vezes por dia.

LEMTRADA não foi administrado para o tratamento da EM em simultâneo com ou após terapias antineoplásicas ou imunossupressoras. Tal como com outras terapias imunomoduladoras, os potenciais efeitos combinados sobre o sistema imunitário devem ser tidos em conta ao considerar-se a administração de LEMTRADA. A utilização concomitante de LEMTRADA com qualquer uma destas terapias pode aumentar o risco de imunossupressão.

Não estão disponíveis dados sobre a associação entre o LEMTRADA e a reativação do vírus de hepatite B (VHB) ou vírus de hepatite C (VHC), visto que os doentes com infecções ativas ou crônicas foram excluídos dos ensaios clínicos. Deve ser considerado o rastreio de doentes com alto risco de infecção por VHB e/ou VHC antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA e a prescrição de LEMTRADA a doentes identificados como portadores do VHB e/ou VHC deve ser ponderada tendo em conta o risco destes doentes sofrerem danos irreversíveis no fígado em função de uma potencial reativação do vírus devido a um estado pré-existente.

Malignidade

Tal como com outras terapias imunomoduladoras, devem ser tomadas precauções ao iniciar a terapia com LEMTRADA no caso de doentes com malignidade preexistente e/ou continuada. Não se sabe atualmente se LEMTRADA confere um maior risco de desenvolvimento de malignidade da tiroide, visto que a autoimunidade da tiroide em si, pode constituir um fator de risco.

Contraceção

Foi observada transferência placentária e potencial atividade farmacológica de LEMTRADA em ratos durante a gestação e após o parto. As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 4 meses após um ciclo de tratamento com LEMTRADA (ver secção 4.6).

Vacinas

Recomenda-se que os doentes tenham concluído os requisitos de imunização locais, pelo menos 6 semanas antes do tratamento com LEMTRADA. A capacidade de gerar uma resposta imunológica a qualquer vacina após o tratamento com LEMTRADA não foi estudada.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após um ciclo de tratamento com LEMTRADA não foi formalmente estudada em ensaios clínicos controlados de EM e não deve ser administrada a doentes com EM que tenham recebido recentemente um ciclo de LEMTRADA.

Vacinação/teste de anticorpos para o vírus varicela-zóster

Tal como acontece com qualquer medicamento de modulação imunológica, antes de iniciar um ciclo de tratamento com LEMTRADA, os doentes sem antecedentes de varicela ou não vacinados contra o vírus varicela-zóster (VVZ) devem ser testados quanto à presença de anticorpos para o VVZ. Deve ser considerada a vacinação contra o VVZ em doentes com resultado negativo para os anticorpos antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA. Para permitir alcançar o efeito total da vacinação contra o VVZ, o tratamento com LEMTRADA deve ser adiado 6 semanas após a vacinação.

Análises laboratoriais recomendadas para monitorização de doentes

As análises laboratoriais devem ser realizadas em intervalos periódicos até 48 meses após o último ciclo de tratamento com LEMTRADA, de forma a monitorizar os sinais precoces de doença autoimune:

- Hemograma completo com contagem diferencial (antes de iniciar o tratamento e mensalmente após o início)
- Níveis de creatinina sérica (antes de iniciar o tratamento e mensalmente após o início)
- Análise de urina com microscopia (antes de iniciar o tratamento e mensalmente após o início)
- Teste da função da tiroide, p. ex., nível da hormona estimuladora da tiroide (antes de iniciar o tratamento e trimestralmente após o início)

Após este período de tempo, devem ser efetuados testes quando observados sinais clínicos indicadores de nefropatias ou disfunção tiroideia.

Informação a partir do uso de alemtuzumab antes da autorização de introdução no mercado de LEMTRADA fora dos estudos patrocinados pela empresa

As seguintes reações adversas foram identificadas antes do registo de LEMTRADA durante a utilização de alemtuzumab para o tratamento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), assim como para o tratamento de outras afeções, geralmente a doses mais altas e mais frequentes (p. ex., 30 mg) do que a recomendada no tratamento da EM. Uma vez que estas reações foram notificadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível calcular com fiabilidade a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao alemtuzumab.

Doença autoimune

Os casos de autoimunidade notificados em doentes tratados com alemtuzumab incluíram neutropenia, anemia hemolítica (incluindo um caso fatal), hemofilia adquirida, doença anti-GMB e doença da tiroide. Foram notificados fenómenos autoimunes graves, por vezes fatais, incluindo anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, anemia aplásica, síndrome de *Guillain-Barré* e polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crónica nos doentes tratados com alemtuzumab sem esclerose múltipla. Foi notificado um resultado positivo para o teste de *Coombs* num doente oncológico tratado com alemtuzumab. Foi notificado um caso fatal de doença de enxerto contra hospedeiro associado à transfusão num doente oncológico tratado com alemtuzumab.

Reações associadas à perfusão

Foram observados RAP graves, por vezes fatais, incluindo broncospasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, paragem respiratória, enfarte miocárdico, arritmias, insuficiência cardíaca aguda e paragem cardíaca em doentes sem esclerose múltipla tratados com doses de

alemtuzumab mais altas e mais frequentes do que as utilizadas para o tratamento da esclerose múltipla. Foi ainda notificada anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático e angiedema.

Infeções e infestações

Foram notificadas infeções graves, por vezes fatais, de origem viral, bacteriana, protozoária e fúngica, incluindo casos de reativação de infeções latentes, em doentes sem esclerose múltipla tratados com doses de alemtuzumab mais altas e mais frequentes do que as utilizadas para o tratamento da esclerose múltipla. Foi notificada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em doentes com B-CLL, com ou sem tratamento com alemtuzumab. A frequência de LEMP nos doentes com B-CLL tratados com alemtuzumab não é superior à frequência de fundo.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Foram notificadas reações de hemorragia grave em doentes sem esclerose múltipla.

Cardiopatias

Foram notificados casos de insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fração de ejeção diminuída em doentes sem esclerose múltipla tratados com alemtuzumab e que receberam tratamento prévio com agentes cardiotoxicos.

Doenças linfoproliferativas ligadas ao vírus de Epstein-Barr

Foram observadas doenças linfoproliferativas ligadas ao vírus de Epstein-Barr fora dos estudos patrocinados pela empresa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais da interação medicamentosa com LEMTRADA na dose recomendada em doentes com esclerose múltipla. Num ensaio clínico controlado com doentes com esclerose múltipla recentemente tratados com interferão beta e acetato de glatirâmico, foi necessário interromper o tratamento 28 dias após o início do tratamento com LEMTRADA.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As concentrações séricas estiveram baixas ou abaixo do limiar de deteção no período de 30 dias após cada ciclo de tratamento. Consequentemente, as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes quando receberem um ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após esse ciclo de tratamento.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de LEMTRADA em mulheres grávidas é limitada. LEMTRADA deverá ser administrado durante a gravidez unicamente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

É sabido que a IgG humana pode atravessar a barreira placentária; alemtuzumab pode também atravessar a barreira placentária e representar um risco potencial para o feto. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não se sabe se o alemtuzumab pode ser nocivo para o feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

A doença da tiroide (ver secção 4.4 *Alterações da Tiroide*) representa riscos especiais em mulheres grávidas. Se não for realizado o tratamento do hipotireoidismo durante a gravidez, existe um maior risco de aborto espontâneo e efeitos no feto como, por exemplo, atraso de desenvolvimento mental e nanismo. Nas mães com doença de *Graves*, pode ocorrer transferência de anticorpos estimulantes do recetor da hormona estimuladora da tiroide, maternos para o feto, resultando em doença de *Graves* neonatal transitória.

Amamentação

O alemtuzumab foi detetado no leite e na ninhada de um rato do sexo feminino a amamentar.

Não se sabe se alemtuzumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada. Consequentemente, a amamentação deve ser interrompida durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após a última perfusão de cada ciclo de tratamento. No entanto, os benefícios da imunidade conferida através do leite materno podem ser superiores aos riscos de uma exposição potencial da criança amamentada ao alemtuzumab.

Fertilidade

Não existem dados adequados sobre a segurança clínica relativamente ao efeito de LEMTRADA na fertilidade. Num subestudo em 13 doentes do sexo masculino tratados com LEMTRADA (tratados com 12 mg ou 24 mg), não foram observados sinais de aspermia, azoospermia, número de espermatozoides consistentemente reduzido, perturbações da motilidade, nem de um aumento de anomalias morfológicas dos espermatozoides.

É conhecida a presença de CD52 nos tecidos reprodutivos do ser humano e de roedores. Os dados de animais demonstraram efeitos sobre a fertilidade nos ratos humanizados (ver secção 5.3); no entanto, não é possível determinar o impacto potencial sobre a fertilidade humana durante o período de exposição com base nos dados disponíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de LEMTRADA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A maioria dos doentes apresenta RAP que ocorrem durante ou até 24 horas após o tratamento com LEMTRADA. Algumas das RAP (p. ex., tonturas) podem afetar temporariamente a capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas e devem ser tomadas precauções até que essas RAP estejam resolvidas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em ensaios clínicos

Um total de 1.486 doentes tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituíram a população de segurança numa análise agregada de estudos clínicos de EM, com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento, resultando em 8.635 doentes-ano de seguimento de segurança.

As reações adversas mais importantes foram autoimunidade (PTI, alterações da tiroide, nefropatias, citopenias), RAP e infeções. São descritas na secção 4.4.

As reações adversas mais frequentes com LEMTRADA (em $\geq 20\%$ dos doentes) foram erupções cutâneas, cefaleias, pirexia e infeções das vias respiratórias.

Lista tabelar de reações adversas

A tabela seguinte é baseada nos dados de segurança agregados de todos os doentes tratados com LEMTRADA 12 mg durante todo o seguimento realizado nos ensaios clínicos. As reações adversas que ocorreram em $\geq 0,5\%$ dos doentes são indicadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e Terminologia Preferencial da MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). As frequências estão definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas no estudo 1, 2, 3 e 4 observadas em $\geq 0,5\%$ dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg e vigilância pós comercialização

Classe de Sistema de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, infeção por vírus do herpes ¹ , infeção por Herpes zoster ²	Infeção das vias respiratórias inferiores, gastroenterite, candidíase oral, candidíase vulvovaginal, gripe, infeção do ouvido, pneumonia e infeção vaginal	Infeção dentária, abscesso dentário, onicomicose, gastroenterite viral, gengivite, infeção fúngica na pele, amigdalite, sinusite aguda, vaginose bacteriana, celulite, pneumonite	Listeriose/ <i>Listeria meningitis</i>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia, leucopenia	Linfadenopatia, trombocitopénica púrpura idiopática, trombocitopenia, aumento da contagem de glóbulos brancos, anemia por diminuição do hematócrito, neutrofilia, aumento da contagem de eosinófilos	Monocitose	
Doenças do sistema imunitário		Síndrome de libertação de citoquinas	Hipersensibilidade	
Doenças endócrinas	Doença de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroidite autoimune, bócio, anticorpo antitiroide positivo		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia*, ansiedade, depressão		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*	Surto de esclerose múltipla, tonturas*, hipostesia, parestesias, tremor, disgeusia*	Perturbação sensorial, hiperestesia	
Afeções oculares		Conjuntivite, Oftalmopatia endócrina, visão turva	Diplopia	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens	Dor de ouvidos	
Cardiopatias	Taquicardia*	Bradycardia*, palpitações		
Vasculopatias	Afrontamento*	Hipotensão*, hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*, tosse, epistaxe, soluços, dor orofaríngea	Aperto da garganta, irritação da garganta, asma, tosse com expectoração	
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Dor abdominal, vómitos, diarreia,	Obstipação, doença do refluxo	

		dispepsia*, estomatite	gastroesofágico, hemorragia gengival, boca seca, disfagia, transtorno gastrointestinal, hematoquesia	
Afeções hepatobiliares		Aspartataminotransferas e aumentada, alanina aminotransferase aumentada		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*, erupção cutânea*, prurido*, erupção cutânea generalizada*,	Eritema, equimose, alopecia, hiperidrose, acne	Bolhas, suores nocturnos, lesão cutânea, inchaço da face, eczema, dermatite	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, fraqueza do músculo, artralgia, dorsalgia, dores nas extremidades, espasmos musculares, dor cervical	Dor musculoesquelética, rigidez musculoesquelética, dor torácica musculoesquelética, desconforto nos membros	
Doenças renais e urinárias		Proteinúria, hematúria	Nefrolitíase, cetonúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia, menstruação irregular	Displasia do colo do útero, amenorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*, fadiga*, arrepios*	Mal-estar torácico*, dor*, edema periférico, astenia, doença semelhante a gripe, mal-estar geral, dor no local de perfusão		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina sanguínea, aumento da contagem de linfócitos, esterase leucocitária da urina positiva	Peso diminuído, aumento de peso, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, teste bacteriano positivo, redução da taxa de CD4 / CD8, aumento da glicemia, aumento do volume celular médio	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Contusão, reação relacionada com a perfusão		
Doenças do metabolismo e			Diminuição do apetite	

nutrição				
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e polipos)			Papiloma da pele	

¹ As infeções por vírus do herpes incluem: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infeção pelo vírus do herpes, herpes simplex genital, dermatite herpética, herpes simplex oftalmológico, sorologia positiva para herpes simplex.

² As infeções por herpes zoster incluem: Herpes zoster, Herpes zoster cutâneo disseminado, herpes zoster oftálmico, Herpes oftálmico, infeção neurológica por Herpes zoster, meningite por Herpes zoster.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Os termos marcados com um asterisco (*) na Tabela 1 incluem reações adversas notificadas como Reações Associadas à Perfusão. As RAP também incluem a fibrilhação auricular e anafilaxia, com uma ocorrência abaixo do limiar de 0,5% para acontecimentos relacionados (ver secção 4.4).

Perfil de segurança no seguimento de longo prazo

Nos dados de seguimento disponíveis observou-se que o tipo de reações adversas, incluindo gravidade e severidade, ocorridos nos grupos de tratamento com LEMTRADA, incluindo os doentes que receberam ciclos de tratamento adicionais, foram semelhantes aos dos estudos controlados ativos. A incidência de RAP foi maior no ciclo 1 do que nos ciclos subsequentes,

A taxa (reações por pessoa-ano) da maioria das reações adversas foi comparável ou reduzida nos anos 3-6 em relação aos anos 1 e 2, nos doentes que continuaram a partir de estudos clínicos controlados e que não receberam doses adicionais de LEMTRADA após os 2 ciclos iniciais de tratamento. A taxa de reações adversas da tiróide foi maior no ano três e decresceu a partir daí.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos controlados, dois doentes com EM receberam acidentalmente até 60 mg de LEMTRADA (ou seja, a dose total do ciclo de tratamento inicial) numa única perfusão e notificaram reações graves (cefaleias, erupções cutâneas e hipotensão ou taquicardia sinusal). As doses de LEMTRADA superiores às testadas nos estudos clínicos podem aumentar a intensidade e/ou duração das reações adversas associadas à perfusão ou os respetivos efeitos imunitários.

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem com alemtuzumab. O tratamento consiste na interrupção do medicamento e tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores selectivos, Código ATC: L04AA34.

Mecanismo de ação

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante e que tem como alvo a glicoproteína de superfície celular CD52 com 21-28 kD. Alemtuzumab é um anticorpo kapa IgG1 com regiões constantes e de estrutura variável humanas e regiões complementares de um anticorpo monoclonal murino (de rato). O anticorpo tem um peso molecular aproximado de 150 kD.

Alemtuzumab liga-se ao CD52, um antígeno da superfície celular presente a níveis elevados nos linfócitos T (CD3⁺) e B (CD19⁺) e a níveis mais baixos nas células *natural killer*(NK), monócitos e macrófagos. O CD52 não é detetado ou existe em níveis reduzidos nos neutrófilos, plasmócitos ou células estaminais da medula óssea. Alemtuzumab atua através da citólise celular dependente de anticorpos e lise mediada pelo complemento após a ligação à superfície celular de linfócitos T e B.

O mecanismo através do qual LEMTRADA exerce efeitos terapêuticos na EM não está totalmente explicado. No entanto, a investigação sugere efeitos imunomoduladores através da eliminação e repopulação de linfócitos, incluindo:

- Alterações no número, proporções e propriedades de alguns subconjuntos de linfócitos pós-tratamento
- Aumento da representação de subconjuntos de células T reguladoras
- Aumento da representação de linfócitos de memória T e B
- Efeitos transitórios nos componentes da imunidade inata (ou seja, neutrófilos, macrófagos, células NK)

A redução no nível de células B e T em circulação por ação de LEMTRADA, e subsequente repopulação, pode reduzir o potencial de um surto e, conseqüentemente, atrasar a progressão da doença.

Efeitos farmacodinâmicos

LEMTRADA esgota os linfócitos T e B em circulação após cada ciclo de tratamento, sendo observados os valores mais baixos 1 mês após um ciclo de tratamento (o ponto temporal pós-tratamento mais precoce nos estudos de fase 3). Ocorre repopulação de linfócitos ao longo do tempo, estando a repopulação das células B concluída normalmente após 6 meses. As contagens de linfócitos CD3⁺ e CD4⁺ crescem mais lentamente até aos valores normais, mas geralmente não regressam ao valor inicial antes de 12 meses após o tratamento. Aproximadamente 40% dos doentes apresentaram contagens de linfócitos totais a alcançar o limite inferior normal (LIN) 6 meses após cada ciclo de tratamento e aproximadamente 80% dos doentes apresentaram contagens de linfócitos totais a alcançar o LIN 12 meses após cada ciclo.

Os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e células *natural killer* apenas são afetados transitoriamente por LEMTRADA.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de LEMTRADA foram avaliadas em 3 ensaios clínicos aleatorizados, em ocultação para o investigador, com comparador ativo e 1 estudo de extensão não controlado, em ocultação para o investigador, em doentes com EMSR.

O plano/demografia do estudo para os estudos 1, 2, 3 e 4 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Plano do estudo e características iniciais para os estudos 1, 2, 3 e 4			
	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Nome do estudo	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Plano do estudo	Controlado, aleatorizado, em ocultação para o investigador	Controlado, aleatorizado, em dupla ocultação para o investigador	Controlado, aleatorizado, em ocultação para o investigador
Antecedentes da doença	Doentes com EM ativa, definida pela ocorrência de pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores.		Doentes com EM ativa, definida pela ocorrência de pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores e apresentando 1 ou mais lesões realçadas por contraste
Duração	2 anos		3 anos [‡]
População de estudo	Doentes sem tratamento anterior	Doentes com resposta desadequada a terapia anterior*	Doentes sem tratamento anterior
Características iniciais			
Idade média (anos)	33	35	32
Duração média/mediana da doença	2,0/1,6 anos	4,5/3,8 anos	1,5/1,3 anos
Duração média da terapia anterior para esclerose múltipla (≥1 fármaco utilizado)	Nenhuma	36 meses	Nenhuma
% que recebeu ≥ 2 terapias anteriores para esclerose múltipla	Não aplicável	28%	Não aplicável
Classificação EDSS média inicial	2,0	2,7	1,9
Estudo 4			
Nome do estudo	CAMMS03409		
Plano do estudo	Estudo de extensão não controlado, em ocultação para o investigador		
População de estudo	Doentes que participaram no CAMMS223, CAMMS323 ou CAMMS32400507 (características iniciais descritas acima)		
Duração da extensão	4 anos		

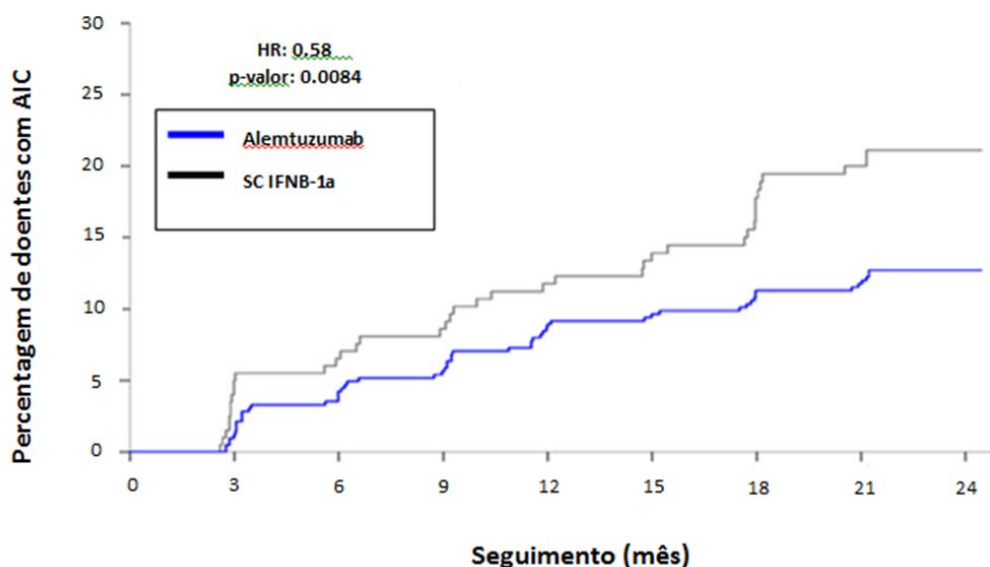
* Definida como notificação de pelo menos 1 surto nos doentes durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmico após manutenção da farmacoterapia durante pelo menos 6 meses.

‡ O endpoint primário do estudo foi avaliado aos 3 anos. O seguimento adicional forneceu dados com uma mediana de 4,8 anos (máximo 6,7).

Resultados dos estudos 1 e 2 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros finais essenciais clínicos e de RM nos estudos 1 e 2				
	Estudo 1		Estudo 2	
Nome do estudo	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Parâmetros finais clínicos	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Taxa de surtos ¹ Taxa de Surto Anualizada (TSA) (IC de 95%)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Razão da taxa (IC de 95%) Redução do risco	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Incapacidade ¹ (Agravamento da Incapacidade Confirmada [AIC] ² Doentes com 6 meses de AIC (IC de 95%)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Razão de perigo (IC de 95%)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Doentes sem surtos no Ano 2 (IC de 95%)	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)
Alteração a partir do valor inicial de EDSS no Ano 2 ³ (IC de 95%)	-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)
Parâmetros finais de Ressonância Magnética (0-2 anos)				
Alteração % média no volume de lesão Ressonância Magnética-T2	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Doentes com lesões T2 maiores ou novas no Ano 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Doentes com lesões realçadas por gadolinio no Ano 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Doentes com novas lesões hipointensas T1 no Ano 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Alteração % média da fração do parênquima cerebral	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Parâmetros finais coprimários: TSA e AIC. O estudo era declarado bem-sucedido se pelo menos um dos dois parâmetros finais coprimários fosse cumprido.</p> <p>2 AIC foi definido como um aumento de pelo menos 1 ponto na escala expandida de estado de incapacidade (EDSS), mantido ao longo de 6 meses, a partir de uma classificação EDSS inicial $\geq 1,0$ (aumento de 1,5 pontos para doentes com EDSS inicial de 0).</p> <p>3 Estimado usando um modelo misto para medidas repetidas.</p>				

Figura 1: Tempo para o Agravamento da Incapacidade Confirmada aos 6 meses no estudo 2



Gravidade do surto

Alinhado com o efeito na taxa de surtos, as análises de apoio do estudo 1 (CAMMS323) demonstraram que LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a um número significativamente menor de doentes tratados com LEMTRADA com surtos graves (redução de 61%, $p=0,0056$) e num número significativamente menor de surtos que conduziram a tratamento com esteroides (redução de 58%, $p<0,0001$) em comparação com IFNB-1a.

As análises de apoio do estudo 2 (CAMMS32400507) demonstraram que LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a um número significativamente menor de doentes tratados com LEMTRADA com notificação de surtos graves (redução de 48%, $p=0,0121$) e num número significativamente menor de surtos que conduziram a tratamento com esteroides (redução de 56%, $p<0,0001$) ou hospitalização (redução de 55%, $p=0,0045$) em comparação com IFNB-1a.

Melhoria de incapacidade confirmada (MIC)

O tempo até ao início da MIC foi definido como uma diminuição de pelo menos um ponto na EDSS, mantida ao longo de 6 meses, a partir de uma classificação EDSS inicial ≥ 2 . A MIC é uma medida da melhoria sustentada da incapacidade. 29% dos doentes tratados com LEMTRADA atingiram a MIC no estudo 2, enquanto apenas 13% dos doentes tratados com IFNB-1a por via subcutânea atingiram este parâmetro final. A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0002$).

O estudo 3 (estudo de fase 2 CAMMS223) avaliou a segurança e eficácia de LEMTRADA em doentes com EMSR ao longo de 3 anos. Os doentes apresentaram uma classificação EDSS entre 0-3,0, pelo menos 2 episódios clínicos de EM nos 2 anos anteriores e ≥ 1 lesão realçada por gadolínio no momento de entrada no estudo. Os doentes não tinham recebido uma terapia anterior para a EM. Os doentes foram tratados com LEMTRADA 12 mg/dia ($N=108$) ou 24 mg/dia ($N=108$) uma vez por dia durante 5 dias no Mês 0 e durante 3 dias no Mês 12 ou IFNB-1a 44 μg ($N=107$) administrado por via subcutânea 3 vezes por semana durante 3 anos. Quarenta e seis doentes receberam um terceiro ciclo de tratamento com LEMTRADA a 12 mg/dia ou 24 mg/dia durante 3 dias no Mês 24.

Após 3 anos, LEMTRADA reduziu o risco de AIC aos 6 meses em 76% (taxa de perigo de 0,24 [IC de 95%: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) e reduziu a TSA em 67% (razão de taxa de 0,33 [IC de 95%: 0,196, 0,552], $p<0,0001$) em comparação com SC IFNB-1a por via subcutânea. LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a

classificações EDSS significativamente mais baixas (melhoria em comparação com o valor inicial) após 2 meses de seguimento, em comparação com IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Dados de eficácia de longo prazo

O estudo 4, foi um estudo de Fase 3 de extensão, multicêntrico, aberto, em ocultação para o investigador, de eficácia e segurança para doentes com EMSR que participaram no estudo 1, 2 ou 3 (estudos anteriores de fase 2 e 3) para avaliar a eficácia e segurança de LEMTRADA a longo prazo. O estudo fornece dados de eficácia e segurança com uma mediana de 6 anos desde a entrada nos estudos 1 e 2. Os doentes do estudo de extensão (Estudo 4) eram elegíveis para receber conforme necessário o(s) ciclo(s) de tratamento adicionais com LEMTRADA, mediante comprovação documentada da retoma da atividade da doença, definido como a ocorrência ≥ 1 surto de EM e/ou ≥ 2 lesões cerebrais ou espinhais novas ou aumentadas na ressonância magnética (RM). O(s) ciclo(s) de tratamento adicionais de LEMTRADA foram administrados com a dose de 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior.

91,8% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg nos estudos 1 e 2 entraram no estudo 4. 82,7% desses doentes completaram o estudo. Aproximadamente metade (51,2%) dos doentes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia no estudo 1 ou 2 que foram incluídos no estudo 4, receberam apenas os 2 ciclos iniciais de LEMTRADA e nenhum outro tratamento modificador da doença ao longo de 6 anos de seguimento.

46,6% dos doentes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia no estudo 1 ou 2 receberam ciclos adicionais após evidência documentada de atividade da doença EM (surto e/ou RM) e da decisão do médico assistente de retratar. Nenhuma característica na entrada no estudo identificou doentes que mais tarde receberiam um ou mais ciclos adicionais.

Ao longo de 6 anos do tratamento inicial com LEMTRADA, os doentes que continuaram mostraram no seguimento taxas de recaída de EM, formação de lesões cerebrais na ressonância magnética e perda de volume cerebral, consistente com os efeitos do tratamento da LEMTRADA durante os estudos 1 e 2, bem como valores de incapacidade predominantemente estáveis ou melhorados. Incluindo o acompanhamento no Estudo 4, os doentes originalmente tratados com LEMTRADA nos Estudos 1 e 2, respectivamente, apresentaram TSA de 0,17 e 0,23, foi observado AIC em 22,3% e 29,7%, enquanto 32,7% e 42,5% obtiveram MIC. Em cada ano do Estudo 4, os doentes de ambos os estudos continuaram a apresentar um baixo risco de desenvolverem novas lesões em T2 (27,4% a 33,2%) ou realçadas por gadolínio (9,4% a 13,5%) e a alteração da percentagem anual da mediana na fração do parênquima cerebral variou entre 0,19% e -0,09%.

Entre os doentes que receberam um ou dois ciclos adicionais de tratamento com LEMTRADA, observaram-se melhorias na taxa de surtos, na atividade por RM e a pontuação média de incapacidade após um primeiro ou segundo re-tratamento com LEMTRADA (3 e 4 ciclos) quando comparado com os resultados no ano anterior. Para estes doentes, o TSA diminuiu de 0,79 no ano anterior do ciclo 3 para 0,18 um ano depois, e o valor médio de EDSS melhorou de 2,89 para 2,69. A percentagem de doentes com lesões T2 novas ou aumentadas diminuiu de 50,8% no ano anterior ao ciclo 3 para 35,9% um ano depois e a percentagem de doentes com novas lesões realçadas por gadolínio diminuiu de 32,2% para 11,9%. Melhorias semelhantes na TSA, pontuação média de EDSS e nas lesões em T2 e realçadas por gadolínio foram observadas após o ciclo 4 quando comparadas com o ano anterior. Essas melhorias foram subsequentemente mantidas, mas não pode ser feita nenhuma conclusão firme em relação à eficácia a longo prazo (por exemplo, 3 e 4 anos após ciclos de tratamento adicionais) porque muitos doentes completaram o estudo antes de atingir esses pontos de tempo.

Os benefícios e riscos de 5 ou mais ciclos de tratamento não foram estabelecidos.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. Os dados refletem a percentagem de dados cujos resultados de teste foram considerados positivos para anticorpos antialemtuzumab através de um ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas (ELISA), com confirmação por um ensaio de ligação competitiva. As amostras positivas foram subsequentemente avaliadas quanto à

inibição *in vitro* num ensaio de citometria de fluxo. Foram recolhidas amostras de soro dos doentes em ensaios clínicos de EM 1, 3 e 12 meses após cada ciclo de tratamento para determinação de anticorpos antialemtuzumab. Aproximadamente 85% dos doentes que receberam LEMTRADA apresentaram um resultado positivo para o teste de anticorpos antialemtuzumab durante o estudo, e $\geq 90\%$ destes doentes apresentaram um resultado também positivo para anticorpos que inibiram a ligação *in vitro* de LEMTRADA. Os doentes que desenvolveram anticorpos antialemtuzumab apresentaram estes anticorpos 15 meses após a exposição inicial. Ao longo de 2 ciclos de tratamento, não foi observada uma associação entre a presença de anticorpos antialemtuzumab ou inibidores antialemtuzumab e uma redução na eficácia, alteração na farmacodinâmica, ou ocorrência de reações adversas, incluindo reações associadas à perfusão. Títulos elevados de anticorpos anti-alemtozumab observados em alguns doentes foram associados a depleção incompleta de linfócitos após um 3º ou 4º ciclo de tratamento, mas não houve um impacto claro dos anticorpos anti-alemtozumab sobre a eficácia clínica ou o perfil de segurança de LEMTRADA.

A incidência de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos inibidores) num ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseamento das amostras, momento de colheita das amostras, medicação concomitante e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos anti-LEMTRADA com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganadora.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com alemtuzumab em crianças, desde o nascimento até menos de 10 anos de idade, para tratamento de esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LEMTRADA em um ou mais subgrupos da população pediátrica para EMSR (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de LEMTRADA foi avaliada num total de 216 doentes com EMSR que receberam perfusões intravenosas de 12 mg/dia ou 24 mg/dia nos 5 dias consecutivos, seguidas de 3 dias consecutivos, 12 meses após o ciclo de tratamento inicial. As concentrações séricas aumentaram com cada dose consecutiva dentro de um ciclo de tratamento e as maiores concentrações foram observadas após a última perfusão de um ciclo de tratamento. A administração de 12 mg/dia resultou numa $C_{máx}$ média de 3014 ng/ml no Dia 5 do ciclo de tratamento inicial e de 2276 ng/ml no Dia 3 do segundo ciclo de tratamento. A semivida alfa aproximou-se dos 4-5 dias e foi comparável entre ciclos, resultando em concentrações séricas baixas ou abaixo do limiar de deteção no período de 30 dias após cada ciclo de tratamento.

Alemtuzumab é uma proteína, cuja via metabólica prevista, consiste na decomposição em pequenos péptidos e aminoácidos individuais através da ação de enzimas proteolíticas presentes em grande parte do sistema. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Não se pode tirar conclusões com os dados disponíveis sobre o efeito da raça e sexo sobre a farmacocinética de LEMTRADA. A farmacocinética de LEMTRADA não foi estudada em doentes com 55 anos de idade ou mais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese e mutagénese

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do alemtuzumab.

Fertilidade e reprodução

O tratamento com alemtuzumab por via intravenosa em doses até 10 mg/kg/dia administradas durante 5 dias consecutivos (AUC de 7,1 vezes a exposição humana à dose diária recomendada) não apresentou um efeito

na fertilidade e capacidade reprodutiva em ratos transgênicos huCD52 do sexo masculino. O número de espermatozoides normais foi significativamente reduzido (<10%) em comparação com o controle e ~~que~~ a percentagem de espermatozoides anormais (cabeças separadas ou sem cabeça) aumentou significativamente (até 3%). No entanto, estas alterações não afetaram a fertilidade e foram consideradas não adversas.

Nos ratos do sexo feminino que receberam doses de alemtuzumab até 10 mg/kg/dia por via intravenosa (AUC de 4,7 vezes a exposição humana com a dose diária recomendada) durante 5 dias consecutivos antes da coabitação com ratos selvagens do sexo masculino, o número médio de corpos lúteos e locais de implantação por rato diminuíram significativamente em comparação com os animais de controle. Foi observada uma diminuição no ganho de peso gestacional na gravidez dos ratos do sexo feminino que receberam as doses 10 mg/kg/dia, em comparação com o controle.

Um estudo da toxicidade reprodutiva em ratos grávidos expostos a doses de alemtuzumab até 10 mg/kg/dia por via intravenosa (AUC de 2,4 vezes a exposição humana com a dose diária recomendada de 12 mg/dia) durante 5 dias consecutivos durante a gestação resultou num aumento significativo no número de mães com morte ou reabsorção de todos os conceitos, em conjunto com uma redução concomitante do número de mães com fetos viáveis. Não foram observadas malformações ou variações externas, do tecido mole ou do esqueleto com doses até 10 mg/kg/dia.

Foi observada transferência placentária e potencial atividade farmacológica de alemtuzumab em ratos durante a gestação e após o parto. Nos estudos com ratos, foram observadas alterações nas contagens de linfócitos nas ninhadas expostas durante a gestação a doses de alemtuzumab de 3 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos (AUC de 0,6 vezes a exposição humana à dose diária recomendada de 12 mg/dia). O desenvolvimento cognitivo, físico e sexual das ninhadas expostas a alemtuzumab durante a amamentação não foi afetado com doses até 10 mg/kg/dia de alemtuzumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado (E339)
Edetato dissódico di-hidratado
Cloreto de potássio (E508)
Fosfato monopotássico (E340)
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Concentrado

3 anos

Solução diluída

A estabilidade química e física durante a utilização foi avaliada em 8 horas a 2°C – 8°C.

De um ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2°C – 8°C, protegido da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Concentrado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

LEMTRADA é fornecido num frasco para injetáveis de 2 ml em vidro transparente com uma rolha em borracha butílica e selo de alumínio com cápsula de plástico de abertura fácil.

Tamanho da embalagem: embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser examinado para verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar o conteúdo se detetar partículas ou o concentrado estiver descolorado.

Não agitar os frascos para injetáveis antes da utilização.

Para a administração por via intravenosa, recolha 1,2 ml de LEMTRADA do frasco para uma seringa utilizando uma técnica asséptica. Injete em 100 ml solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose (5%). Este medicamento não deve ser diluído com outros solventes. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução.

LEMTRADA não contém conservantes antimicrobianos pelo que devem ser tomadas medidas para assegurar a esterilidade da solução preparada. Recomenda-se que o produto diluído seja administrado imediatamente. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/869/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de Setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Reino Unido

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista de datas de referência da União Europeia (lista EURD) prevista no n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e em quaisquer atualizações subsequentes publicadas no Portal da Agência Europeia do Medicamento.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado-membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes relativamente a um programa educacional para profissionais de saúde (PS) e doentes.

Depois de chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes de cada Estado-membro em que LEMTRADA será comercializado, o Titular da AIM deverá assegurar que, no momento do lançamento e posteriormente, a todos os médicos que pretenderem receitar LEMTRADA é disponibilizado um conjunto de material educacional atualizado para médicos com os seguintes elementos:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para PS
- Lista de verificação do prescritor
- Guia do doente
- Cartão de alerta do doente

O guia para PS deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Uma descrição dos riscos associados ao uso de LEMTRADA, nomeadamente:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
 - Nefropatias, incluindo doença antglomerular da membrana basal (doença anti-GBM)
 - Doenças da tiroide
2. Recomendações sobre como reduzir o impacto destes riscos através do aconselhamento, monitorização e gestão adequada dos doentes.
3. Uma secção de “Perguntas frequentes“

A lista de verificação do prescritor deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Lista de testes a realizar no rastreio inicial do doente
2. Ciclo de vacinação a concluir 6 semanas antes do tratamento
3. Verificações de pré-medicação, saúde geral, gravidez e contraceção imediatamente antes do tratamento
4. Atividades de monitorização durante o tratamento e durante 4 anos após o último tratamento
5. Uma referência específica ao facto de o doente ter sido informado e compreender os riscos de doenças autoimunes, infeções e malignidades, assim como as medidas para as minimizar

O guia do doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Uma descrição dos riscos associados ao uso de LEMTRADA, nomeadamente:

- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
 - Nefropatias, incluindo doença antiglomerular da membrana basal (doença anti-GBM)
 - Doenças da tiroide
 - Infecções graves
2. Uma descrição dos sinais e sintomas de riscos de autoimunidade
 3. Uma descrição do melhor procedimento a seguir se surgirem sinais e sintomas destes riscos (p. ex., como contactar o seu médico)
 4. Recomendações acerca do planeamento do calendário de monitorização

O cartão de alerta do doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Uma advertência para os PS responsáveis pelo tratamento do doente em qualquer momento, incluindo em condições de emergência, acerca do tratamento do doente com LEMTRADA
2. O tratamento com LEMTRADA pode aumentar o risco de:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
 - Nefropatias, incluindo doença antiglomerular da membrana basal (doença anti-GBM)
 - Doenças da tiroide
 - Infecções graves
3. Informações de contacto do prescritor de LEMTRADA

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR/EMBALAGEM DE 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão
alemtuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

E339, edetato dissódico di-hidratado, E508, E340, E433, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

12 mg/1,2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Administrar dentro de um período de 8 horas após a diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico.
Não congelar-nem agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/869/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO/FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LEMTRADA 12 mg concentrado estéril
alemtuzumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão alemtuzumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a administração deste medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LEMTRADA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA
3. Como LEMTRADA é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar LEMTRADA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LEMTRADA e para que é utilizado

LEMTRADA contém a substância ativa alemtuzumab, a qual é usada para tratar uma forma de esclerose múltipla (EM) em adultos, chamada esclerose múltipla surto-remissão (EMSR). LEMTRADA não cura a EM, mas pode reduzir o número de surtos de EM. Pode também ajudar a abrandar ou reverter o desenvolvimento de sinais e sintomas de EM. Nos estudos clínicos, os doentes tratados com LEMTRADA tiveram menos surtos e apresentaram uma menor probabilidade de agravamento de incapacidade, em comparação com os doentes tratados com interferão beta injetado várias vezes por semana.

O que é a esclerose múltipla?

A EM é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). Na EM, o seu sistema imunitário, por erro, ataca o revestimento protetor (mielina) das fibras nervosas, causando inflamação. Quando a inflamação provoca sintomas, ocorre uma situação frequentemente chamada “ataque” ou “surto”. Os doentes com EMSR sofrem surtos, seguidos de períodos de recuperação.

Os sintomas apresentados são determinados pela parte afetada do sistema nervoso central. Os danos nos nervos durante esta inflamação podem ser reversíveis, mas com a progressão da doença os danos podem acumular-se e tornar-se permanentes.

Como funciona LEMTRADA

LEMTRADA ajusta o seu sistema imunitário para limitar os ataques do mesmo ao seu sistema nervoso.

2. O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA

NÃO utilize LEMTRADA:

- se tem alergia ao alemtuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está infetado com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

- Se sofre de uma infecção grave

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes da administração de LEMTRADA. Depois de receber um ciclo de tratamento com LEMTRADA, o doente poderá apresentar um maior risco de desenvolver outras condições autoimunes, ou de sofrer infeções graves. É importante compreender estes riscos e como os monitorizar. Ser-lhe-ão fornecidos um Cartão de Alerta do Doente e um Guia do Doente com informações adicionais. É importante manter o Cartão de Alerta do Doente consigo durante o tratamento e durante 4 anos após a última perfusão com LEMTRADA, visto que os efeitos secundários podem ocorrer vários anos após o tratamento. Quando receber tratamento médico, mesmo que não seja para a EM, mostre o Cartão de Alerta do Doente ao médico.

O seu médico irá realizar análises de sangue antes de começar o tratamento com LEMTRADA. Estas análises são realizadas para verificar se pode tomar LEMTRADA. O seu médico também deverá assegurar que não tem certas condições ou doenças antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA.

• Condições autoimunes

O tratamento com LEMTRADA pode aumentar o risco de condições autoimunes. São condições em que o seu sistema imunitário não funciona corretamente e ataca o seu organismo. Em seguida são fornecidas informações acerca de algumas condições específicas observadas em doentes com EM tratados com LEMTRADA.

As doenças autoimunes podem ocorrer muitos anos após o tratamento com LEMTRADA. Por este motivo, são necessárias análises regulares ao sangue e urina até 4 anos após a última perfusão. As análises são necessárias mesmo se se sentir bem e os seus sintomas de EM estiverem controlados. Além disso, existem certos sinais e sintomas para os quais deve estar alerta. São fornecidas mais informações acerca dos sinais e sintomas, análises e ações necessárias na secção 4 – *condições autoimunes*.

Podem ser encontradas outras informações úteis acerca destas condições autoimunes (e do rastreio das mesmas) no **Guia do Doente do LEMTRADA**.

○ Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)

Frequentemente, os doentes têm desenvolvido uma **doença hemorrágica** provocada por um número baixo de plaquetas no sangue, chamada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Esta condição deve ser diagnosticada e tratada precocemente; caso contrário, os efeitos podem ser **graves ou mesmo fatais**. Os sinais e sintomas de PTI são descritos na secção 4.

○ Doença renal (p. ex., a doença anti-GBM)

Raramente, os doentes têm desenvolvido problemas nos **rins** relacionados com autoimunidade como, por exemplo, a doença antiglomerular da membrana basal (doença anti-GBM). Os sinais e sintomas de doença renal são descritos na secção 4. Caso não seja tratada, pode provocar insuficiência renal, sendo necessário efetuar diálise ou transplante, podendo resultar em morte.

○ Doenças da tiroide

Muito frequentemente, os doentes têm apresentado uma doença autoimune da **glândula tiroide** que afeta a capacidade da glândula de produzir ou controlar hormonas importantes para o metabolismo.

LEMTRADA pode provocar diferentes tipos de doenças da tiroide, incluindo:

- **Glândula tiroide demasiado ativa** (hipertiroidismo), quando a tiroide produz demasiadas hormonas
- **Glândula tiroide pouco ativa** (hipotiroidismo), quando a tiroide não produz hormonas suficientes.

Os sinais e sintomas das doenças da tiroide são descritos na secção 4.

Se desenvolver uma doença da tiroide, na maioria dos casos será necessário tratamento para o resto da vida com medicamentos que controlam esta doença e, em alguns casos, pode ser necessário remover a glândula tiroide.

É muito importante receber o tratamento correto para uma doença da tiroide, especialmente se engravidar depois de usar LEMTRADA. Uma doença da tiroide não tratada pode ser prejudicial para o bebé durante a gravidez ou depois do parto.

○ **Outras condições autoimunes**

Pouco frequentemente, os doentes têm apresentado condições autoimunes relacionadas com os **glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos do sangue**. Estas condições podem ser diagnosticadas nas análises de sangue realizadas regularmente após o tratamento com LEMTRADA. Se desenvolver alguma destas condições, o seu médico irá informá-lo(a) e tomar as medidas necessárias para o tratamento.

● **Reações associadas à perfusão**

A maioria dos doentes tratados com LEMTRADA apresentará efeitos secundários no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão. Para tentar reduzir as reações à perfusão, o seu médico irá administrar outro(s) medicamento(s) (ver secção 4 – *reações associadas à perfusão*).

● **Infeções**

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam um maior risco de **infeções graves** (ver secção 4 – *infeções*). De uma forma geral, as infeções podem ser tratadas com medicamentos convencionais.

Com vista a reduzir a probabilidade de contrair uma infeção, o seu médico irá verificar se os outros medicamentos que está a tomar podem afetar o seu sistema imunitário. Por este motivo, **é importante informar o seu médico sobre todos os medicamentos que estiver a tomar**.

Além disso, fale com o seu médico, se tiver uma infeção grave antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA, pois **o seu médico deve adiar o tratamento até que a infeção esteja resolvida**.

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam um maior risco de infeção com herpes (p. ex., **uma lesão herpética**). De uma forma geral, quando um doente já teve uma infeção com herpes, apresenta um maior risco de desenvolver outra infeção com herpes. Também é possível desenvolver uma infeção com herpes pela primeira vez. Recomenda-se que o seu médico receite medicamentos para reduzir a probabilidade de desenvolver uma infeção com herpes, os quais devem ser tomados durante os dias em que receber o tratamento com LEMTRADA e durante um mês após o tratamento.

Além disso, é possível que surjam infeções que podem resultar em **doenças do colo do útero**. Por este motivo, recomenda-se que todas as doentes do sexo feminino façam um rastreio anual, p. ex., um esfregaço do colo do útero. O seu médico irá informá-la sobre os testes necessários.

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam também um maior risco de desenvolver **infeção por listeria** (uma infeção bacteriana causada pela ingestão de alimentos contaminados). A infeção por Listeria pode causar doenças graves, incluindo *meningites*, mas pode ser tratada com medicação apropriada. Para reduzir este risco, deverá evitar a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, queijos de pasta mole e produtos lácteos não pasteurizados duas semanas antes do tratamento, durante e pelo menos um mês após o tratamento com LEMTRADA.

Foi notificada pneumonite (inflamação dos pulmões) em doentes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Deverá informar o seu médico quando apresentar sintomas como falta de ar, tosse, pieira, dor ou aperto no peito e tosse com sangue, pois estes podem ser causados por pneumonite.

Se viver numa região em que as infeções **tuberculosas** são frequentes, poderá apresentar um maior risco de infeção com tuberculose. O rastreio da tuberculose será feito pelo seu médico.

Se for um portador de **infeção de hepatite B ou hepatite C** (infeções que afetam o fígado), são necessárias precauções adicionais antes de receber o tratamento com LEMTRADA, visto que não se sabe se o tratamento pode resultar na ativação da infeção de hepatite e, conseqüentemente, danificar o seu fígado.

- **Cancro previamente diagnosticado**

Se já tiver sido diagnosticado com cancro, informe o seu médico.

- **Vacinas**

Não se sabe se LEMTRADA afeta a sua resposta às vacinas. Se não tiver concluído o programa de vacinação, o seu médico deverá ponderar se deve receber a vacinação antes do tratamento com LEMTRADA. Particularmente, se nunca a tiver recebido, o seu médico deverá considerar a vacinação contra a varicela. Qualquer vacinação tem de ser administrada pelo menos 6 semanas antes de começar um ciclo de tratamento com LEMTRADA.

NÃO deve receber certos tipos de vacinas (**vacinas virais vivas**) se tiver recebido LEMTRADA recentemente.

Crianças e adolescentes

LEMTRADA não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que não foi estudado em doentes com EM com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e LEMTRADA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou estiver a considerar tomar outros medicamentos (incluindo qualquer vacinação ou medicamentos á base de plantas).

Além de LEMTRADA, existem outros tratamentos (incluindo tratamentos para a EM ou para outras condições) que podem afetar o seu sistema imunitário e, conseqüentemente, a capacidade de combater infeções. Se estiver a receber um medicamento deste tipo, o seu médico poderá solicitar que interrompa esta medicação antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes da administração deste medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após cada ciclo de tratamento.

Se engravidar depois do tratamento com LEMTRADA e apresentar uma doença da tiroide durante a gravidez, são necessárias precauções adicionais. As doenças da tiroide podem ser prejudiciais para o bebé (ver secção 2 *Advertências e precauções – condições autoimunes*).

Amamentação

Não se sabe se LEMTRADA pode ser transferido para o bebé através do leite materno, mas existe essa possibilidade. Recomenda-se a interrupção da amamentação durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após cada ciclo de tratamento. No entanto, uma vez que o leite materno pode ser benéfico (pode ajudar a proteger o bebé contra infeções), fale com o seu médico se planejar amamentar o seu bebé. O seu médico irá aconselhá-la, tendo em conta o melhor para si e para o seu bebé.

Fertilidade

Durante o ciclo de tratamento e nos 4 meses subsequentes, poderá ter LEMTRADA no seu organismo. Não é sabido se LEMTRADA terá um efeito na fertilidade durante este período. Fale com o seu médico se planejar engravidar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Muitos doentes apresentam efeitos secundários no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão com LEMTRADA e alguns destes efeitos, p. ex., tonturas, podem tornar a condução de veículos ou utilização de máquinas pouco segura. Se apresentar estes efeitos secundários, interrompa estas atividades até se sentir melhor.

LEMTRADA contém potássio e sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de **potássio** (39 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "isento de potássio".

Este medicamento contém menos de 1 mmol de **sódio** (23 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como LEMTRADA é administrado

O seu médico irá explicar-lhe como LEMTRADA será administrado. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O **tratamento inicial** que irá receber, consiste numa perfusão por dia durante 5 dias (ciclo 1) e uma perfusão por dia durante 3 dias 1 ano mais tarde (ciclo 2).

LEMTRADA não é administrado entre os dois ciclos.

Alguns doentes, que apresentem sintomas ou sinais de doença de EM após os dois ciclos iniciais, podem receber um ou dois ciclos de tratamento adicionais. Um ciclo de tratamento adicional consistirá numa perfusão por dia durante 3 dias administrados pelo menos um ano após o tratamento anterior.

A dose diária máxima é uma perfusão.

LEMTRADA será administrado por perfusão numa veia. Cada perfusão demora cerca de 4 horas. Os 2 ciclos de tratamento podem reduzir a atividade da EM até 6 anos. A monitorização de efeitos secundários e as análises regulares devem ser mantidas durante 4 anos após a última perfusão.

Para ajudar a compreender a duração dos efeitos do tratamento e a duração do seguimento necessário, consulte o diagrama seguinte.



Seguimento após o tratamento com LEMTRADA

Depois de receber LEMTRADA, é necessário realizar análises regulares para assegurar o diagnóstico e tratamento imediato de qualquer efeito secundário potencial. Estas análises devem continuar durante 4 anos após a última perfusão e estão descritas na secção 4 – *efeitos secundários mais importantes*.

Se for administrado mais LEMTRADA do que deveria

Os doentes que receberam demasiado LEMTRADA acidentalmente numa perfusão apresentaram reações graves como, por exemplo, dor de cabeça, erupção na pele, tensão arterial baixa ou ritmo do coração aumentado. As doses superiores à dose recomendada podem resultar em reações associadas à perfusão mais graves ou mais prolongadas (ver secção 4) ou num efeito mais intenso no sistema imunitário. O tratamento consiste na interrupção da administração de LEMTRADA e tratamento dos sintomas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, LEMTRADA pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os **efeitos secundários mais importantes** são as **condições autoimunes** descritas na secção 2, incluindo:

- **PTI (doença hemorrágica)**, (frequente – pode afetar 1 em 10 pessoas): pode apresentar-se como pequenos pontos espalhados na pele, de cor vermelha, cor-de-rosa ou roxa; tendência para nódoas-negras; maior dificuldade em controlar hemorragias devido a cortes; períodos menstruais mais intensos, mais longos ou mais frequentes do que o normal; hemorragia entre períodos menstruais; hemorragias novas nas gengivas ou nariz ou de duração superior ao normal; ou tossir sangue.
- **doenças renais**, (raro – pode afetar 1 em 1.000 pessoas): pode apresentar-se como presença de sangue na urina (urina vermelha ou cor de chá), ou inchaço nas pernas ou pés. Também pode provocar-lhe danos nos pulmões, podendo tossir sangue.

Se observar algum destes sinais ou sintomas de hemorragia ou de doenças renais, comunique os sintomas imediatamente ao seu médico. Se não conseguir falar com o seu médico, procure cuidados médicos imediatamente.

- **doenças da tiroide**, (muito frequente – pode afetar mais de 1 em 10 pessoas): pode apresentar-se como suores excessivos; perda ou ganho inexplicável de peso; inchaço nos olhos; nervosismo; batimento cardíaco rápido; sensação de frio; cansaço progressivo; ou situação nova de prisão de ventre.
- **alterações dos glóbulos vermelhos ou brancos**, (pouco frequente – pode afetar 1 em 100 pessoas) diagnosticadas a partir das análises de sangue.

Todos estes efeitos secundários graves podem surgir vários anos depois de receber LEMTRADA. **Se observar algum destes sinais ou sintomas, comunique-os imediatamente ao seu médico.** Também deverá realizar análises regulares ao sangue e urina para assegurar que estas condições são **tratadas imediatamente** caso se desenvolvam.

Resumo das análises de rastreio de condições autoimunes:

Análise	Quando?	Durante quanto tempo?
Análise de sangue (para diagnosticar todos os efeitos secundários graves importantes indicados acima)	Antes do início do tratamento e mensalmente após o tratamento	Durante 4 anos após a última perfusão de LEMTRADA
Análise de urina (análise adicional para diagnosticar afeções renais)	Antes do início do tratamento e mensalmente após o tratamento	Durante 4 anos após a última perfusão de LEMTRADA

Após este período, se apresentar sintomas de PTI, problemas dos rins ou da tiroide, o seu médico irá realizar mais testes. Deverá permanecer atento a sinais e sintomas de efeitos secundários após o período de quatro anos, conforme indicado no guia do doente, e deverá manter o Cartão de Alerta do Doente consigo.

Um **risco maior de infecções** é outro efeito secundário importante (ver as informações abaixo sobre a frequência das infecções nos doentes). Na maioria dos casos as infecções são ligeiras, mas podem ocorrer **infecções graves**.

Contacte o seu médico imediatamente se observar qualquer um destes sinais de infecção

- febre e/ou arrepios
- **gânglios inchados**

Para ajudar a reduzir o risco de algumas infecções, o seu médico poderá ponderar a vacinação contra a varicela e/ou outras vacinações que o médico considerar necessárias para si (ver secção 2: *O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA – Vacinas*). O seu médico poderá também receitar um medicamento para as lesões herpéticas (ver secção 2: *O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA – Infecções*).

Os **efeitos secundários mais frequentes** são **reações associadas à perfusão** (ver as informações abaixo sobre a frequência destes efeitos nos doentes), as quais podem ocorrer no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão. Na maioria dos casos as reações são ligeiras, mas podem ocorrer algumas reações graves. Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas.

Para tentar reduzir as reações à perfusão, o seu médico irá administrar medicamentos (corticosteroides) antes de cada uma das 3 primeiras perfusões de um ciclo de LEMTRADA. Podem ser administrados outros tratamentos para controlar estas reações antes da perfusão ou quando surgirem sintomas. Além disso, será monitorizado durante a perfusão e durante 2 horas após a perfusão. Se surgirem reações graves, a perfusão pode ser abrandada ou até interrompida.

Consulte o **Guia do Doente do LEMTRADA** para obter mais informações acerca destes eventos.

Estes são os **efeitos secundários** que pode apresentar

Efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- **Reações associadas à perfusão** que podem surgir no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão: alteração da frequência cardíaca, dor de cabeça, erupção na pele, erupção na pele em todo o corpo, febre, , urticária, arrepios, comichão, vermelhidão no rosto e pescoço, sensação de cansaço, náuseas
- **Infecções**: infecções das vias respiratórias (p. ex., constipação e sinusite), infecções do trato urinário, infecções pelo vírus do herpes incluindo infecções por herpes zoster Diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos, leucócitos)
- Distúrbios da tiróide, como a glândula tiroidea sobre-ativa ou sub-ativa

Efeitos secundários **frequentes** (podem afetar 1 em 10 pessoas):

- **Reações associadas à perfusão** que podem surgir no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão: indigestão, mal-estar no peito, dor, tonturas, alteração do paladar, dificuldade em dormir, dificuldade em respirar, falta de ar, tensão arterial baixa, dor no local da perfusão
- **Infecções**: tosse, infecção do ouvido, doença parecida com gripe, bronquite, pneumonia, candidíase oral (afta) ou vaginal, herpes, lesões herpéticas, gânglios inchados ou aumentados, gripe
- Aumento da contagem de glóbulos brancos, como neutrófilos, eosinófilos, monócitos, (diferentes tipos de células sanguíneas), anemia, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, hematomas ou sangramentos fáceis ou excessivos, inchaço dos gânglios linfáticos
- dor nas costas, pescoço, braços ou pernas, dor muscular, espasmos musculares, dor nas articulações, dor na boca ou garganta
- inflamação da boca/gengivas/língua
- desconforto geral, fraqueza, vômito, diarreia, dor abdominal, gripe gástrica, soluços
- teste hepático anómalo
- azia

- anomalias que podem ser detetadas durante os exames: presença de sangue ou proteínas na urina, ritmo do coração diminuído, batimento cardíaco irregular ou anómalo, tensão arterial alta, insuficiência renal, glóbulos brancos na urina
- contusão
- Surto de EM
- tremores, perda de sensação, sensação de ardor ou formiguelo
- glândula tiroide com atividade excessiva ou insuficiente autoimune, anticorpos anti-tiroideos ou bócio (inchaço da glândula tiroide no pescoço)
- inchaço dos braços e/ou pernas
- problemas de visão, conjuntivite, doença ocular associada à doença da tiroide
- sensação de giro ou perda de equilíbrio
- sensação de ansiedade, depressão
- menstruação irregular ou com intensidade ou duração anómalas
- acne, vermelhidão na pele, suores excessivos, descoloração da pele
- hemorragias nasais, nódoas-negras
- perda de cabelo

Efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar 1 em 100 pessoas):

- **Infeções:**, infecção dos dentes, abcesso dentário, gripe do estômago, inflamação das gengivas, fungos nas unhas, inflamação das amígdalas, sinusite aguda, infecção bacteriana da pele, pneumonite
- pé de atleta
- resposta imune exageradaesfregaço vaginal anómalo, infecção vaginal bacteriana
- maior sensibilidade, distúrbios sensoriais, como entorpecimento, formiguelo e dor
- visão dupla
- dor de ouvidos
- dificuldade ao engolir, irritação da garganta, asma, tosse com expetoração
 - peso diminuído, aumento de peso, diminuição do número de glóbulos vermelhos, aumento da glicemia, aumento do tamanho de glóbulos vermelhos
- prisão de ventre, refluxo ácido, boca seca
- sangramento retal
- hemorragia das gengivas
- diminuição do apetite
- bolhas, suores nocturnos, inchaço da face, dermatite, eczema, lesão na pele
- dor muscular e óssea, rigidez, desconforto nos braços ou pernas, dor torácica muscular
- cálculos renais, excreção de corpos cetónicos na urina
- sistema imunológico enfraquecido / fraco
- aumento da contagem de glóbulos brancos: monocitose

Desconhecido (não pode ser calculado com os dados disponíveis)

- Listeriose/*listeria meningitis*

Mostre o Cartão de Alerta do Doente e este folheto informativo a qualquer médico envolvido no seu tratamento, não apenas ao seu neurologista.

Também poderá encontrar estas informações no Cartão de Alerta do Doente e no Guia do Doente que lhe foram entregues pelo seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LEMTRADA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após "VAL." O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente após a diluição, devido ao possível risco de contaminação microbiana. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2°C a 8°C, protegido da luz.

Não utilize este medicamento se verificar partículas no líquido e/ou que o líquido no frasco está descolorado.

Para proteger o ambiente, não deite fora quaisquer medicamentos na canalização.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LEMTRADA

A **substância ativa** é alemtuzumab.

Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml.

Os **outros componentes** são:

- fosfato dissódico di-hidratado (E339)
- edetato dissódico di-hidratado
- cloreto de potássio (E508)
- fosfato monopotássico (E340)
- polissorbato 80 (E433)
- cloreto de sódio
- água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de LEMTRADA e conteúdo da embalagem

LEMTRADA é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) transparente, incolor a ligeiramente amarelo, fornecido num frasco para injetáveis de vidro com rolha.

Existe 1 frasco para injetáveis em cada embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Reino Unido

Fabricante

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Reino Unido.

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

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

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

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Para auxiliar na informação dos doentes relativamente aos possíveis efeitos secundários e para fornecer instruções de procedimento em caso de certos efeitos secundários, são disponibilizados os seguintes materiais para minimização de riscos:

- 1 Cartão de Alerta do Doente: O doente deve apresentar o cartão a outros prestadores de cuidados de saúde para os alertar relativamente ao uso de LEMTRADA pelo doente
- 2 Guia do Doente: Fornece mais informações acerca de reações autoimunes, infeções e outras informações.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informações sobre minimização de riscos – condições autoimunes

- É extremamente importante que o seu doente compreenda a necessidade de realizar análises periódicas (durante 4 anos após a última perfusão), mesmo se o doente se apresentar assintomático e a EM estiver bem controlada.
- Em conjunto com o seu doente, deverá planear e gerir a monitorização periódica.
- Se o doente não cumprir estes requisitos, poderá ser necessário salientar os riscos associados ao não cumprimento das análises de monitorização programadas.
- Deverá monitorizar os resultados das análises do doente e permanecer atento(a) aos sintomas de acontecimentos adversos.
- Leia o Guia do Doente do LEMTRADA e o Folheto Informativo em conjunto com o seu doente. Relembre ao doente que deverá estar atento(a) aos sintomas relacionados com condições autoimunes e procurar auxílio médico se surgir alguma condição.

Também está disponível material educativo para Profissionais de Saúde:

- Guia do Profissional de Saúde do LEMTRADA
- Módulo de Formação do LEMTRADA
- Lista de Verificação do Prescritor de LEMTRADA

Leia o resumo de características do medicamento (disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos indicado acima) para obter mais informações.

Informações acerca da preparação da administração de LEMTRADA e da monitorização do doente

- Os doentes devem receber pré-medicação com corticosteroides imediatamente antes da perfusão de LEMTRADA durante os 3 primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Também pode ser considerado o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA.
- Deve ser administrado um agente anti-herpes por via oral a todos os doentes durante o tratamento e durante 1 mês após o tratamento. Nos estudos clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir duas vezes por dia, ou equivalente.
- Realize as análises e rastreio de início do tratamento conforme descrito na secção 4 do RCM.
- O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser examinado para verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar o conteúdo se detetar partículas ou o concentrado estiver descolorado.
NÃO AGITAR OS FRASCOS PARA INJETÁVEIS ANTES DA UTILIZAÇÃO.
- Utilize técnicas assépticas para recolher 1,2 ml de LEMTRADA do frasco para injetáveis e injetar em 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Devem ser tomadas medidas para assegurar a esterilidade da solução preparada, sobretudo visto que não contém conservantes.
- Administre a solução para perfusão de LEMTRADA por via intravenosa ao longo de um período de aproximadamente 4 horas.
- Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão de LEMTRADA, nem realizar a perfusão em simultâneo através da mesma linha intravenosa.
- Recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente após a diluição, devido ao possível risco de contaminação microbiana. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2°C a 8°C, protegido da luz.
- Devem ser seguidos os procedimentos corretos para manuseamento e eliminação. Qualquer derrame ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Após cada perfusão, o doente deve ser observado durante 2 horas para detetar reações associadas à perfusão. O tratamento sintomático pode ser iniciado se necessário – consulte o RCM. Continue a realizar as análises do doente mensalmente para o rastreio de condições autoimunes durante 4 anos após a última perfusão. Consulte o Guia do Profissional de Saúde do LEMTRADA para obter mais informações ou leia o resumo de características do medicamento disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos indicado acima.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório do PRAC sobre o(s) RPS(s) para alemtuzumab, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

O alemtuzumab atua através da citólise celular dependente do anticorpo e da lise mediada pelo complemento após ligação à superfície celular dos linfócitos T e B com uma redução subsequente no nível das células B e T circulantes aumentando o risco de infeções ou agravando as infeções existentes. Com base no mecanismo de ação e na plausibilidade biológica para o agravamento de infeções ativas, recomenda-se adicionar uma contra-indicação para iniciar o tratamento com alemtuzumab em doentes com infeção ativa grave até a sua resolução.

Com base nos dados do período de revisão, é identificada uma associação causal entre meningite por listeriose/*listeria* e tratamento com alemtuzumab antes e durante o início do tratamento. Foram notificados um total de 26 eventos graves relacionados com a listeriose, entre os quais foi identificado um caso fatal pós-comercialização onde uma relação causal com alemtuzumab não poderia ser excluída. Além disso, foi realizada uma avaliação do tempo de início da listeriose dentro desta revisão. Um relato de caso mencionou que, como na maioria dos outros casos de listeriose, os sintomas começaram rapidamente após a última perfusão de alemtuzumab, o que sugere que os doentes poderiam ter sido infetados com a bactéria já antes das perfusões de alemtuzumab. O período de incubação da listeriose invasiva é largo (mediana 8 dias, intervalo de 1-67 dias). Para casos com envolvimento do sistema nervoso central (SNC), o período é mais estreito (mediana de 9 dias, intervalo de 1-14 dias) (Goulet et al., 2013). Num outro estudo, o período mediano de incubação é de 11 dias e 90% ocorrem dentro de 28 dias. Com base nesta observação e devido ao amplo período de incubação de agentes infecciosos de *Listeria* que geralmente é de duas semanas, o PRAC recomenda adicionar ao aviso existente que os alimentos possivelmente contaminados com *Listeria* devem ser evitados não apenas um mês depois, mas também duas semanas antes e durante a perfusão de alemtuzumab.

Com base nos dados do período de revisão, foi identificada uma associação causal entre a pneumonite e o tratamento com alemtuzumab. Em estudos clínicos, 6 dos 1217 (0,5%) doentes tratados com LEMTRADA tiveram pneumonite de gravidade variável. Ocorreram casos de pneumonite de hipersensibilidade com fibrose. Nos casos adicionais notificados, a maioria na configuração de pós-comercialização, alguns dos quais ocorreram menos de um mês (n = 18) após o tratamento com alemtuzumab, levou o titular da autorização de introdução no mercado a adicionar informações para alertar sobre a possibilidade de desenvolver pneumonite em doentes tratados com alemtuzumab.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao alemtuzumab, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do(s) medicamento(s) contendo alemtuzumab é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado