

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LEMTRADA 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține alemtuzumab 12 mg în 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumabul este un anticorp monoclonal produs într-o cultură de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) în suspensie într-un mediu nutritiv, prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Concentrat limpede, incolor până la galben deschis, cu un pH cuprins între 7,0 - 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LEMTRADA este indicat la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu LEMTRADA trebuie inițiat și supravegheat de către un neurolog cu experiență în tratamentul pacienților cu scleroză multiplă (SM). Trebuie să fie disponibili medicii specialiști și echipamentul necesar pentru diagnosticul precoce și tratamentul celor mai frecvente reacții adverse, în special al afecțiunilor autoimune și infecțiilor.

Trebuie să fie disponibile mijloacele necesare pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate și/sau anafilactice.

Pacienților tratați cu LEMTRADA trebuie să li se furnizeze Cardul de alertă al pacientului și Ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu LEMTRADA (vezi și prospectul).

Doze

Doza recomandată de LEMTRADA este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă în 2 cicluri de tratament.

- Ciclul inițial de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doză totală de 60 mg)
- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după ciclul inițial de tratament.

Dozele omise nu trebuie administrate în aceeași zi cu o doză programată.

Perioada de urmărire a pacienților

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament (vezi doze), cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie (vezi pct. 4.4).

Tratament prealabil

În fiecare din primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament, pacienții trebuie tratați în prealabil cu corticosteroizi, imediat înainte de administrarea LEMTRADA. În studiile clinice, în primele 3 zile ale fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA, pacienții au fost tratați în prealabil cu 1000 mg de metilprednisolon.

În plus, înainte de administrarea LEMTRADA, poate fi luat în considerare și tratamentul prealabil cu medicamente antihistaminice și/sau antipiretice.

La toți pacienții trebuie administrat oral un tratament profilactic pentru infecția herpetică, începând cu prima zi a fiecărui ciclu de tratament și continuând timp de minimum 1 lună după tratamentul cu LEMTRADA (vezi și „Infecții”, la pct. 4.4). În studiile clinice, pacienților li s-a administrat aciclovir în doză de 200 mg de două ori pe zi sau un tratament echivalent.

Vârșnici

Studiile clinice nu au inclus niciun pacient cu vârsta peste 55 de ani. Nu s-a stabilit dacă acești pacienți răspund diferit la tratament, comparativ cu pacienții mai tineri.

Insuficiență renală sau insuficiență hepatică

Utilizarea LEMTRADA nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LEMTRADA la copii și adolescenți cu SM, cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, nu au fost încă stabilite. Alemtuzumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii, începând de la naștere și până la vârsta de sub 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

LEMTRADA trebuie diluat înainte de administrarea în perfuzie. Soluția diluată trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de aproximativ 4 ore.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

LEMTRADA nu este recomandat la pacienții cu boală inactivă sau la cei stabilizați prin terapia curentă.

Pacienților tratați cu LEMTRADA trebuie să li se furnizeze Prospectul, Cardul de alertă al pacientului și Ghidul pentru pacient. Înainte de tratament, pacienții trebuie informați despre riscuri și beneficii și despre necesitatea de a se angaja să participe la o perioadă de urmărire de 48 de luni după ultima perfuzie cu LEMTRADA.

Autoimunitate

Tratamentul poate determina formarea de autoanticorpi și creșterea riscului de apariție a afecțiunilor mediate autoimun, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau,

rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară). Este necesară prudență la pacienții cu afecțiuni autoimune preexistente, altele decât SM, cu toate că datele disponibile sugerează că afecțiunile autoimune preexistente nu se agravează după tratamentul cu alemtuzumab.

Purpură trombocitopenică imună (PTI)

În studii clinice controlate efectuate la pacienți cu SM, au fost observate evenimente grave de PTI la aproximativ 1% din pacienții tratați. Într-un studiu clinic controlat efectuat la pacienți cu SM, un pacient a dezvoltat PTI, care nu a fost diagnosticată înainte de punerea în aplicare a cerințelor de monitorizare lunară prin analize de sânge și a decedat din cauza hemoragiei intracerebrale. Debutul PTI a apărut, în general, între 14 și 36 de luni după prima expunere. Simptomele PTI pot include (dar nu sunt limitate la) echimoze apărute cu ușurință, peteșii, sângerări mucocutanate spontane (de exemplu epistaxis, hemoptizii), sângerări menstruale mai abundente decât de obicei sau neregulate. De asemenea, hemoptizia poate fi un simptom al bolii anti-MBG (vezi mai jos) și trebuie efectuat un diagnostic diferențial adecvat. Trebuie amintit pacienților să fie atenți la simptomele pe care le pot prezenta și să se adreseze imediat unui medic pentru orice probleme apărute.

Trebuie efectuată hemoleucograma completă cu numărătoarea diferențiată înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după ultima perfuzie. După această perioadă, testarea trebuie efectuată în funcție de apariția manifestărilor clinice sugestive pentru PTI. În cazul în care se suspectează apariția PTI, trebuie efectuată imediat o hemoleucogramă completă.

Dacă debutul PTI este confirmat, trebuie inițiat prompt tratamentul medical adecvat, inclusiv efectuarea imediată a unui consult de specialitate. Datele obținute din studiile clinice efectuate la pacienți cu SM au arătat că respectarea cerințelor de supraveghere prin analize de sânge și instruirea cu privire la semnele și simptomele PTI au dus la depistarea precoce și tratamentul PTI, cele mai multe cazuri răspunzând la terapia medicamentoasă de primă intenție.

Riscul potențial asociat cu reluarea tratamentului cu LEMTRADA după apariția PTI nu este cunoscut.

Nefropatii

Nefropatiile, inclusiv boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG), au fost observate la 0,3% din pacienții cu SM incluși în studiile clinice și au apărut, în general, în decurs de 39 de luni după ultima administrare de LEMTRADA. În studiile clinice, au existat 2 cazuri de boală anti-MBG. Ambele cazuri au fost grave, au fost identificate precoce prin monitorizare clinică și de laborator și au avut o evoluție favorabilă după tratament.

Manifestările clinice ale nefropatiei pot include creștere a valorilor creatininei serice, hematurie și/sau proteinurie. Deși nu a fost observată în studiile clinice, în cadrul bolii anti-MBG poate apărea hemoragie alveolară, manifestată prin hemoptizie. De asemenea, hemoptizia poate fi un simptom al PTI (vezi mai sus) și trebuie efectuat un diagnostic diferențial adecvat. Trebuie amintit pacienților să fie atenți la simptomele pe care le pot prezenta și să se adreseze imediat unui medic pentru orice probleme apărute. În cazul în care nu este tratată rapid, boala anti-MBG poate duce la insuficiență renală care să necesite dializă și/sau transplant, iar dacă nu este tratată, poate pune viața în pericol.

Trebuie determinate valorile creatininei serice înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după ultima perfuzie. De asemenea, sumarul de urină cu examenul microscopic trebuie efectuat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după ultima perfuzie. Observarea unor modificări semnificative clinic ale valorilor creatininei serice față de momentul inițial, hematuria inexplicabilă și/sau proteinuria trebuie să conducă la evaluări suplimentare pentru nefropatii, inclusiv efectuarea imediată a unui consult de specialitate. Depistarea precoce și tratamentul nefropatiilor pot diminua riscul unor evoluții nefavorabile. După această perioadă, testarea trebuie efectuată în funcție de apariția manifestărilor clinice sugestive pentru nefropatii.

Riscul potențial asociat cu reluarea tratamentului cu LEMTRADA după apariția nefropatiilor nu este cunoscut.

Tulburări tiroidiene

În studiile clinice efectuate la pacienți cu SM, la aproximativ 36% din pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg au fost observate tulburări tiroidiene autoimune în decursul a 48 de luni după prima expunere la LEMTRADA. Incidența evenimentelor tiroidiene a fost mai mare la pacienții cu antecedente personale de tulburări tiroidiene, atât în grupul de tratament cu LEMTRADA, cât și în grupul de tratament cu interferon beta 1a (IFNB-1a). La pacienții cu o tulburare tiroidiană în evoluție, LEMTRADA trebuie administrată dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri. Tulburările tiroidiene autoimune observate au inclus hipertiroidismul sau hipotiroidismul. Cele mai multe evenimente au fost ușoare până la moderate ca severitate. Înainte de autorizare, evenimentele grave au apărut la mai puțin de 1% din pacienți, la mai mult de un pacient apărând numai boala Basedow (cunoscută și ca boala Graves), hipertiroidismul și hipotiroidismul. Cele mai multe evenimente tiroidiene au fost abordate terapeutic prin tratament medicamentos convențional; cu toate acestea, în cazul câtorva pacienți a fost necesară intervenția chirurgicală. În studiile clinice, pacienților care au dezvoltat evenimente tiroidiene li s-a permis reluarea tratamentului cu LEMTRADA. Deși experiența este limitată, pacienții la care s-a reluat tratamentul nu au prezentat, în general, o agravare a tulburărilor tiroidiene. Continuarea tratamentului cu LEMTRADA trebuie evaluată pentru fiecare pacient în parte, luând în considerare starea clinică a pacientului respectiv.

Testele funcției tiroidiene, cum este valoarea hormonului de stimulare a tiroidei, trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de 3 luni, timp de până la 48 de luni după ultima perfuzie. După această perioadă de timp, testarea trebuie efectuată în funcție de evaluările clinice sugestive pentru afectarea funcției tiroidiene.

Boala tiroidiană prezintă riscuri deosebite la femeile gravide (vezi pct. 4.6).

În studiile clinice, titrul anticorpilor anti-tiroidperoxidază (anti-TPO) înainte de tratament nu a fost sugestiv pentru apariția unui eveniment advers legat de afectarea tiroidiană. Jumătate din pacienții care, la momentul inițial, au avut un rezultat pozitiv la testarea anticorpilor anti-TPO și un sfert dintre pacienții care, la momentul inițial, au avut un rezultat negativ au dezvoltat un eveniment tiroidian. Marea majoritate (aproximativ 80%) a pacienților care au prezentat un eveniment tiroidian după tratament a avut rezultate negative pentru anticorpi anti-TPO la momentul inițial. Prin urmare, indiferent de valoarea anticorpilor anti-TPO înainte de tratament, pacienții pot dezvolta o reacție adversă tiroidiană și trebuie să efectueze periodic toate analizele, așa cum este descris mai sus.

Citopenii

Citopeniile autoimune suspectate, cum sunt neutropenia, anemia hemolitică și pancitopenia au fost raportate rar în studiile clinice efectuate la pacienți cu SM. Rezultatele hemoleucogramei complete (vezi mai sus la PTI) trebuie utilizate pentru monitorizarea citopeniilor. Dacă citopenia este confirmată, trebuie inițiat prompt tratamentul medical adecvat, inclusiv efectuarea unui consult de specialitate.

Reacții asociate perfuziei (RAP)

În studiile clinice controlate, reacțiile asociate perfuziei (RAP) au fost definite ca orice eveniment advers care apare în timpul perfuziei cu LEMTRADA sau în decurs de 24 de ore după aceasta. Majoritatea acestora pot fi provocate de eliberarea de citokine în timpul perfuziei. Cei mai mulți pacienți cu SM tratați cu LEMTRADA în studiile clinice controlate au prezentat RAP ușoare până la moderate în timpul și/sau până la 24 de ore după administrarea de LEMTRADA în doză de 12 mg, care au inclus deseori cefalee, erupții cutanate, febră, greață, urticarie, prurit, insomnie, frisoane, hiperemie facială, fatigabilitate, dispnee, disgeuzie, disconfort toracic, erupție cutanată generalizată, tahicardie, bradicardie, dispepsie, amețeli și dureri. Reacțiile grave au apărut la 3% din pacienți și au inclus cazuri de febră, urticarie, fibrilație atrială, greață, disconfort toracic și hipotensiune arterială. Manifestările clinice ale anafilaxiei pot fi similare cu reacțiile asociate perfuziei, dar au tendința de a fi

mai severe sau de a avea potențial letal. Reacțiile atribuite anafilaxiei au fost raportate rar, spre deosebire de reacțiile asociate perfuziei.

Se recomandă să se administreze pacienților tratament prealabil pentru a ameliora efectele reacțiilor la perfuzie (vezi pct. 4.2). Cei mai mulți pacienți din studiile clinice controlate au fost tratați cu medicamente antihistaminice și/sau antipiretice înainte de cel puțin o perfuzie cu LEMTRADA. RAP pot apărea la pacienți în ciuda tratamentului prealabil. În timpul perfuziei cu LEMTRADA și timp de 2 ore după finalizarea acesteia se recomandă supravegherea pacientului pentru apariția de reacții la perfuzie. În cazul apariției unei RAP, trebuie administrat tratamentul simptomatic adecvat, după cum este necesar. Dacă perfuzia nu este bine tolerată, durata acesteia poate fi crescută. Dacă apar reacții severe la perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea imediată a perfuziei intravenoase. În cadrul studiilor clinice, anafilaxia sau reacțiile grave care au necesitat întreruperea tratamentului au fost foarte rare.

Medicii trebuie informați cu privire la antecedentele personale cardiace ale pacienților, deoarece reacțiile asociate perfuziei pot include simptome cardiace, cum este tahicardia.

Trebuie să fie disponibile mijloacele necesare pentru tratamentul anafilaxiei sau al reacțiilor grave.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durata de până la 2 ani, efectuate la pacienți cu SM, infecțiile au apărut la 71% din pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg, comparativ cu 53% din pacienții tratați cu interferon beta-1a [IFNB-1a] (44 μg de 3 ori pe săptămână) administrat subcutanat și au fost predominant ușoare până la moderate ca severitate. Infecțiile care au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu LEMTRADA comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a au inclus rinofaringită, infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator superior, sinuzite, herpes la nivelul cavității bucale, gripă și bronșită. Infecțiile grave au apărut la 2,7% din pacienții tratați cu LEMTRADA, comparativ cu 1% din pacienții tratați cu IFNB-1a în studiile clinice controlate, efectuate la pacienți cu SM. Infecțiile grave din grupul tratat cu LEMTRADA au inclus: apendicită, gastroenterită, pneumonie, herpes zoster și infecții dentare. Infecțiile au avut, în general, o durată tipică și s-au vindecat după tratament medical convențional.

În studiile clinice, infecțiile grave cu virusul varicelo-zosterian, inclusiv varicela primară și reactivarea infecției cu virusul varicelo-zosterian, au apărut mai des la pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg (0,3%), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a (0%). Infecția la nivelul cervixului cu virusul papiloma uman (*Human Papilloma Virus* - HPV), inclusiv displazia la nivelul cervixului, a fost, de asemenea, raportată la pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg (2%). La femei, se recomandă efectuarea anuală a testului de depistare a HPV.

În studiile clinice controlate a fost raportată tuberculoză la pacienții tratați cu LEMTRADA și IFNB-1a. Au fost raportate tuberculoză activă și latentă la 0,3% din pacienții tratați cu LEMTRADA, cel mai des în zonele endemice. Înainte de inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru cea inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.

La pacienții tratați cu LEMTRADA, a fost raportată apariția listeriozei/meningitei cu *Listeria*, în general, în decurs de o lună de la perfuzia cu LEMTRADA. Pentru a reduce acest risc, pacienții tratați cu LEMTRADA trebuie să evite ingestia preparatelor din carne crudă sau insuficient prelucrată termic, brânzeturilor moi și a produselor lactate nepasteurizate timp de cel puțin o lună după tratamentul cu LEMTRADA.

În studiile clinice controlate, efectuate la pacienți cu SM, infecțiile fungice superficiale, în special candidoza orală și vaginală, au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu LEMTRADA (12%), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a (3%).

Medicii trebuie să ia în considerare amânarea inițierii administrării de LEMTRADA la pacienții cu o infecție activă, până când aceasta este complet controlată terapeutic.

Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral trebuie inițiată începând cu prima zi a tratamentului cu LEMTRADA și continuată timp de minimum 1 lună după fiecare ciclu de tratament. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat aciclovir în doză de 200 mg de două ori pe zi sau un tratament echivalent.

LEMTRADA nu a fost administrat pentru tratamentul SM în asociere cu sau după terapii antineoplazice sau imunosupresoare. Similar altor terapii imunomodulatoare, atunci când se evaluează administrarea LEMTRADA, trebuie luată în considerare posibila asociere a efectelor asupra sistemului imun al pacientului. Utilizarea LEMTRADA în asociere cu oricare dintre aceste terapii poate crește riscul de imunosupresie.

Nu sunt disponibile date referitoare la asocierea administrării LEMTRADA cu reactivarea virusului hepatitei B (*Hepatitis B virus* - HBV) sau a virusului hepatitei C (*Hepatitis C virus* - HCV), deoarece pacienții diagnosticați cu infecții active sau cronice au fost excluși din studiile clinice. Înainte de inițierea tratamentului cu LEMTRADA, trebuie luată în considerare efectuarea investigațiilor diagnostice la pacienții cu risc crescut de infecție cu VHB și/sau VHC și este necesară prudență în prescrierea tratamentului cu LEMTRADA la pacienții identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC, deoarece acești pacienți pot prezenta un risc de leziuni hepatice ireversibile, legate de o posibilă reactivare a virusului, ca o consecință a stării preexistente.

Afecțiuni maligne

Similar altor terapii imunomodulatoare, inițierea tratamentului cu LEMTRADA la pacienții cu o afecțiune malignă preexistentă și/sau în evoluție trebuie efectuată cu prudență. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul cu alemtuzumab determină creșterea riscului de apariție a afecțiunilor maligne tiroidiene, deoarece boala tiroidiană autoimună poate fi, în sine, un factor de risc pentru afecțiuni maligne tiroidiene.

Contracepție

Traversarea placentei și potențiala activitate farmacologică a LEMTRADA au fost evidențiate la șoarece în timpul perioadei de gestație și post-partum. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 4 luni după un ciclu de tratament cu LEMTRADA (vezi pct. 4.6).

Vaccinuri

Se recomandă ca pacienții să finalizeze imunizarea conform cerințelor locale cu cel puțin 6 săptămâni înainte de tratamentul cu LEMTRADA. Nu a fost studiată capacitatea de a genera un răspuns imun la niciun vaccin administrat după tratamentul cu LEMTRADA.

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii după un ciclu de tratament cu LEMTRADA nu a fost studiată oficial în studii clinice controlate, efectuate la pacienți cu SM, și acestea nu trebuie utilizate la pacienții cu SM cărora li s-a administrat recent un ciclu de tratament cu LEMTRADA.

Vaccinare/testare pentru anticorpi împotriva virusului varicelo-zosterian

Similar oricărui medicament modulator al răspunsului imun, înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu LEMTRADA, pacienții care nu au antecedente personale de varicelă sau care nu au fost vaccinați împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) trebuie testați pentru anticorpi împotriva VVZ. Înainte de inițierea tratamentului cu LEMTRADA, trebuie luată în considerare vaccinarea împotriva VVZ a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor. Pentru a permite instalarea completă a efectului vaccinării împotriva VVZ, trebuie amânat tratamentul cu LEMTRADA timp de 6 săptămâni după vaccinare.

Analize de laborator recomandate pentru monitorizarea pacienților

Analizele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu LEMTRADA, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune:

- Hemoleucograma completă cu numărătoarea diferențiată (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună)
- Valorile creatininei serice (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună)
- Sumarul de urină cu examenul microscopic (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună)
- Un test al funcției tiroidiene, cum este valoarea hormonului de stimulare a tiroidei (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de 3 luni).

După această perioadă, orice manifestare clinică sugestivă pentru nefropatii sau pentru afectarea funcției tiroidiene va necesita testări suplimentare.

Informații provenite din utilizarea alemtuzumabului înainte de autorizarea de punere pe piață a LEMTRADA, obținute din alte surse decât studiile sponsorizate de companie

Înainte de autorizarea LEMTRADA, au fost identificate următoarele reacții adverse în timpul utilizării alemtuzumabului pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B (LLC-B), precum și pentru tratamentul altor afecțiuni, în general, la doze mai mari și administrate mai frecvent (de exemplu 30 mg) decât cele recomandate pentru tratamentul SM. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar dintr-o populație de dimensiuni incerte, nu este întotdeauna posibil să se estimeze cu precizie frecvența acestora sau să se stabilească o relație de cauzalitate cu expunerea la alemtuzumab.

Afecțiuni autoimune

Evenimentele autoimune raportate la pacienții tratați cu alemtuzumab includ neutropenie, anemie hemolitică (inclusiv un caz letal), hemofilie dobândită, boală anti-MBG și tulburări tiroidiene. La pacienții fără SM tratați cu alemtuzumab, au fost raportate manifestări autoimune grave și uneori letale, inclusiv anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, anemie aplastică, sindrom Guillain-Barré și poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică. La un pacient cu neoplasm tratat cu alemtuzumab a fost raportat un rezultat pozitiv la testul Coombs. La un pacient cu neoplasm tratat cu alemtuzumab a fost raportat un eveniment letal de boală grefă contra gazdă, asociat cu transfuzia.

Reacții asociate perfuziei

La pacienții fără SM tratați cu alemtuzumab la doze mai mari și administrate mai frecvent decât cele utilizate în SM, au fost raportate RAP grave și uneori letale, inclusiv bronhospasm, hipoxie, sincopă, infiltrate pulmonare, sindrom de detresă respiratorie acută, stop respirator, infarct miocardic, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă acută și stop cardiac. De asemenea, au fost raportate anafilaxie severă și alte reacții de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic și angioedem.

Infecții și infestări

La pacienții fără SM tratați cu alemtuzumab la doze mai mari și administrate mai frecvent decât cele utilizate în SM, au fost raportate infecții virale, bacteriene, cu protozoare și fungice grave și uneori letale, inclusiv cele provocate de reactivarea unor infecții latente. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP) a fost raportată la pacienții cu LLC-B cu sau fără tratament cu alemtuzumab. Frecvența LEMP la pacienții cu LLC-B tratați cu alemtuzumab nu este mai mare decât frecvența spontană.

Tulburări hematologice și limfatice

La pacienții fără SM au fost raportate reacții hemoragice severe.

Tulburări cardiace

La pacienți fără SM tratați cu alemtuzumab, tratați anterior cu medicamente cu potențial cardiotoxic, au fost raportate insuficiență cardiacă congestivă, cardiomiopatie și scădere a valorii fracției de ejeție.

Afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr

Din alte surse decât studiile sponsorizate de companie au fost observate afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile dintre medicamente și LEMTRADA în doza recomandată la pacienții cu SM. Într-un studiu clinic controlat efectuat la pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și acetat de glatiramer, a fost necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu LEMTRADA.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Concentrațiile plasmatice au fost mici sau nedetectabile la aproximativ 30 de zile după fiecare ciclu de tratament. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul ciclului de tratament cu LEMTRADA și până la 4 luni după ciclul respectiv de tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea LEMTRADA la femeile gravide sunt limitate. LEMTRADA trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Este cunoscut faptul că IgG umană traversează bariera placentară; alemtuzumabul poate traversa, de asemenea, bariera placentară și poate prezenta astfel un risc pentru făt. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut dacă alemtuzumabul poate fi nociv pentru făt atunci când este administrat la femeile gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere.

Tulburările tiroidiene (vezi pct. 4.4 *Tulburări tiroidiene*) constituie un risc deosebit pentru femeile gravide. Fără un tratament pentru hipotiroidism în timpul sarcinii, există un risc crescut de avort și efecte asupra fătului, cum sunt retard mintal și nanism. La mamele cu boală Graves, anticorpii materni împotriva receptorilor hormonului de stimulare a tiroidei pot trece la fătul aflat în dezvoltare și pot determina boală Graves neonatală tranzitorie.

Alăptarea

Alemtuzumabul a fost identificat în laptele și la puii alăptați de femeile de șoarece.

Nu se cunoaște dacă alemtuzumabul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați la sân. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după ultima perfuzie din fiecare ciclu de tratament. Cu toate acestea, beneficiile imunității conferite de laptele matern pot depăși riscurile potențialei expuneri a sugarilor alăptați la sân la alemtuzumab.

Fertilitatea

Nu există date clinice de siguranță adecvate referitoare la efectul LEMTRADA asupra fertilității. Într-un substudiu efectuat la 13 bărbați tratați cu alemtuzumab (tratați fie cu doza de 12 mg, fie cu doza de 24 mg), nu au existat dovezi de aspermie, azoospermie, număr de spermatozoizi scăzut semnificativ, tulburări de motilitate sau creștere a incidenței anomaliilor morfologice ale spermatozoizilor.

Este cunoscut faptul că CD52 este prezent în țesuturile aparatului reproducător la om și rozătoare. Datele obținute la animale au evidențiat efecte asupra fertilității la șoarecele umanizat (vezi pct. 5.3); cu toate acestea, din datele disponibile nu se cunoaște dacă poate fi afectată fertilitatea la om în timpul perioadei de expunere.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele LEMTRADA asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cei mai mulți pacienți prezintă RAP care apar în timpul tratamentului cu LEMTRADA sau în decursul a 24 de ore după acesta. Anumite RAP (de exemplu amețelile) pot influența temporar capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje și este necesară prudență până la remiterea acestora.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Un total de 1188 de pacienți cu SM recurent-remisivă (SMRR), tratați cu LEMTRADA (12 mg sau 24 mg), a constituit grupul pentru evaluarea siguranței într-o analiză a datelor cumulate din studii clinice controlate, care a dus la obținerea a 2363 pacient-ani de urmărire a siguranței și a unei perioade mediane de urmărire de 24 luni.

Cele mai importante reacții adverse sunt cele autoimune (PTI, tulburări tiroidiene, nefropatii, citopenii), RAP și infecții. Acestea sunt descrise la pct. 4.4.

Cele mai frecvente reacții adverse la LEMTRADA (la 20% din pacienți și peste) sunt erupțiile cutanate, cefaleea, febra și infecțiile tractului respirator.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos se bazează pe date cumulate privind siguranța, obținute pe o perioadă de până la 24 luni, la pacienți cu SMRR tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi timp de 5 zile consecutive la includerea în studiu și timp de 3 zile consecutive în luna a 12-a a studiului. Reacțiile adverse care au apărut la 0,5% din pacienți și peste sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și termenii preferați în Dicționarul Medical pentru Activități de Reglementare în domeniul medicamentului (*Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*). Frecvențele sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse din studiile 1, 2 și 3, observate la $\geq 0,5\%$ din pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar	Infecții ale tractului respirator inferior, herpes zoster, gastroenterite, herpes la nivelul cavității bucale, candidoză orală, candidoză vulvovaginală, gripă, infecții ale urechii	Infecții dentare, herpes genital, onicomicoză
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie, leucopenie	Limfadenopatie	Purpură trombocitopenică imună, trombocitopenie, scădere a valorilor hemoglobinei, scădere a valorilor hematocritului
Tulburări ale sistemului imunitar		Sindrom de eliberare a citokinelor	
Tulburări endocrine		Boală Basedow, hipertiroidism, tiroidită autoimună, hipotiroidism, gușă, anticorpi anti-tiroidieni pozitivi	
Tulburări psihice		Insomnie*, anxietate	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*	Recăderi ale SM, amețeli*, hipoestezie, parestezie, tremor, disgeuzie*	Tulburări senzoriale, hiperestezie
Tulburări oculare		Vedere neclară	Conjunctivită
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	
Tulburări cardiace		Tahicardie*, bradicardie*, palpitații	
Tulburări vasculare	Hiperemie facială*	Hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*, tuse, epistaxis, dureri orofaringiene	Senzație de sufocare, sughit, iritație a gâtului
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Dureri abdominale, vărsături, diaree, dispepsie*, stomatită	Constipație, boală de reflux gastro-esofagian, sângerări gingivale, disfagie
Tulburări hepatobiliare			Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie*, erupții cutanate*, prurit*	Erupție cutanată generalizată*, eritem, echimoze, alopecie, hiperhidroză, acnee	Veșicule, transpirații nocturne

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, slăbiciune musculară, artralgie, dorsalgie, dureri ale extremităților, spasme musculare, dureri cervicale	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie, hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragii, sângerări menstruale neregulate	Displazie la nivelul cervixului, amenoree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră*, fatigabilitate*	Disconfort toracic*, frisoane*, dureri*, edem periferic, astenie, afecțiuni pseudogripale, stare generală de rău, dureri la locul de administrare	
Investigații diagnostice			Scădere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Contuzii	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Termenii marcați cu asterisc (*) în Tabelul 1 includ reacțiile adverse raportate ca reacții asociate perfuziei. RAP includ, de asemenea, fibrilația atrială și anafilaxia, care apar sub pragul de 0,5% stabilit pentru evenimentele asociate (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice controlate, la doi pacienți cu SM s-a administrat accidental până la 60 mg LEMTRADA (adică doza totală pentru ciclul inițial de tratament) într-o singură perfuzie și au prezentat reacții adverse grave (cefalee, erupții cutanate și, fie hipotensiune arterială, fie tahicardie sinusală). Dozele de LEMTRADA mai mari decât cele evaluate în studiile clinice pot crește intensitatea și/sau durata reacțiilor adverse asociate perfuziei sau efectele sale imune.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu alemtuzumab. Tratamentul constă în întreruperea administrării medicamentului și terapie de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA34.

Mecanism de acțiune

Alemtuzumabul este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant, care acționează asupra glicoproteinei CD52 cu greutate moleculară de 21-28 kD, de la suprafața celulelor. Alemtuzumabul este un anticorp IgG₁ de tip kappa, cu secvențe variabile și regiuni constante umane și cu domenii de determinare a complementarității provenite din anticorpi monoclonali murini (de șobolan). Anticorpurul are o greutate moleculară aproximativă de 150 kD.

Alemtuzumabul se leagă de CD52, un antigen de suprafață al celulelor, prezent în număr mare pe limfocitele T (CD3⁺) și B (CD19⁺) și în număr mic pe celulele *natural killer*, monocite și macrofage. CD52 este prezent în număr mic sau nedetectabil pe neutrofile, plasmocite sau celulele stem din măduva osoasă. Alemtuzumabul acționează prin citoliză celulară dependentă de anticorpi și liză mediată de complement, ca urmare a legării de suprafața celulară a limfocitelor T și B.

Mecanismul prin care LEMTRADA își exercită efectele terapeutice în SM nu este complet elucidat. Cu toate acestea, studiile sugerează prezența unor efecte imunomodulatoare prin intermediul depleției și repopulării limfocitare, inclusiv:

- Modificări ale numărului, proporțiilor și proprietăților anumitor subseturi de limfocite după tratament
- Reprezentare crescută a subseturilor de celule T reglatoare
- Reprezentare crescută a limfocitelor T și B cu memorie
- Efecte tranzitorii asupra componentelor imunității înnăscute (de exemplu neutrofile, macrofage, celule *natural killer*).

Reducerea numărului de celule B și T circulante determinată de LEMTRADA și repopularea consecutivă pot reduce potențialul de recădere, ceea ce în cele din urmă întârzie progresia bolii.

Efecte farmacodinamice

LEMTRADA scade numărul limfocitelor T și B circulante după fiecare ciclu de tratament, cele mai mici valori fiind observate la 1 lună după un ciclu de tratament (cel mai precoce reper temporal în studiile de fază III). Populația limfocitară se reface în timp, recuperarea celulelor B fiind finalizată, de obicei, în decurs de 6 luni. Numărul limfocitelor CD3⁺ și CD4⁺ crește mai încet spre valoarea normală, dar în general nu revine la valoarea de la momentul inițial la 12 luni după tratament. Aproximativ 40% din pacienți au prezentat un număr total de limfocite care a atins limita inferioară a valorilor normale (LIVN) la 6 luni după fiecare ciclu de tratament și aproximativ 80% din pacienți au prezentat un număr total de limfocite care a atins LIVN la 12 luni după fiecare ciclu.

Neutrofilele, monocitele, eozinofilele, bazofilele și celulele *natural killer* sunt afectate numai tranzitor de LEMTRADA.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu LEMTRADA au fost evaluate în 3 studii clinice randomizate, cu evaluator orb, cu comparator activ, efectuate la pacienți cu SMRR.

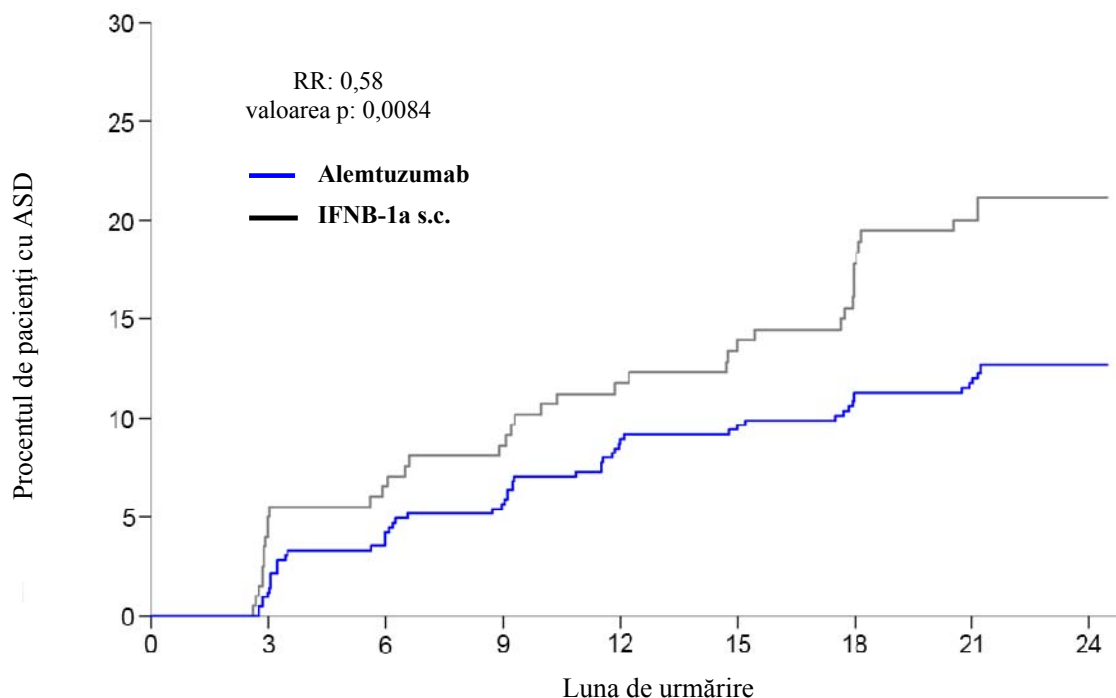
Pentru studiile 1 și 2, protocolul/datele demografice și rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 2 și, respectiv, în Tabelul 3.

Tabelul 2: Protocolul studiului și caracteristicile la momentul inițial pentru studiile 1 și 2		
	Studiul 1	Studiul 2
Numele studiului	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Protocolul studiului		
Istoricul bolii	Pacienți cu SM activă, definită prin apariția a cel puțin 2 recăderi în ultimii 2 ani.	
Perioada de urmărire	2 ani	
Populația din studiu	Pacienți care nu au mai efectuat tratament	Pacienți cu răspuns inadecvat la terapia anterioară*
Caracteristici la momentul inițial		
Vârsta medie (ani)	33	35
Durata medie/mediană a bolii	2,0/1,6 ani	4,5/3,8 ani
Durata medie a terapiei anterioare pentru SM (≥ 1 medicament utilizat)	Nu este cazul	36 luni
Procent (%) de pacienți cărora li s-au administrat ≥ 2 terapii anterioare pentru SM	Nu este cazul	28%
Scorul EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) mediu la momentul inițial	2,0	2,7

* Definiți ca pacienți care au prezentat cel puțin o recădere în timpul tratamentului cu beta-interferon sau acetat de glatiramer, după ce au fost tratați cu medicament timp de cel puțin 6 luni.

Tabelul 3: Criterii finale de evaluare clinică și IRM cheie, din studiile 1 și 2				
	Studiul 1		Studiul 2	
Numele studiului	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Criterii finale de evaluare clinică	LEMTRADA 12 mg (N=376)	IFNB-1a s.c. (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	IFNB-1a s.c. (N=202)
Frecvența recăderilor ¹ Frecvența anuală a recăderilor (FAR) (ÎI 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)
Raportul frecvenței (ÎI 95%) Reducerea riscului	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Dizabilitate ² (Accentuarea susținută a dizabilității [ASD] ¹ ≥6 luni ¹) Pacienți cu 6 luni de ASD (ÎI 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)
Riscul relativ (ÎI 95%)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pacienți fără recădere la 2 ani (ÎI 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)
Modificări ale EDSS față de momentul inițial după 2 ani Estimare (ÎI 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)
Criterii finale de evaluare IRM (0-2 ani)				
Modificare mediană % a volumului leziunii la IRM-T2	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacienți cu leziuni noi sau în creștere până la sfârșitul anului 2, observate în secvența T2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pacienți cu leziuni evidențiate cu gadoliniu, până la sfârșitul anului 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pacienți cu leziuni hipointense noi până la sfârșitul anului 2, observate în secvența T1	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Modificare mediană % a fracției parenchimoase cerebrale	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Criterii finale principale compuse: FAR și ASD. Studiul a fost declarat că a avut succes dacă a fost îndeplinit cel puțin unul dintre cele două criterii finale principale compuse.</p> <p>2 Timpul până la debutul ASD a fost definit ca o creștere cu cel puțin 1 punct pe scala extinsă a dizabilității (EDSS), de la un scor EDSS la momentul inițial ≥ 1,0 (creștere cu 1,5 puncte pentru pacienți cu scorul EDSS 0 la momentul inițial), care s-a menținut timp de 6 luni.</p>				

Figura 1: Timpul până la 6 luni de accentuare susținută a dizabilității, în studiul 2



Severitatea recăderilor

În concordanță cu efectul asupra frecvenței recăderilor, analizele de susținere din studiul 1 (CAMMS323) au arătat că LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi a dus la un număr semnificativ mai mic de pacienți tratați cu LEMTRADA care au prezentat recăderi severe (scădere de 61%, $p=0,0056$) și la un număr semnificativ mai mic al recăderilor care au determinat inițierea tratamentului cu steroizi (scădere de 58%, $p<0,0001$), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a.

Analizele de susținere din studiul 2 (CAMMS32400507) au arătat că LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi a dus la un număr semnificativ mai mic de pacienți tratați care au prezentat recăderi severe (scădere de 48%, $p=0,0121$) și la un număr semnificativ mai mic al recăderilor care au determinat inițierea tratamentului cu steroizi (scădere de 56%, $p<0,0001$) sau spitalizare (scădere de 55%, $p=0,0045$), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a.

Reducere susținută a dizabilității (RSD)

Timpul până la debutul RSD a fost definit ca o scădere cu cel puțin un punct pe scala EDSS față de un scor EDSS la momentul inițial ≥ 2 , care s-a menținut timp de cel puțin 6 luni. RSD este o măsură a ameliorării susținute a dizabilității. 29% din pacienții tratați cu LEMTRADA au atins RSD în studiul 2, în timp ce numai 13% din pacienții tratați cu IFNB-1a administrat subcutanat au atins acest criteriu final de evaluare. Diferența a fost semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,0002$).

Studiul 3 (studiu de fază II, CAMMS223) a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu LEMTRADA la pacienți cu SMRR, pe parcursul a 5 ani. La includerea în studiu, pacienții au avut un scor EDSS cuprins între 0 și 3,0, cel puțin 2 episoade clinice de SM în ultimii 2 ani și ≥ 1 leziune evidențiată cu gadoliniu. Pacienții nu au fost tratați anterior pentru SM. Pacienții au fost tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi ($N=108$) sau de 24 mg pe zi ($N=108$), administrată o dată pe zi, timp de 5 zile în luna 0 și timp de 3 zile în luna a 12-a sau cu IFNB-1a în doză de 44 μg ($N=107$), administrată subcutanat de 3 ori pe săptămână, timp de 3 ani. Patruzeci și șase de pacienți au fost tratați cu un al treilea ciclu de tratament cu LEMTRADA, în doză de 12 mg pe zi sau de 24 mg pe zi, timp de 3 zile, în luna a 24-a.

După 3 ani, LEMTRADA a redus riscul ASD la 6 luni cu 76% (riscul relativ 0,24 [ÎI 95%: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) și a scăzut frecvența anuală a recăderilor cu 67% (raportul frecvenței 0,33 [ÎI 95%:

0,196, 0,552], $p < 0,0001$), comparativ cu IFNB-1a administrat subcutanat. Alemtuzumabul în doză de 12 mg pe zi a dus la o scădere semnificativă a scorurilor EDSS (mai bune comparativ cu cele de la momentul inițial) în perioada de urmărire de 2 ani, comparativ cu IFNB-1a ($p < 0,0001$).

După 5 ani, LEMTRADA a redus riscul ASD cu 69% (riscul relativ 0,31 [IÎ 95%: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) și a scăzut frecvența anuală a recăderilor cu 66% (raportul frecvenței 0,34 [IÎ 95%: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$), comparativ cu IFNB-1a administrat subcutanat.

În perioada de urmărire deschisă a studiilor clinice cu LEMTRADA, anumiți pacienți au fost tratați suplimentar cu LEMTRADA „după cum a fost necesar”, ca urmare a dovezilor documentate de reactivare a SM. Ciclul(ciclurile) suplimentar(e) de tratament cu LEMTRADA a(au) fost administrat(e) în doză de 12 mg pe zi, timp de 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), după cel puțin 12 luni de la ciclul anterior de tratament. Beneficiile și riscurile a mai mult de 2 cicluri de tratament nu au fost stabilite în întregime, dar rezultatele sugerează că profilul de siguranță nu pare să se modifice ca urmare a ciclurilor suplimentare de tratament. Dacă trebuie efectuate cicluri suplimentare de tratament, acestea trebuie administrate după cel puțin 12 luni de la ciclul anterior.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor utilizate în scop terapeutic, există un potențial de imunogenitate. Datele reflectă procentul de pacienți ale căror rezultate la testare au fost considerate pozitive pentru anticorpi împotriva alemtuzumabului, utilizând un test imunoenzimatic (ELISA) și confirmate printr-un test de legare competitivă. Probele pozitive au fost evaluate suplimentar pentru dovezi de inhibare *in vitro*, utilizând un test de citometrie în flux. Pacienților din cadrul studiilor clinice controlate, efectuate pentru SM, li s-au prelevat probe de ser la 1, 3 și 12 luni după fiecare ciclu de tratament, pentru determinarea anticorpilor anti-alemtuzumab. Aproximativ 85% din pacienții tratați cu LEMTRADA au avut un rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-alemtuzumab în timpul studiului, iar 92% din acești pacienți au avut un rezultat pozitiv și pentru anticorpi care inhibă *in vitro* legarea LEMTRADA. La pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-alemtuzumab, aceștia au apărut până la 15 luni de la expunerea inițială. Nu a existat o asociere între prezența anticorpilor anti-alemtuzumab sau a anticorpilor anti-alemtuzumab inhibitori și reducerea eficacității, modificarea farmacodinamiei sau apariția reacțiilor adverse, inclusiv a reacțiilor asociate perfuziei.

Incidența anticorpilor este dependentă marcat de sensibilitatea și specificitatea testului. În plus, incidența observată a prezenței anticorpilor (inclusiv a anticorpilor inhibitori) la o testare poate fi influențată de mai mulți factori, inclusiv de metodologia testului, manipularea probelor, momentul prelevării probelor, tratamentele concomitente și afecțiunile preexistente. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor împotriva LEMTRADA cu incidența anticorpilor împotriva altor medicamente poate fi înșelătoare.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu alemtuzumab la copii, începând de la naștere și până la vârsta de sub 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu LEMTRADA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în SMRR (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica LEMTRADA a fost evaluată la un total de 216 pacienți cu SMRR, cărora li s-au administrat perfuzii intravenos, fie în doză de 12 mg pe zi, fie în doză de 24 mg pe zi, timp de 5 zile consecutive, urmate de 3 zile consecutive, după 12 luni de la ciclul inițial de tratament. Concentrațiile plasmatice au crescut cu fiecare doză consecutivă din cadrul unui ciclu de tratament, cele mai mari concentrații plasmatice observate apărând după ultima perfuzie a ciclului de tratament. Administrarea unei doze de 12 mg pe zi a determinat o C_{max} medie de 3014 ng/ml în ziua 5 a ciclului inițial de

tratament și de 2276 ng/ml în ziua 3 a celui de-al doilea ciclu de tratament. Timpul de înjumătățire plasmatică alfa este de aproximativ 4-5 zile și a fost comparabil între ciclurile de tratament, ceea ce duce la concentrații plasmatice scăzute sau nedetectabile la aproximativ 30 de zile după fiecare ciclu de tratament.

Alemtuzumabul este o proteină a cărei cale de metabolizare preconizată este degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali de către enzimele proteolitice cu distribuție largă. Nu au fost efectuate studii clasice privind metabolizarea.

Din datele disponibile, nu pot fi formulate concluzii referitoare la efectele rasei sau sexului asupra farmacocineticii LEMTRADA. Farmacocinetica LEMTRADA nu a fost studiată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză și mutageneză

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului carcinogen și mutagen al alemtuzumabului.

Fertilitatea și funcția de reproducere

Tratamentul cu alemtuzumab administrat intravenos în doze de până la 10 mg/kg și zi, timp de 5 zile consecutive (ASC de 7,1 ori expunerea la om pentru doza zilnică recomandată) nu a avut niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere la șoarecele mascul transgenic huCD52. Numărul spermatozoizilor normali a fost redus semnificativ (<10%) față de substanța de control, iar procentul spermatozoizilor anormali (capete detașate sau absență a capetelor) a crescut semnificativ (până la 3%). Cu toate acestea, aceste modificări nu au afectat fertilitatea și, prin urmare, au fost considerate că nu determină efecte negative.

La femela de șoarece, la care s-a administrat intravenos alemtuzumab în doză de până la 10 mg/kg și zi (ASC de 4,7 ori expunerea la om pentru doza zilnică recomandată), timp de 5 zile consecutive, înainte de coabitarea cu șoareci sălbatici masculi, numărul mediu de corpi luteali și de locuri de nidație per șoarece a fost semnificativ redus, comparativ cu animalele la care s-a administrat substanța de control. La femelele de șoarece gestante tratate cu doze de 10 mg/kg și zi s-a observat scăderea creșterii în greutate a fetoșilor, comparativ cu substanța de control administrată.

Un studiu de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuat la femelele de șoarece gestante, expuse la doze administrate intravenos de alemtuzumab de până la 10 mg/kg și zi (ASC de 2,4 ori expunerea la om pentru doza recomandată de 12 mg/zi), timp de 5 zile consecutive în timpul perioadei de gestație, a determinat creșteri semnificative ale numărului de femele cu toți fetoșii morți sau resorbiți, împreună cu reducerea concomitentă a numărului femelelor cu fetoși viabili. Nu au fost observate malformații sau variante anatomice externe de țesuturi moi sau scheletice la doze de până la 10 mg/kg și zi.

Traversarea placentei și potențiala activitate farmacologică ale alemtuzumabului au fost evidențiate la femelele de șoarece în timpul perioadei de gestație și post-partum. În studiile efectuate la șoarece, a fost observată modificarea numărului de limfocite la puii expuși în timpul perioadei de gestație la alemtuzumab în doze de 3 mg/kg și zi, timp de 5 zile consecutive (ASC de 0,6 ori mai mare decât expunerea la om pentru doza recomandată de 12 mg/zi). Dezvoltarea cognitivă, fizică și sexuală a puilor expuși la alemtuzumab în timpul alăptării nu a fost afectată la doze de alemtuzumab de până la 10 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat (E339)
Edetat disodic dihidrat
Clorură de potasiu (E508)
Dihidrogenofosfat de potasiu (E340)
Polisorbat 80 (E433)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Concentrat

3 ani

Soluție diluată

S-a demonstrat că stabilitatea chimică și fizică a soluției în curs de utilizare este de 8 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioada de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 8 ore la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C, protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Concentrat

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

LEMTRADA este furnizat într-un flacon din sticlă transparentă cu capacitatea de 2 ml, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu, prevăzut cu o capsă din plastic.

Mărimea ambalajului: cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie inspectat vizual pentru prezența particulelor și a modificărilor de culoare. A nu se utiliza concentratul dacă prezintă particule sau modificări de culoare. A nu se agita flacoanele înainte de utilizare.

Pentru administrarea intravenoasă, se extrage 1,2 ml LEMTRADA din flacon într-o seringă, utilizând o tehnică aseptică. Acest volum se diluează în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză (5%). Acest medicament nu trebuie diluat cu alți solvenți. Punga trebuie răsturnată ușor, pentru a amesteca soluția.

LEMTRADA nu conține conservanți antimicrobieni și, de aceea, este necesară prudență pentru a se asigura sterilitatea soluției preparate. Se recomandă ca medicamentul diluat să fie administrat imediat. Fiecare flacon este destinat numai unei singure utilizări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/869/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Marea Britanie

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În fiecare Stat Membru, înainte de punerea pe piață, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra unui program educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pentru pacienți.

DAPP trebuie să se asigure că, după acordul Autorității Naționale Competente din fiecare Stat Membru în care este comercializat LEMTRADA, în momentul punerii pe piață și după punerea pe piață, tuturor medicilor care intenționează să prescrie LEMTRADA le va fi furnizat un pachet educațional pentru medici actualizat, care conține următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru PDS
- Lista de verificare pentru medicul care prescrie medicamentul
- Ghidul pentru pacient
- Cardul de alertă al pacientului

Ghidul pentru PDS va conține următoarele mesaje cheie:

1. O descriere a riscurilor asociate cu utilizarea LEMTRADA, și anume a:
 - Purperei trombocitopenice imune (PTI)
 - Nefropatiilor, inclusiv boala anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG)
 - Tulburărilor tiroidiene
2. Recomandări referitoare la modalitățile de diminuare a acestor riscuri prin consilierea adecvată a pacientului, monitorizare și abordare terapeutică.
3. Un punct „Întrebări frecvente”

Lista de verificare pentru medicul care prescrie medicamentul va conține următoarele mesaje cheie:

1. Liste cu testele de depistare inițiale, care trebuie efectuate pacientului
2. Schema de vaccinare care trebuie finalizată cu 6 săptămâni înainte de tratament
3. Verificarea imediat înainte de tratament a administrării premedicației, a stării generale de sănătate și a prezenței sarcinii și utilizării măsurilor de contracepție
4. Activitățile de monitorizare în timpul tratamentului și timp de 4 ani după ultimul tratament

5. Precizarea faptului că pacientul a fost informat și înțelege riscurile de apariție a afecțiunilor autoimune grave, a infecțiilor și a afecțiunilor maligne, precum și măsurile pentru reducerea la minimum a acestora

Ghidul pentru pacient va conține următoarele mesaje cheie:

1. O descriere a riscurilor asociate cu utilizarea LEMTRADA, și anume a:
 - Purperei trombocitopenice imune (PTI)
 - Nefropatiilor, inclusiv boala anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG)
 - Tulburărilor tiroidiene
 - Infecțiilor grave
2. O descriere a semnelor și simptomelor riscurilor autoimune
3. O descriere a celei mai bune conduite de urmat în cazul în care semnele și simptomele acestor riscuri se instalează (de exemplu Cum să vă contactați medicii)
4. Recomandări pentru planificarea programului de monitorizare

Cardul de alertă al pacientului va conține următoarele mesaje cheie:

1. Un mesaj de atenționare pentru PDS care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, despre faptul că pacientul a fost tratat cu LEMTRADA
2. Tratatamentul cu Lemtrada poate crește riscul de:
 - Purpură trombocitopenică imună (PTI)
 - Nefropatii, inclusiv boala anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG)
 - Tulburări tiroidiene
 - Infecții grave
3. Detaliile de contact ale medicului care prescrie LEMTRADA

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE/AMBALAJ CU 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LEMTRADA 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
alemtuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alemtuzumab 12 mg în 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

E339, edetat disodic dihidrat, E508, E340, E433, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
12 mg/1,2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
A se administra în decurs de 8 ore după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
A se păstra la frigider.
A nu se congela sau agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/869/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ/FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LEMTRADA 12 mg concentrat steril
alemtuzumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

LEMTRADA 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă alemtuzumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este LEMTRADA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LEMTRADA
3. Cum vi se va administra LEMTRADA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LEMTRADA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LEMTRADA și pentru ce se utilizează

LEMTRADA conține substanța activă alemtuzumab, care este utilizată la adulți pentru a trata o formă de scleroză multiplă (SM), denumită SM recurent-remisivă (SMRR). LEMTRADA nu vindecă SM, dar poate reduce numărul de recăderi ale SM. De asemenea, poate ajuta la încetinirea sau dispariția anumitor semne și simptome ale SM. În studiile clinice, pacienții tratați cu LEMTRADA au avut mai puține recăderi și o probabilitate mai mică de a prezenta agravarea dizabilității, comparativ cu pacienții tratați cu interferon beta, administrat injectabil de mai multe ori pe săptămână.

Ce este scleroza multiplă?

SM este o afecțiune autoimună care afectează sistemul nervos central (creier și măduva spinării). În SM, sistemul dumneavoastră imun atacă din greșeală stratul protector (mielina) din jurul fibrelor nervoase, provocând inflamație. Atunci când inflamația determină apariția simptomelor se numește adesea „atac” sau „recădere”. În SMRR, pacienții prezintă recăderi urmate de perioade de recuperare.

Simptomele pe care le prezentați se manifestă în funcție de regiunea afectată de la nivelul sistemului nervos central. Leziunile provocate la nivelul nervilor în timpul acestei inflamații pot fi reversibile, dar, pe măsură ce boala progresează, leziunile se pot acumula și pot deveni permanente.

Cum acționează LEMTRADA

LEMTRADA reglează sistemul imun pentru a-i limita atacurile asupra sistemului nervos.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LEMTRADA

NU utilizați LEMTRADA dacă:

- sunteți alergic la alemtuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze LEMTRADA, adresați-vă medicului dumneavoastră. După efectuarea unui ciclu de tratament cu LEMTRADA, puteți avea un risc mai mare de a dezvolta alte afecțiuni autoimune sau de a prezenta infecții grave. Este important să înțelegeți aceste riscuri și cum să le monitorizați. Vi se va da Cardul de alertă al pacientului și Ghidul pentru pacient, care conțin informații suplimentare. Este important să păstrați Cardul de alertă al pacientului cu dumneavoastră, în timpul tratamentului și timp de 4 ani după ultima perfuzie cu LEMTRADA, deoarece reacțiile adverse pot apărea la mulți ani după tratament. Atunci când faceți un tratament medical, chiar dacă nu este pentru SM, arătați medicului Cardul de alertă al pacientului.

Înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge. Aceste analize sunt efectuate pentru a vedea dacă puteți să utilizați LEMTRADA. De asemenea, înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA, medicul dumneavoastră va dori să se asigure că nu aveți anumite afecțiuni sau tulburări medicale.

• Afecțiuni autoimune

Tratamentul cu LEMTRADA poate crește riscul afecțiunilor autoimune. Acestea sunt afecțiuni în care sistemul dumneavoastră imun atacă din greșeală propriul organism. Mai jos sunt prezentate informații referitoare la anumite afecțiuni specifice, care au fost observate la pacienții cu SM tratați cu LEMTRADA.

Afecțiunile autoimune pot apărea la mulți ani după tratamentul cu LEMTRADA. De aceea, este necesară efectuarea de analize de sânge și de urină în mod regulat, până la 4 ani după ultima perfuzie. Testarea este necesară chiar dacă vă simțiți bine și simptomele SM sunt ținute sub control. În plus, există anumite semne și simptome pe care trebuie să le urmăriți singur. Detalii referitoare la semne și simptome, analize și acțiuni pe care trebuie să le efectuați sunt prezentate la pct. 4 – *afecțiuni autoimune*.

Mai multe informații utile referitoare la aceste afecțiuni autoimune (și analizele pentru depistarea lor) se găsesc în **Ghidul pentru pacientul tratat cu LEMTRADA**.

○ Purpura trombocitopenică imună (PTI)

Mai puțin frecvent, pacienții au dezvoltat o **tulburare de coagulare** determinată de numărul scăzut de plachete din sânge, denumită purpură trombocitopenică imună (PTI). Această afecțiune trebuie diagnosticată și tratată precoce deoarece, în caz contrar, efectele pot fi **grave sau chiar letale**. Semnele și simptomele PTI sunt descrise la pct. 4.

○ Boală a rinichilor (cum este boala anti-MBG)

Rareori, pacienții au prezentat probleme cu **rinichii** legate de autoimunitate, cum este boala anti-membrană bazală glomerulară (boala anti-MBG). Semnele și simptomele unei boli a rinichilor sunt descrise la pct. 4. Dacă nu este tratată, aceasta poate provoca insuficiență renală care să necesite dializă sau transplant și care poate duce la deces.

○ Tulburări tiroidiene

Foarte frecvent, pacienții au prezentat o tulburare autoimună a **glandei tiroide**, care afectează capacitatea acesteia de a produce sau de a controla hormonii importanți pentru metabolismul dumneavoastră.

LEMTRADA poate provoca tipuri diferite de tulburări tiroidiene, inclusiv:

- **Glandă tiroidă prea activă** (hipertiroidism), atunci când tiroida produce prea mulți hormoni
- **Glandă tiroidă cu activitate scăzută** (hipotiroidism), atunci când tiroida nu produce suficienți hormoni.

Semnele și simptomele tulburărilor tiroidiene sunt descrise la pct. 4.

Dacă apare o tulburare tiroidiană, în cele mai multe cazuri va fi necesar să fiți tratat toată viața cu medicamente care să controleze tulburarea tiroidiană, iar în unele cazuri, este posibil să fie necesară scoaterea glandei tiroide.

Este foarte important să fiți tratat în mod adecvat pentru o tulburare tiroidiană, în special dacă rămâneți gravidă după ce ați utilizat LEMTRADA. Existența unei tulburări tiroidiene netratate poate fi dăunătoare pentru copil înainte de naștere sau după naștere.

○ **Alte afecțiuni autoimune**

Rareori, pacienții au prezentat afecțiuni autoimune cu efect asupra **celulelor roșii sau a celulelor albe din sânge**. Acest efect poate fi diagnosticat prin analizele de sânge pe care le veți efectua în mod regulat după tratamentul cu LEMTRADA. Dacă aveți una dintre aceste afecțiuni, medicul dumneavoastră vă va spune și va lua măsurile corespunzătoare pentru a o trata.

● **Reacții la perfuzie**

Cei mai mulți pacienți tratați cu LEMTRADA vor prezenta reacții adverse în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie. Pentru a încerca scăderea reacțiilor la perfuzie, medicul dumneavoastră vă va administra alt(e) medicament(e) (vezi pct. 4 – *reacții la perfuzie*).

● **Infecții**

Pacienții tratați cu LEMTRADA au un risc mai mare de a face o **infecție gravă** (vezi pct. 4 – *infecții*). În general, infecțiile pot fi tratate cu medicamente standard.

Pentru a reduce riscul de a face o infecție, medicul dumneavoastră va verifica dacă este posibil ca alte medicamente pe care le utilizați să vă afecteze sistemul imun. De aceea, **este important să spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le utilizați**.

De asemenea, dacă aveți o infecție înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA, **medicul dumneavoastră va lua în considerare amânarea tratamentului până când infecția se află sub control sau se vindecă**.

Pacienții tratați cu Lemtrada prezintă un risc mai mare de apariție a unei infecții herpetice (de exemplu **un herpes**). În general, o dată ce un pacient a avut o infecție herpetică, prezintă un risc mare de a mai face încă una. De asemenea, este posibil să dezvolte o infecție herpetică pentru prima dată. Este recomandat ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru a reduce riscul de apariție a unei infecții herpetice, care trebuie luat în zilele în care vi se administrează tratamentul cu LEMTRADA și timp de o lună după tratament.

În plus, este posibilă apariția infecțiilor care pot provoca **anomalii la nivelul colului uterin** (gâtul uterului). De aceea, se recomandă ca toate pacientele să efectueze anual un test de depistare, cum este un examen de frotiu de la nivelul colului uterin. Medicul dumneavoastră vă va explica care sunt testele necesare.

De asemenea, pacienții tratați cu LEMTRADA au un risc mai mare să dezvolte listerioză/*meningită cu Listeria*. Pentru a scădea acest risc, trebuie să evitați să consumați preparate din carne crudă sau insuficient preparată termic, brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de cel puțin o lună după tratamentul cu LEMTRADA.

Dacă locuiți într-o regiune în care **tuberculoza** este frecventă, puteți avea un risc mai mare de apariție a acestei boli. Medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați un test de depistare a tuberculozei.

Dacă sunteți purtător al unei **infecții cu virusul hepatitei B sau cu virusul hepatitei C** (acestea afectează ficatul), este necesară o precauție suplimentară înainte de a vi se administra LEMTRADA, deoarece nu se știe dacă tratamentul poate duce la activarea infecției hepatice, care poate ulterior provoca leziuni la nivelul ficatului.

- **Cancer diagnosticat anterior**

Dacă ați fost diagnosticat cu cancer în trecut, vă rugăm să comunicați acest fapt medicului dumneavoastră.

- **Vaccinuri**

Nu se știe dacă LEMTRADA modifică răspunsul dumneavoastră la un vaccin. Dacă nu ați finalizat vaccinările standard necesare, medicul dumneavoastră va evalua dacă trebuie să le faceți înainte de începerea tratamentului cu LEMTRADA. În special, medicul dumneavoastră va lua în considerare administrarea vaccinului împotriva varicelei, dacă nu sunteți imunizat împotriva acestei boli. Orice vaccin trebuie să vi se administreze cu cel puțin 6 săptămâni înainte de a începe ciclul de tratament cu LEMTRADA.

NU trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri (**vaccinuri cu virusuri vii**) dacă vi s-a administrat recent LEMTRADA.

Copii și adolescenți

LEMTRADA nu este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la pacienți cu SM cu vârsta sub 18 ani.

LEMTRADA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau intenționați să luați orice alte medicamente (inclusiv orice vaccinuri sau medicamente din plante).

În afară de LEMTRADA, există și alte tratamente (inclusiv cele pentru tratamentul SM sau al altor afecțiuni) care vă pot afecta sistemul imun și astfel vă pot afecta capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor. Dacă utilizați un astfel de medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți administrarea acestuia, înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte să vi se administreze acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după fiecare ciclu de tratament.

Dacă rămâneți gravidă după tratamentul cu LEMTRADA și prezentați o tulburare tiroidiană în timpul sarcinii, este necesară precauție suplimentară. Tulburările tiroidiene pot fi dăunătoare pentru făt (vezi pct. 2 *Atenționări și precauții – afecțiuni autoimune*).

Alăptarea

Nu se știe dacă LEMTRADA poate trece la sugar prin lapte, dar există această posibilitate. Este recomandat să nu alăptați în timpul fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după fiecare ciclu de tratament. Cu toate acestea, laptele matern poate avea unele beneficii (care pot ajuta sugarul să se apere de infecții), așa că discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să alăptați. Acesta vă va sfătui în privința a ceea ce este adecvat pentru dumneavoastră și pentru copilul dumneavoastră.

Fertilitatea

În timpul ciclului de tratament și timp de 4 luni după acesta, este posibil ca LEMTRADA să fie prezent în organismul dumneavoastră. Nu se știe dacă LEMTRADA va avea vreun efect asupra fertilității în această perioadă. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă gândiți să încercați să rămâneți gravidă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mulți pacienți prezintă reacții adverse în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzia cu LEMTRADA, iar unele dintre acestea, de exemplu amețelile, pot face periculoasă conducerea

vehiculelor sau folosirea utilajelor. Dacă sunteți afectat, opriți aceste activități până când vă simțiți mai bine.

LEMTRADA conține potasiu și sodiu

Acest medicament conține **potasiu** mai puțin de 1 mmol (39 mg) pe perfuzie, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține **sodiu** mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe perfuzie, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum vi se va administra LEMTRADA

Medicul dumneavoastră vă va explica cum vi se va administra LEMTRADA. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În primul ciclu de tratament vi se va administra o perfuzie pe zi, timp de 5 zile (ciclul 1).

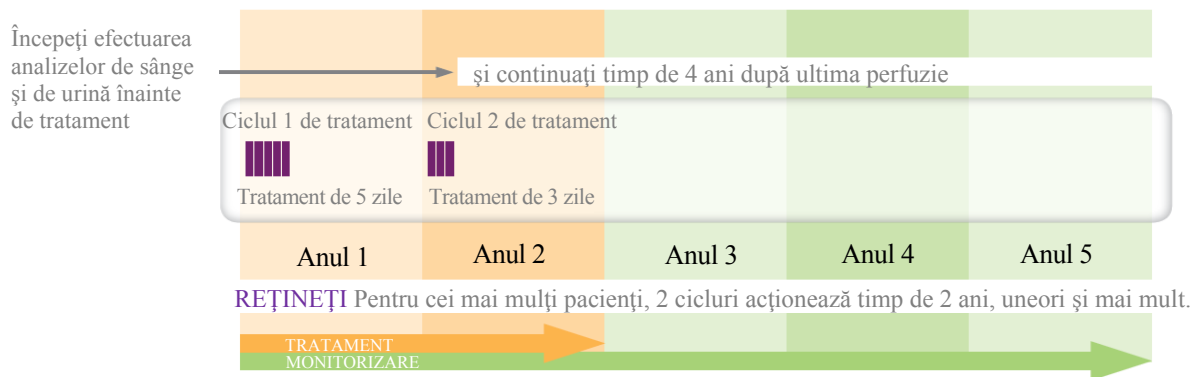
După un an, vi se va administra o perfuzie pe zi, timp de 3 zile (ciclul 2).

Între cele două cicluri, nu vi se va administra niciun tratament cu LEMTRADA.

Doza zilnică maximă este de o perfuzie.

LEMTRADA vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă. Fiecare perfuzie va dura aproximativ 4 ore. Pentru cei mai mulți pacienți, 2 cicluri de tratament scad activitatea SM timp de 2 ani. Monitorizarea reacțiilor adverse și efectuarea de analize în mod regulat trebuie continuată timp de 4 ani după ultima perfuzie.

Vă rugăm să studiați diagrama de mai jos pentru a înțelege mai bine durata efectelor tratamentului și a perioadei de urmărire necesară.



Perioada de urmărire după tratamentul cu LEMTRADA

După ce vi s-a administrat LEMTRADA, trebuie să efectuați în mod regulat analize pentru a vă asigura că eventualele reacții adverse pot fi diagnosticate și tratate prompt. Efectuarea acestor analize trebuie continuată timp de 4 ani după ultima perfuzie, iar analizele sunt prezentate la pct. 4 *cele mai importante reacții adverse*.

Dacă vi se administrează mai mult LEMTRADA decât trebuie

Pacienții cărora li s-a administrat accidental prea mult LEMTRADA într-o perfuzie au prezentat reacții grave, cum sunt durere de cap, erupții pe piele, tensiune arterială mică sau creștere a frecvenței bătăilor inimii. Dozele mai mari decât cea recomandată pot determina reacții la perfuzie mai grave sau cu durată mai mare (vezi pct. 4) sau un efect mai puternic asupra sistemului imun. Tratamentul constă în oprirea administrării LEMTRADA și tratarea simptomelor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, LEMTRADA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele **mai importante reacții adverse** sunt **afecțiunile autoimune** descrise la pct. 2, care includ:

- **PTI (tulburare de coagulare)** (mai puțin frecventă – poate apărea la 1 din 100 de persoane): se poate manifesta prin apariția de pete mici, răspândite pe piele, de culoare roșie, roz sau violetă; apariția cu ușurință de vânătăi; sângerare dintr-o rană, care este mai greu de oprit; sângerări menstruale mai abundente, cu durată mai lungă sau mai frecvente decât de obicei; sângerări între ciclurile menstruale; sângerări de la nivelul gingiilor sau din nas, nou apărute sau care se opresc mai greu decât de obicei; sau tuse cu sânge.
- **afecțiuni ale rinichilor** (rare – pot apărea la 1 din 1000 de persoane): se pot manifesta prin prezența de sânge în urină (urina poate fi de culoare roșie sau de culoarea ceaiului) sau prin umflare la nivelul picioarelor. De asemenea, pot determina leziuni la nivelul plămânilor, care pot provoca tuse cu sânge.

Dacă observați oricare dintre aceste semne sau simptome de sângerare sau de afecțiuni ale rinichilor, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, pentru a le raporta. Dacă nu îl puteți contacta pe medicul dumneavoastră, trebuie să vă adresați imediat altui medic.

- **tulburări tiroidiene** (foarte frecvente – pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane): se pot manifesta prin transpirație abundentă; scădere sau creștere în greutate inexplicabile; umflare a ochilor; nervozitate; bătăi rapide ale inimii; senzație de frig; oboseală din ce în ce mai mare; sau constipație nou apărută.
- **tulburări ale celulelor roșii și albe din sânge** (rare – pot apărea la 1 din 1000 de persoane): se diagnostichează prin analizele de sânge.

Toate aceste reacții adverse grave pot să apară la mai mulți ani după ce vi s-a administrat LEMTRADA. **Dacă observați oricare dintre aceste semne sau simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, pentru a le raporta.** De asemenea, vi se vor efectua în mod regulat analize de sânge și urină, pentru a vă asigura că, dacă apar oricare dintre aceste afecțiuni, **sunt tratate prompt.**

Rezumatul analizelor care vi se vor efectua pentru afecțiuni autoimune:

Analiză	Când?	Cât timp?
Analize de sânge (pentru diagnosticarea tuturor reacțiilor adverse grave importante, enumerate mai sus)	Înainte de a începe tratamentul și în fiecare lună după tratament	Timp de 4 ani după ultima perfuzie cu LEMTRADA
Analize de urină (analiză suplimentară pentru diagnosticarea afecțiunilor rinichilor)	Înainte de a începe tratamentul și în fiecare lună după tratament	Timp de 4 ani după ultima perfuzie cu LEMTRADA

După această perioadă, dacă apar simptome ale PTI, ale unor afecțiuni renale sau tiroidiene, medicul dumneavoastră vă va efectua analize suplimentare. Trebuie să continuați să fiți atent la apariția semnelor și simptomelor reacțiilor adverse și după patru ani, așa cum este detaliat în Ghidul pentru pacient, și trebuie să continuați să purtați cu dumneavoastră Cardul de alertă al pacientului.

O altă reacție adversă este **creșterea riscului de infecții** (vezi mai jos informații referitoare la cât de frecvent prezintă pacienții infecții). În cele mai multe cazuri, acestea sunt ușoare, dar pot apărea și **infecții grave**.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste semne ale unei infecții

- febră și/sau frisoane
- umflare a ganglionilor

Pentru a ajuta la reducerea riscului anumitor infecții, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare administrarea unui vaccin împotriva varicelei și/sau a altor vaccinuri pe care le consideră că vă sunt necesare (vezi pct. 2: *Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LEMTRADA - Vaccinuri*). De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un medicament pentru herpes (vezi pct. 2: *Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze LEMTRADA – Infecții*).

Cele **mai frecvente reacții adverse** sunt **reacțiile la perfuzie** (vezi mai jos informații referitoare la cât de frecvent prezintă pacienții aceste reacții), care pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie. În cele mai multe cazuri, acestea sunt ușoare, dar este posibilă apariția unor reacții grave. Ocazional, pot apărea reacții alergice.

Pentru a încerca scăderea reacțiilor la perfuzie, medicul dumneavoastră vă va administra medicamente (corticosteroizi) înaintea fiecăreia dintre primele 3 perfuzii ale unui ciclu cu LEMTRADA. Alte tratamente pentru limitarea acestor reacții pot fi administrate, de asemenea, înaintea perfuziei sau la apariția simptomelor. În plus, veți fi monitorizat în timpul perfuziei și timp de 2 ore după finalizarea acesteia. În cazul unor reacții grave, perfuzia poate fi încetinită sau chiar oprită.

Vă rugăm să consultați **Ghidul pentru pacientul tratat cu LEMTRADA** pentru mai multe informații despre aceste reacții.

Acestea sunt **reacțiile adverse** pe care le puteți avea

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- **Reacții la perfuzie**, care pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie: durere de cap, erupții pe piele, febră, senzație de rău, urticarie, mâncărime, înroșire a feței și gâtului, senzație de oboseală
- **Infecții**: infecții ale căilor respiratorii, cum sunt răceală și infecții la nivelul sinusurilor, cistită
- Scădere a numărului celulelor albe din sânge (limfocite)

Reacții adverse **frecvente** (pot apărea la 1 din 10 persoane):

- **Reacții la perfuzie**, care pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie: modificări ale frecvenței bătăilor inimii, indigestie, frisoane, disconfort la nivelul pieptului, durere, amețeli, modificare a gustului, dificultate de a dormi, dificultăți la respirație sau senzație de lipsă de aer, erupții pe piele, tensiune arterială mică
- **Infecții**: tuse, infecții ale urechii, simptome asemănătoare gripei, bronșită, pneumonie, candidoză orală sau vaginală, zona zoster, varicelă, herpes, ganglioni umflați sau măriți
- durere la locul de administrare a perfuziei, durere la nivelul spatelui, cefei, brațelor sau picioarelor, dureri musculare, spasme musculare, dureri articulare, dureri la nivelul gurii sau în gât
- inflamare a gurii/gingiilor/limbii
- stare generală de disconfort, slăbiciune, vărsături, diaree, durere abdominală, infecție la nivelul stomacului
- senzație de arsură în capul pieptului

- rezultate anormale, care pot fi observate în timpul examinărilor: prezența de sânge sau proteine în urină, scăderea frecvenței bătăilor inimii, bătăi neregulate sau anormale ale inimii, tensiune arterială mare
- recăderi ale SM
- tremurături, pierdere a percepției senzațiilor, senzație de arsură sau de înțepături
- creștere sau scădere a activității glandei tiroide sau gușă (umflare a glandei tiroide, care se află la nivelul gâtului)
- umflare a brațelor și/sau picioarelor
- probleme de vedere
- senzație de anxietate
- sângerări menstruale anormal de abundente, prelungite sau neregulate
- acnee, înroșire a pielii, transpirație abundentă
- sângerări din nas, vânătăi
- cădere a părului

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot apărea la 1 din 100 de persoane)

- **Infecții:** herpes genital, infecții la nivelul ochilor, infecții dentare
- probleme de coagulare a sângelui, anemie
- infecție cu ciuperci a piciorului
- rezultate anormale pe frotiul obținut de la nivelul vaginului
- depresie
- creștere a percepției senzațiilor
- dificultate la înghițire
- sughit
- scădere în greutate
- constipație
- sângerare de la nivelul gingiilor
- rezultate anormale ale analizelor funcției ficatului
- vezicule

Arătați Cardul de alertă al pacientului și acest prospect oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră, nu doar neurologului dumneavoastră.

Găsiți aceste informații și în Cardul de alertă al pacientului și în Ghidul pentru pacient, care v-au fost date de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LEMTRADA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat după diluare, din cauza riscului posibil de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioada de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 8 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în lichid și/sau dacă lichidul din flacon prezintă modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere, pentru a ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LEMTRADA

Substanța activă este alemtuzumabul.

Fiecare flacon conține alemtuzumab 12 mg în 1,2 ml.

Celelalte componente sunt:

- fosfat disodic dihidrat (E339)
- edetat disodic dihidrat
- clorură de potasiu (E508)
- dihidrogenofosfat de potasiu (E340)
- polisorbat 80 (E433)
- clorură de sodiu
- apă pentru preparate injectabile

Cum arată LEMTRADA și conținutul ambalajului

LEMTRADA este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) limpede, incolor până la galben deschis, disponibil într-un flacon din sticlă cu dop.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Marea Britanie

Fabricantul

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα/Κύπρος

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

España

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

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

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

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Pentru a ajuta la educarea pacienților referitor la posibilele reacții adverse și la instruirea cu privire la ceea ce trebuie să facă în cazul anumitor reacții adverse, sunt disponibile următoarele materiale pentru reducerea la minimum a riscului:

- 1 Cardul de alertă al pacientului: Destinat pacientului, pentru a-l arăta altor profesioniști din domeniul sănătății, pentru a-i avertiza că pacientul respectiv utilizează LEMTRADA
- 2 Ghidul pentru pacient: Cu informații suplimentare despre reacțiile autoimune, infecții și alte informații.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Informații despre reducerea la minimum a riscului – afecțiuni autoimune

- Este extrem de important ca pacientul dumneavoastră să înțeleagă angajamentul de a efectua periodic analize (timp de 4 ani după ultima perfuzie), chiar dacă este asimptomatic, iar boala SM este bine controlată.
- Împreună cu pacientul dumneavoastră, trebuie să planificați și să efectuați monitorizarea periodică.
- Dacă nu este compliant, este posibil ca pacientul dumneavoastră să aibă nevoie de consiliere suplimentară, pentru a evidenția riscurile omiterii analizelor de monitorizare programate.
- Trebuie să monitorizați rezultatele analizelor pacienților și să urmăriți continuu, cu atenție, simptomele reacțiilor adverse.
- Parcurgeți Ghidul pentru pacientul tratat cu LEMTRADA și Prospectul cu informații pentru utilizator împreună cu pacientul dumneavoastră. Amintiți pacientului să fie tot timpul atent la simptomele afecțiunilor autoimune și să se adreseze unui medic dacă au orice probleme.

Sunt disponibile materiale educaționale și pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Ghidul despre LEMTRADA pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Modulul de instruire pentru LEMTRADA
- Lista de verificare pentru medicul care prescrie LEMTRADA

Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (disponibil pe site-ul EMA menționat mai sus) pentru informații suplimentare.

Informații despre prepararea LEMTRADA pentru administrare și despre monitorizarea pacientului

- În primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi, imediat înainte de administrarea perfuziei cu LEMTRADA. De asemenea, înainte de administrarea LEMTRADA, poate fi luat în considerare tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.

- În timpul tratamentului și timp de o lună după tratament, tuturor pacienților trebuie să li se administreze oral un medicament antiherpetic. În studiile clinice, pacienților li s-a administrat aciclovir 200 mg de două ori pe zi sau un tratament echivalent.
- Efectuați analizele de la momentul inițial și de depistare, așa cum sunt prezentate în RCP, la pct. 4.
- Înainte de administrare, conținutul flaconului trebuie inspectat vizual pentru prezența particulelor sau a modificărilor de culoare. A nu se utiliza concentratul dacă prezintă particule sau modificări de culoare.
NU AGITAȚI FLACOANELE ÎNAINTE DE UTILIZARE.
- Utilizați o tehnică aseptică pentru a extrage 1,2 ml de LEMTRADA din flacon și diluați acest volum în 100 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză (5%). Punga trebuie răsturnată ușor pentru a amesteca soluția. Este necesară precauție pentru a asigura sterilitatea soluției preparate, în special din cauză că nu conține conservanți.
- Administrați intravenos soluția perfuzabilă de LEMTRADA, pe parcursul a aproximativ 4 ore.
- Nu trebuie adăugate alte medicamente în soluția perfuzabilă LEMTRADA și nu trebuie perfuzate simultan prin aceeași linie intravenoasă.
- Se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat după diluare, din cauza riscului posibil de contaminare microbiană. Dacă nu se utilizează imediat, perioada de păstrare și condițiile de utilizare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 8 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, protejat de lumină.
- Trebuie respectate procedurile de manipulare și de eliminare corespunzătoare. Orice scurgeri sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.
- După fiecare perfuzie, pacientul trebuie supravegheat timp de 2 ore pentru apariția reacțiilor la perfuzie. Dacă este necesar, se poate iniția un tratament simptomatic – vezi RCP. Continuați să efectuați analize pacientului în fiecare lună, timp de 4 ani după ultima perfuzie, pentru a depista afecțiuni autoimune. Pentru mai multe informații, vezi Ghidul despre LEMTRADA pentru profesioniștii din domeniul sănătății sau citiți Rezumatul caracteristicilor produsului disponibil pe site-ul EMA menționat mai sus.

ANEXA IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare a RPAS-ului pentru alemtuzumab transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Listerioză/meningită cu Listeria

Administrarea medicamentelor care au un efect modulator asupra sistemului imunitar, cum este LEMTRADA, se poate asocia cu un risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste. Au fost identificate în total 5 cazuri raportate, toate provenite din Uniunea Europeană (UE). Un pacient cu SM tratat cu alemtuzumab într-un studiu clinic, înrolat în studiul CAMMS223, a dezvoltat meningită cu listeria, iar după punerea pe piață au fost raportate spontan patru cazuri, fie de listerioză sistemică, fie de meningită cu *Listeria monocytogenes*.

Bradycardia ca reacție adversă asociată perfuziei

În cadrul studiilor clinice, au fost raportate șaptezeci și unu de cazuri (la 55 de pacienți) de bradicardie (dintre care două au fost evaluate ca fiind grave, iar restul ca fiind non-grave). În aceste studii clinice, au fost expuși, în total, 1505 pacienți tratați cu alemtuzumab. În plus, începând cu 01 mai 2015, au fost raportate treizeci și nouă de cazuri de bradicardie (dintre care opt au fost evaluate ca fiind grave, iar restul ca fiind non-grave) din raportări după punerea pe piață pentru alemtuzumab. Fiecare dintre cele zece cazuri grave care au implicat bradicardie au apărut în contextul reacțiilor asociate perfuziei.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS-ul revizuit, PRAC consideră că modificările la informațiile despre medicament pentru medicamentul care conține alemtuzumab au fost necesare. Au fost actualizate punctul 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului și punctele relevante din prospect.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alemtuzumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține alemtuzumab este neschimbat, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață.