

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 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 și 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 pe baza caracteristicilor 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 înmâneze 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 pe parcursul a 2 cicluri inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu 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 primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, după cum este necesar (vezi pct. 5.1):

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice (vezi pct. 5.1).

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

Perioada de urmărire a pacienților

Terapia este recomandată sub forma unei secvențe inițiale cu 2 cicluri de tratament, împreună cu un număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar (vezi doze), în condițiile unei perioade de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea primului ciclu de tratament și până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii din cel de al doilea ciclu de tratament. Dacă se administrează un al treilea sau un al patrulea ciclu suplimentar de tratament, se va continua urmărirea siguranței pe parcursul unei perioade de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii (vezi pct. 4.4).

Tratament prealabil

În fiecare din primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament, pacienții trebuie tratați în prealabil cu corticosteroizi, cu puțin timp 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.

Înainte de administrarea LEMTRADA, poate fi avut în vedere 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 61 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 vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, cu SM, nu au fost încă stabilite. Alemtuzumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii, începând de la naștere și până la vârsta mai mică de 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).

Pacienți cu o infecție activă severă, până la remiterea acesteia.

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 înmâneze 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 care durează de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii din cel de al doilea ciclu de tratament cu LEMTRADA. Dacă se administrează un ciclu suplimentar de tratament, se va continua urmărirea siguranței pe parcursul unei perioade de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii.

Autoimunitate

Tratamentul poate determina sinteza 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 LEMTRADA.

Purpură trombocitopenică imună (PTI)

În studii clinice controlate efectuate la pacienți cu SM, au fost observate evenimente grave de PTI la 12 (1%) dintre pacienții tratați (corespunzând unei incidențe exprimate ca frecvență anuală de 4,7 evenimente/1000 ani-pacient). Pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata mediană de 6,1 ani (maximum 12 ani) au fost observate 12 evenimente adverse grave suplimentare de PTI (incidență agregată exprimată ca frecvență anuală de 2,8 evenimente/1000 ani-pacient). Un pacient a dezvoltat PTI, care nu a fost diagnosticată înainte de punerea în aplicare a cerințelor de monitorizare lunară prin teste de sânge și a decedat din cauza hemoragiei intracerebrale. În 79,5% dintre cazuri, PTI a debutat într-un interval de 4 ani după prima expunere. Cu toate acestea, în unele cazuri PTI a apărut după un interval de mai mulți ani. Simptomele PTI pot include (dar nu sunt limitate la) echimoze apărute cu ușurință, peteșii, hemoragii 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.

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma completă, inclusiv formula leucocitară și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii. 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 imediat 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 cu strictețe a cerințelor de supraveghere prin teste de sânge și instruirea pacientului cu privire la semnele și simptomele PTI au determinat depistarea precoce și tratamentul PTI, majoritatea cazurilor răspunzând la terapia medicamentoasă de linia întâi.

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 6 (0,4%) dintre pacienții cu SM incluși în studiile clinice, pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata mediană de 6,1 ani (maximum 12 ani) și au apărut, în general, în decurs de 39 de luni după administrarea ultimei perfuzii cu 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 prezentat o evoluție favorabilă după tratament.

Manifestările clinice ale nefropatiei pot include creșterea valorilor creatininei serice, hematurie și/sau proteinurie. Deși nu a fost observată în studiile clinice, în contextul 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. Dacă nu este tratată rapid, boala anti-MBG poate evolua către insuficiență renală care necesită dializă și/sau transplant, iar dacă nu este tratată, poate avea potențial letal.

Valorile creatininei serice trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii. De asemenea, examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar trebuie efectuat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună, timp de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii. Constatarea unor modificări semnificative clinic ale valorilor creatininei serice față de momentul inițial, hematuria inexplicabilă și/sau proteinuria trebuie să impună efectuarea de urgență a unei evaluări suplimentare pentru nefropatii, inclusiv 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, tulburările endocrine tiroidiene au fost observate la 36,8% dintre pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg, inclusiv tulburări tiroidiene autoimune, pe parcursul unei perioade de urmărire cu durata mediană de 6,1 ani (maximum 12 ani) 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 evolutivă, LEMTRADA trebuie administrat dacă beneficiul potențial justifică riscurile posibile. Tulburările tiroidiene autoimune observate au inclus hipertiroidismul sau hipotiroidismul. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate ca severitate. Evenimentele endocrine grave au apărut la 4,4% dintre pacienți, iar boala Basedow (cunoscută și ca boala Graves), hipertiroidismul, hipotiroidismul, tiroidita autoimună și gușa tiroidiană au apărut la mai mult de 1 pacient. Majoritatea evenimentelor tiroidiene au fost abordate cu tratament medical convențional, totuși 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, precum concentrația hormonului tireostimulant, trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de 3 luni, timp de până la 48 de luni după administrarea ultimei perfuzii. După această perioadă de timp, testarea trebuie efectuată pe baza evaluărilor clinice sugestive pentru disfuncția tiroidiană.

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

În studiile clinice, la 74% dintre pacienții cu rezultate pozitive la testarea anticorpilor anti-tiroidperoxidază (anti-TPO) efectuată înainte de tratament a apărut un eveniment advers tiroidian, comparativ cu 38% dintre pacienții care, la momentul inițial, prezentau rezultate negative la testarea anticorpilor anti-tiroidperoxidază. Marea majoritate (aproximativ 80%) a pacienților care au prezentat un eveniment tiroidian după tratament a avut rezultate negative la testarea anticorpilor anti-TPO la momentul inițial. Prin urmare, indiferent de rezultatele obținute la testarea anticorpilor anti-TPO

Înainte de tratament, este posibil ca pacienții să prezinte o reacție adversă tiroidiană și să necesite efectuarea periodică a tuturor testelor, 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 de urgență tratamentul medical adecvat, inclusiv efectuarea unui consult de specialitate.

Reacții asociate cu administrarea perfuziei (RAP)

În studiile clinice, reacțiile asociate cu administrarea perfuziei (RAP) au fost definite ca fiind orice eveniment advers care apare în timpul administrării perfuziei cu LEMTRADA sau în decurs de 24 de ore după aceasta. Majoritatea acestor reacții pot fi determinate de eliberarea de citokine în timpul administrării perfuziei. Majoritatea pacienților cu SM tratați cu LEMTRADA în studiile clinice au prezentat RAP ușoare până la moderate în timpul și/sau până la 24 de ore după administrarea LEMTRADA în doză de 12 mg. Incidența RAP a fost superioară pe parcursul ciclului 1 de tratament comparativ cu ciclurile ulterioare de tratament. La toate testele de urmărire disponibile, inclusiv la pacienții care au primit cicluri suplimentare de tratament, cel mai frecvent întâlnite RAP au inclus cefalee, erupții cutanate tranzitorii, febră, greață, urticarie, prurit, insomnie, frisoane, hiperemie facială, fatigabilitate, dispnee, disgeuzie, disconfort toracic, erupție cutanată tranzitorie generalizată, tahicardie, bradicardie, dispepsie, amețeli și dureri. Reacțiile adverse grave au apărut la 3% dintre pacienți și au inclus cazuri de cefalee, febră, urticarie, tahicardie, 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 cu administrarea perfuziei.

Se recomandă să se administreze pacienților tratament prealabil pentru a ameliora efectele reacțiilor la perfuzie (vezi pct. 4.2).

Majoritatea pacienților din studiile clinice controlate au fost tratați cu medicamente antihistaminice și/sau antipiretice înainte de administrarea a minimum o perfuzie cu LEMTRADA. RAP pot apărea la pacienți în pofida tratamentului prealabil. În timpul perfuziei cu LEMTRADA și timp de 2 ore după încheierea acesteia se recomandă supravegherea pacientului pentru apariția de reacții la administrarea perfuziei. În cazul apariției unei RAP, trebuie administrat tratamentul simptomatic adecvat, după cum este necesar. Dacă perfuzia nu este bine tolerată, durata acesteia poate fi mărită. Dacă apar reacții adverse severe la administrarea perfuziei, trebuie avută în vedere întreruperea imediată a perfuziei intravenoase. În cadrul studiilor clinice, anafilaxia sau reacțiile adverse grave care au necesitat întreruperea tratamentului au fost foarte rare.

Medicii trebuie să fie atenți la antecedentele personale cardiace ale pacienților, deoarece reacțiile asociate cu administrarea perfuziei pot include simptome cardiace, cum este tahicardia.

Trebuie să fie disponibile mijloacele necesare pentru tratamentul anafilaxiei sau al reacțiilor adverse 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% dintre 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% dintre pacienții tratați cu LEMTRADA, comparativ cu 1% dintre 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.

Incidența agregată exprimată ca frecvență anuală a infecțiilor a fost 0,99 pe parcursul unei perioade de urmărire cu durată mediană de 6,1 ani (maximum 12 ani), calculată de la prima expunere la LEMTRADA, comparativ cu 1,27 la pacienții din studiile clinice controlate.

În studiile clinice, infecțiile grave cu virusul varicelo-zosterian, inclusiv varicela primară și reactivarea infecției cu virusul varicelo-zosterian, au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu LEMTRADA în doză de 12 mg (0,4%), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a (0%). Infecția cervicală cu virusul papiloma uman (*Human Papilloma Virus* - HPV), inclusiv displazia cervicală, 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% dintre pacienții tratați cu LEMTRADA, cel mai frecvent 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 administrarea perfuziei cu LEMTRADA. Pentru a reduce riscul de infecție, pacienții tratați cu LEMTRADA trebuie să evite ingestia preparatelor din carne crudă sau insuficient prelucrată termic, a brânzeturilor moi și a produselor lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte de administrarea tratamentului, pe parcursul tratamentului și timp de minimum o lună după administrarea perfuziei 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%).

În cazul pacienților la care s-a administrat LEMTRADA în perfuzie s-a raportat pneumonită. Majoritatea cazurilor au apărut în interval de o lună după administrarea tratamentului cu LEMTRADA. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze simptomele de pneumonită, care pot include dispnee, tuse, wheezing, durere sau senzație de constricție în regiunea toracică și hemoptizie.

Inițierea tratamentului cu LEMTRADA trebuie temporizată în cazul pacienților care prezintă o infecție activă severă, până la remiterea acesteia. Pacienții aflați în tratament cu LEMTRADA trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție.

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 avută în vedere posibila asociere a efectelor asupra sistemului imunitar 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 avută în vedere 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 evolutivă trebuie efectuată cu prudență. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul cu LEMTRADA 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 activitatea farmacologică potențială 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 minimum 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 examinată în cadrul unor studii clinice controlate validate, 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 anti virus varicelo-zosterian

Similar oricărui medicament imunomodulator, 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 anti VVZ. Înainte de inițierea tratamentului cu LEMTRADA, trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva VVZ a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor. Pentru a permite instalarea completă a efectului vaccinării împotriva VVZ, tratamentul cu LEMTRADA trebuie temporizat timp de 6 săptămâni după vaccinare.

Teste de laborator recomandate pentru monitorizarea pacienților

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

- Hemoleucograma completă, inclusiv formula leucocitară (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)
- Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de o lună)
- Un test al funcției tiroidiene, cum este concentrația hormonului tireostimulant (înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la interval de 3 luni).

După această perioadă, orice manifestare clinică sugestivă pentru nefropatii sau pentru disfuncția tiroidiană 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, cu 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 la nivelul unei populații 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 cu administrarea perfuziei

La pacienții fără SM tratați cu alemtuzumab administrat în doze mai mari și mai frecvent comparativ cu dozele 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 administrat în doze mai mari și mai frecvent decât cele utilizate în SM, au fost raportate infecții virale, bacteriene, cu protozoare și fungice grave și uneori letale, inclusiv cele determinate de reactivarea unor infecții latente. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP) a fost raportată la pacienții cu LLC-B tratați sau netratați 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, și la care s-au administrat anterior 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

În cadrul altor studii, altele decât cele sponsorizate de companie au fost observate tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii validate privind interacțiunile medicamentoase cu LEMTRADA administrat 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 scăzute 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 pe parcursul ciclului de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după încheierea ciclului 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 posibile 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. În absența unui 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, anticorpilor materni anti-receptori ai hormonului tireostimulant 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 femelele de șoarece.

Nu se cunoaște dacă alemtuzumabul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat la sân. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după administrarea ultimei perfuzii din fiecare ciclu de tratament. Cu toate acestea, beneficiile imunității conferite de laptele matern pot depăși riscurile expunerii posibile la alemtuzumab a sugarului alăptat la sân.

Fertilitatea

Nu există date clinice de siguranță adecvate referitoare la efectul LEMTRADA asupra fertilității. Într-un substudiu efectuat la 13 pacienți de sex masculin tratați cu LEMTRADA (fie cu doza de 12 mg, fie cu doza de 24 mg), nu au existat dovezi de aspermie, azoospermie, oligospermie constantă, 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.

Majoritatea pacienților prezintă RAP care apar în timpul tratamentului cu LEMTRADA sau în decurs de 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 în studiile clinice

Un număr total de 1486 de pacienți tratați cu LEMTRADA (12 mg sau 24 mg), a constituit grupul pentru evaluarea siguranței în cadrul unei analize agregate a studiilor clinice privind SM, în condițiile unei durate mediane a perioadei de urmărire de 6,1 ani (maximum 12 ani), care a avut drept rezultat obținerea a 8635 ani-pacient de urmărire a siguranței.

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 $\geq 20\%$ dintre pacienți) au fost erupțiile cutanate tranzitorii, cefaleea, febra și infecțiile tractului respirator.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos se bazează pe date agregate privind siguranța, obținute de la toți pacienții tratați cu LEMTRADA administrat în doză de 12 mg, pe parcursul tuturor perioadelor de urmărire disponibile corespunzătoare studiilor clinice. Reacțiile adverse care au apărut la $\geq 0,5\%$ dintre pacienți 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 manifestate în studiile 1, 2, 3 și 4 și observate la $\geq 0,5\%$ dintre pacienții tratați cu LEMTRADA administrat în doză de 12 mg, precum și în studiile de supraveghere efectuate după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, infecție cu virus herpetic Infecții cu herpes zoster	Infecții ale tractului respirator inferior, gastroenterită, candidoză orală, candidoză vulvovaginală, gripă, infecții otice, pneumonie, infecție vaginală	Infecție dentară, abces dentar, onicomicoză, gastroenterită virală, gingivită, infecție fungică la nivel cutanat, amigdalită, sinuzită acută, vaginoză bacteriană, celulită, pneumonită	Listerioză/ meningită cu <i>Listeria monocytogenes</i>
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie, leucopenie	Limfadenopatie, purpură trombocitopenică imună, trombocitopenie, leucocitoză, anemie, hematocrit scăzut, neutrofilie, eozinofilie	Monocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar		Sindrom de eliberare a citokinelor	Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine	Boala Basedow, hipertiroidism, hipotiroidism	Tiroidită autoimună, gușă tiroidiană, 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		Conjunctivită, oftalmopatie endocrină, vedere neclară	Diplopie	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Otalgie	
Tulburări cardiace	Tahicardie*	Bradicardie*, palpitații		
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie*	Hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee*, tuse, epistaxis, sughit, dureri orofaringiene	Senzație de sufocare, iritație faringiană, astm bronșic, tuse productivă	
Tulburări gastro-intestinale	Greață*	Dureri abdominale, vărsături, diaree, dispepsie*, stomatită	Constipație, boală de reflux gastro-esofagian, sângerări gingivale, xerostomie, disfagie, tulburări gastrointestinale, hematochezie	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie*, erupție cutanată tranzitorie*, prurit*, erupție cutanată tranzitorie generalizată*	Eritem, echimoze, alopecie, hiperhidroză, acnee	Vezicule, transpirații nocturne, leziuni cutanate, edem facial, eczemă, dermatită	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, astenie musculară, artralgie, dorsalgie, dureri ale extremităților, spasme musculare, dureri cervicale	Durere musculo-scheletică, redoare musculo-scheletică, durere musculo-scheletică la nivel toracic anterior, disconfort la nivelul membrelor	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie, hematurie	Nefrolitiază, cetonurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragie, menstruație neregulată	Displazie cervicală, amenoree	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră*, fatigabilitate*, frisoane*	Disconfort toracic*, dureri*, edem periferic, astenie, sindrom pseudogripal, senzație de disconfort general, dureri la locul de administrare a perfuziei		
Investigații diagnostice		Creatininemie cu valori crescute, limfocitoză, rezultat pozitiv la testul esterasei leucocitare în urină	Scădere ponderală, creștere ponderală, număr scăzut de hematii, rezultat pozitiv la testul de evidențiere a unei infecții bacteriene, indice scăzut CD4/CD8, valori crescute ale glicemiei, valori crescute ale volumului eritrocitar mediu	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Contuzie, reacție adversă asociată cu administrarea perfuziei		
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar scăzut	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			Papilom cutanat	

¹ Infecțiile cu virus herpetic includ *Termenii preferați*: herpes la nivelul cavității bucale, *Herpes simplex*, herpes genital, infecție cu virus herpetic, *Herpes simplex* genital, dermatită herpetică, *Herpes simplex* oftalmic, *Herpes simplex* cu test serologic pozitiv.

² Infecțiile cu virus Herpes zoster includ *Termenii preferați*: Herpes zoster, Herpes zoster cutanat diseminat, Herpes zoster oftalmic, Herpes oftalmic, Infecție cu virus Herpes zoster localizată la nivel neurologic, Meningită cu virus Herpes zoster.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

Profilul de siguranță în perioada de urmărire cu durată îndelungată

Categoriile de evenimente adverse, ținând cont de gravitatea și severitatea observate în grupurile de tratament cu LEMTRADA pe parcursul perioadelor de urmărire în totalitatea lor și incluzând pacienții care au primit cicluri suplimentare de tratament, au fost similare cu cele observate în studiile controlate cu tratament activ. Incidența reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei a fost mai mare în ciclul 1 de tratament comparativ cu ciclurile de tratament ulterioare.

La pacienții din studiile clinice controlate care au continuat tratamentul și care nu au beneficiat de tratament suplimentar cu LEMTRADA după cele 2 cicluri inițiale, incidența (evenimente pe an-persoană) majorității reacțiilor adverse a fost comparabilă sau scăzută în anii 3-6 comparativ cu anii 1 și 2. Incidența reacțiilor adverse tiroidiene a fost maximă în anul trei de tratament și ulterior a intrat în declin.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii 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, doi pacienți cu SM, la care s-a administrat accidental LEMTRADA în doză de până la 60 mg (adică doza totală pentru ciclul inițial de tratament) într-o singură perfuzie, au prezentat reacții adverse grave (cefalee, erupție cutanată tranzitorie și fie hipotensiune arterială, fie tahicardie sinusală). Este posibil ca dozele de LEMTRADA mai mari decât cele evaluate în studiile clinice să amplifice intensitatea și/sau durata reacțiilor adverse asociate cu administrarea perfuziei sau efectele sale imunologice.

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 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). Anticorpul are o greutate moleculară aproximativă de 150 kD.

Alemtuzumabul se fixează pe CD52, un antigen prezent în număr mare pe suprafața limfocitelor 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 hematogenă. Alemtuzumabul acționează prin citoliză celulară dependentă de anticorpi și liză mediată de complement, ca urmare a fixării pe 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 a măduvei hematogene, inclusiv:

- Modificări ale numărului, proporțiilor și proprietăților anumitor subseturi de limfocite după tratament
- Reprezentare crescută a subseturilor de limfocite 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 limfocite B și T circulante determinată de LEMTRADA și repopularea consecutivă a măduvei hematogene 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). Repopularea limfocitară a măduvei hematogene pe parcursul evoluției bolii, însoțită de restabilirea limfocitelor B s-a finalizat, de regulă, în decurs de 6 luni. Numărul limfocitelor CD3⁺ și CD4⁺ crește mai lent spre valoarea normală, dar în general nu revine la valoarea de la momentul inițial într-un interval de 12 luni după tratament. Aproximativ 40% dintre pacienți au prezentat un număr total de limfocite care a atins limita inferioară a valorilor normale (LIVN) într-un interval de 6 luni după fiecare ciclu de tratament și aproximativ 80% dintre pacienți au prezentat un număr total de limfocite care a atins LIVN într-un interval de 12 luni după fiecare ciclu.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu LEMTRADA au fost evaluate în 3 studii clinice randomizate, cu evaluator în regim orb și comparator activ precum și în cadrul unui studiu de extensie necontrolat, cu evaluator în regim orb, efectuate la pacienți cu SMRR.

Designul/datele demografice pentru studiile 1,2, 3 și 4 sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Designul studiului și caracteristicile la momentul inițial pentru studiile 1, 2, 3 și 4			
	Studiul 1	Studiul 2	Studiul 3
Denumirea studiului	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Designul studiului	Controlat, randomizat, cu evaluator în regim orb	Controlat, randomizat, cu evaluator în regim orb și mascarea dozelor administrate	Controlat, randomizat, cu evaluator în regim orb
Istoricul bolii	Pacienți cu SM activă, definită ca minimum 2 recăderi apărute în ultimii 2 ani.		Pacienți cu SM activă, definită ca minimum 2 recăderi apărute în ultimii 2 ani și 1 sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium
Durata	2 ani		3 ani‡
Populația studiului clinic	Pacienți netratați anterior	Pacienți cu răspuns inadecvat la terapia anterioară*	Pacienți netratați anterior
Caracteristici la momentul inițial			
Vârsta medie (ani)	33	35	32
Durata medie/mediană a bolii	2,0/1,6 ani	4,5/3,8 ani	1,5/1,3 ani
Durata medie a terapiei anterioare pentru SM (≥1 medicament utilizat)	Nu este cazul	36 luni	Nu este cazul
Număr de pacienți la care s-au administrat ≥2 terapii anterioare pentru SM, exprimat %	Nu este cazul	28%	Nu este cazul
Scorul EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale, Scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate</i>) mediu la momentul inițial	2,0	2,7	1,9
	Studiul 4		
Denumirea studiului	CAMMS03409		
Designul studiului	Studiu de extensie, necontrolat, cu evaluator în regim orb		
Populația studiului clinic	Pacienții care au participat la studiul CAMMS223, CAMMS323 sau CAMMS32400507 (vezi mai sus caracteristicile inițiale)		
Durata perioadei de extensie a studiului	4 ani		

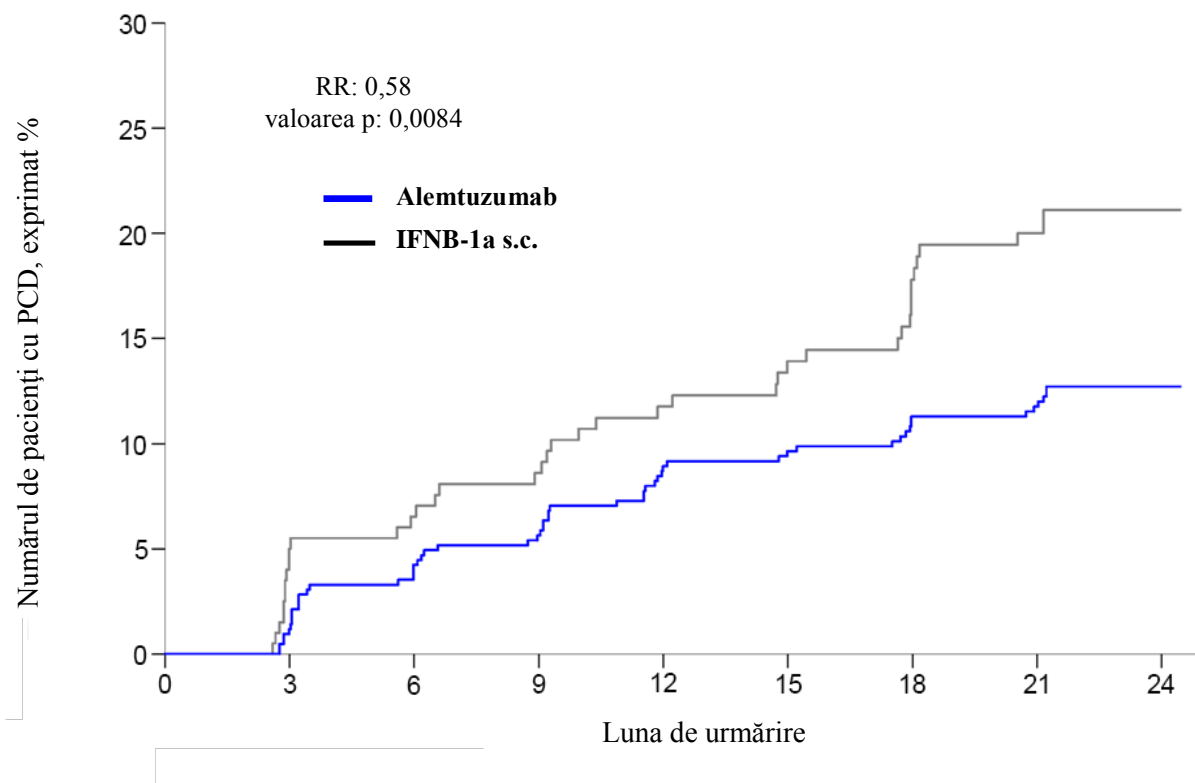
* Definiți ca pacienți care au prezentat minimum o recădere în timpul tratamentului cu beta-interferon sau acetat de glatiramer, după administrarea medicamentului respectiv timp de minimum 6 luni.

‡ Criteriul final primar de evaluare utilizat în cadrul studiului a fost cuantificat la 3 ani. Perioada de urmărire suplimentară a furnizat datele colectate pe parcursul unei durate cu valoarea mediană de 4,8 ani (maximum 6,7).

Rezultatele obținute în studiile 1 și 2 sunt prezentate în tabelul 3

Tabelul 3: Criterii finale cheie de evaluare clinică și IRM, din studiile 1 și 2				
	Studiul 1		Studiul 2	
Denumirea 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)
Incidența recăderilor ¹ Incidența exprimată ca frecvență 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)
Indice de frecvență (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 (Progresia confirmată a dizabilității [PCD] ² Pacienți cu progresia confirmată a dizabilității la 6 luni (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)
Indice de risc (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)
Modificarea EDSS la 2 ani față de momentul inițial ³ (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 la IRM (0-2 ani)				
Valoarea mediană a modificării volumului leziunii la IRM-secvența T2, exprimată %	-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 recente sau evolutive 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 hipercaptante de gadolinium, până la sfârșitul anului 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pacienți cu leziuni recente hipointense, observate în secvența T1, până la sfârșitul anului 2,	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Valoarea mediană a modificării fracției parenchimotoase cerebrale, exprimată %	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Criterii finale principale coroborate: FAR și PCD. Succesul studiului a fost confirmat în condițiile îndeplinirii a minimum unuia dintre cele două criterii finale principale coroborate.</p> <p>2 PCD a fost definită ca o creștere a scorului cu minimum 1 punct pe Scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate (EDSS), de la un scor EDSS la momentul inițial $\geq 1,0$ (creștere cu 1,5 puncte pentru pacienți cu scorul EDSS 0 la momentul inițial), care s-a menținut timp de 6 luni.</p> <p>3 Estimată cu ajutorul unui model mixt cu măsurători repetate.</p>				

Figura 1: Intervalul de timp până la Progresia confirmată a dizabilității la 6 luni, în studiul 2



Severitatea recăderilor

În concordanță cu efectul asupra incidenței recăderilor, analizele complementare ale datelor obținute în cadrul studiului 1 (CAMMS323) au arătat că administrarea LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi a fost asociată cu un număr semnificativ mai mic de pacienți tratați cu LEMTRADA care au prezentat recăderi severe (scădere cu 61%, $p=0,0056$), precum și cu un număr semnificativ mai mic de recăderi care au determinat inițierea tratamentului cu corticosteroizi (scădere cu 58%, $p<0,0001$), comparativ cu pacienții tratați cu IFNB-1a.

Analizele complementare ale datelor obținute în cadrul studiului 2 (CAMMS32400507) au arătat că administrarea LEMTRADA în doză de 12 mg pe zi a fost asociată cu un număr semnificativ mai mic de pacienți tratați cu LEMTRADA care au prezentat recăderi severe (scădere cu 48%, $p=0,0121$), precum și cu un număr semnificativ mai mic de recăderi care au determinat inițierea tratamentului cu corticosteroizi (scădere cu 56%, $p<0,0001$) sau spitalizare (scădere cu 55%, $p=0,0045$), comparativ cu pacienții la care s-a administrat IFNB-1a.

Ameliorarea confirmată a dizabilității (ACD)

Intervalul de timp până la debutul ACD a fost definit ca o scădere cu minimum un punct pe scala EDSS față de un scor EDSS la momentul inițial ≥ 2 , care s-a menținut timp de minimum 6 luni. ACD este un parametru care cuantifică ameliorarea continuă a dizabilității. În studiul 2, pacienții tratați cu LEMTRADA au obținut ACD în proporție de 29%, în timp ce numai 13% dintre pacienții la care s-a administrat IFNB-1a subcutanat au îndeplinit 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 3 ani. La înrolarea în studiu, pacienții au prezentat un scor EDSS cuprins între 0 și 3,0, minimum 2 episoade clinice de SM în ultimii 2 ani și ≥ 1 leziune hipercaptantă de gadolinium. 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 ($N=108$), administrat 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 ($N=107$), administrat 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, administrat în doză de 12 mg pe zi sau de 24 mg pe zi, timp de 3 zile, în luna 24.

După 3 ani, LEMTRADA a redus riscul de PCD la 6 luni cu 76% (indice de risc 0,24 [ÎI 95%: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) și a scăzut incidența exprimată ca frecvență anuală a recăderilor cu 67% (indice de frecvență 0,33 [ÎI 95%: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$), comparativ cu IFNB-1a administrat subcutanat. LEMTRADA administrat în doză de 12 mg pe zi a determinat o scădere semnificativă a scorurilor EDSS (mai bune comparativ cu cele de la momentul inițial) în perioada de urmărire cu durata de 2 ani, comparativ cu IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Date privind eficacitatea pe termen lung

Studiul 4 a fost un studiu de extensie de fază 3, multicentric, deschis, cu evaluator în regim orb, al eficacității și siguranței Lemtrada pe termen lung la pacienții cu SMRR care au participat la studiul 1, 2 sau 3 (studii anterioare de fază 3 și 2) în scopul evaluării eficacității și siguranței Lemtrada pe parcursul unei perioade îndelungate. Studiul are în vedere eficacitatea și siguranța pe parcursul unei perioade cu valoarea mediană de 6 ani de la înrolarea în studiile 1 și 2. Pacienții din studiul de extensie (studiul 4) au fost eligibili pentru un ciclu/cicluri suplimentare de tratament cu LEMTRADA administrat după cum este necesar, la documentarea reactivării bolii, definită ca apariția a > 1 recădere a SM și/sau a ≥ 2 leziuni cerebrale sau medulare recente sau evolutive la explorarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Ciclul (ciclurile) suplimentar(e) de tratament cu LEMTRADA a(u) fost administrat(e) în doză de 12 mg pe zi, timp de 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), la minimum 12 luni după ciclul anterior de tratament.

Pacienții tratați cu LEMTRADA 12 mg în studiile 1 și 2 au fost înrolați în proporție de 91,8 % în studiul 4. Dintre acești pacienți, 82,7% au încheiat studiul. Aproximativ jumătate (51,2%) dintre pacienții tratați inițial cu LEMTRADA 12 mg/zi în studiul 1 sau 2 și înrolați în studiul 4, primiseră doar cele două cicluri inițiale de tratament cu LEMTRADA și niciun alt tratament modificator al evoluției bolii pe parcursul celor 6 ani de urmărire a evoluției.

Pacienții tratați inițial cu LEMTRADA 12 mg/zi în Studiul 1 sau Studiul 2 au beneficiat, în proporție de 46,6%, de cicluri suplimentare de tratament, pe baza activității documentate a bolii în SM (recădere și/sau IRM) și a deciziei medicului curant de a repeta tratamentul. Niciuna dintre caracteristicile inițiale, prezente la înrolarea în studiu, nu a facilitat identificarea pacienților care ar beneficia ulterior de unul sau mai multe cicluri suplimentare de tratament.

Pe parcursul unei perioade de 6 ani de la administrarea tratamentului inițial cu LEMTRADA, pacienții care au continuat să fie monitorizați au prezentat incidente ale recăderii SM, constituirii leziunilor cerebrale evidențiate la IRM și pierderii de volum cerebral, concordante cu efectele tratamentului cu LEMTRADA observate pe parcursul studiilor 1 și 2, precum și scoruri de evaluare a dizabilității predominant stabile sau cu o evoluție favorabilă. Incluzând și perioada de urmărire din Studiul 4, pacienții cărora li s-au administrat inițial unul sau mai multe cicluri suplimentare de tratament cu LEMTRADA în Studiile 1 și respectiv 2 au prezentat valori ale incidenței exprimate ca frecvență anuală a recăderilor (FAR) de 0,17 și 0,23, PCD (Progresia confirmată a dizabilității) a fost observată la 22,3% și 29,7%, în timp ce 32,7% și 42,5% dintre pacienți au obținut ACD (Ameliorarea confirmată a dizabilității). În fiecare an de desfășurare a Studiului 4, pacienții din ambele studii au continuat să prezinte un risc scăzut de constituire a leziunilor recente în secvența T2 (27,4% - 33,2%) sau a leziunilor hipercaptante de gadolinium (9,4% - 13,5%), iar valoarea mediană a modificării fracției parenchimatoase cerebrale anuale exprimată % a variat de la 0,19% la 0,09%.

În cazul pacienților la care s-au administrat unul sau două cicluri suplimentare de tratament cu LEMTRADA, au fost constatate îmbunătățiri ale incidenței recăderilor, activității cerebrale evidențiate la IRM și valorilor medii ale scorurilor de evaluare a dizabilității consecutiv administrării repetate a unui prim ciclu sau al unui al doilea ciclu de tratament cu LEMTRADA (ciclurile 3 și 4) comparativ cu rezultatele obținute în anul precedent. La acești pacienți, FAR (Incidența exprimată ca frecvență anuală a recăderilor) a scăzut de la 0,79 în anul anterior administrării ciclului 3 de tratament la 0,18 după un an, iar valoarea medie a Scorului EDSS a scăzut de la 2,89 la 2,69. Proporția pacienților cu leziuni recente sau evolutive în secvența T2 a scăzut de la 50,8% în anul anterior administrării ciclului

3 de tratament la 35,9% după un an, iar leziunile recente hipercaptante de gadolinium au scăzut de la 32,2% la 11,9%. După administrarea ciclului 4 de tratament au fost observate îmbunătățiri similare ale FAR (Incidența exprimată ca frecvență anuală a recăderilor), valorii medii a Scorului EDSS și ale leziunilor hipercaptante de gadolinium în secvența T2, comparativ cu anul anterior. Aceste îmbunătățiri s-au menținut și ulterior, însă nu pot fi formulate concluzii tranșante cu privire la eficacitatea manifestată pe parcursul unei perioade mai îndelungate (mai exact 3 și 4 ani după administrarea ciclurilor suplimentare de tratament), întrucât numeroși pacienți au încheiat studiul înainte de a atinge aceste repere temporale.

Beneficiile și riscurile aferente unui număr de 5 sau mai multe cicluri de tratament nu au fost confirmate.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor utilizate în scop terapeutic, există un potențial de imunogenitate. Datele reflectă proporția pacienților ale căror rezultate la testare au fost considerate pozitive pentru anticorpii anti-alemtuzumab, utilizând un test imunoenzimatic (ELISA, Test de imunoadsorbție cu anticorpi marcați enzimatic) și confirmate cu ajutorul unui test de fixare competitivă. Probele pozitive au fost evaluate suplimentar pentru dovezi privind inhibiția *in vitro*, utilizând un test de citometrie în flux. Pacienților din cadrul studiilor clinice 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% dintre pacienții tratați cu LEMTRADA au prezentat un rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-alemtuzumab în timpul studiului, iar $\geq 90\%$ dintre acești pacienți au prezentat un rezultat pozitiv și pentru anticorpii care au inhibat fixarea LEMTRADA *in vitro*. La pacienții care au dezvoltat anticorpi anti-alemtuzumab, aceștia au apărut în decurs de 15 luni de la expunerea inițială. Pe parcursul a 2 cicluri de tratament, 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. Titrul ridicat al anticorpilor anti-alemtuzumab constatat la unii pacienți a fost asociat cu o depleție limfocitară incompletă consecutivă unui al treilea sau al patrulea ciclu de tratament, însă anticorpii anti-alemtuzumab nu au exercitat o influență evidentă asupra eficacității clinice sau profilului de siguranță a LEMTRADA.

Incidența apariției anticorpilor depinde în mare măsură 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 boala preexistentă. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor față de LEMTRADA cu incidența anticorpilor față de alte medicamente poate induce în eroare.

Copii și adolescenți

Agencia 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 mai mică de 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia 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, în 5 zile consecutive, urmate de 3 zile consecutive, la un interval de 12 luni după administrarea ciclului inițial de tratament. Concentrațiile plasmatiche au crescut cu fiecare doză consecutivă din cadrul unui ciclu de tratament, cele mai mari concentrații plasmatiche observate apărând după administrarea ultimei perfuzii din ciclul 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 determină apariția unor concentrații plasmatice scăzute sau nedetectabile la aproximativ 30 de zile după administrarea fiecărui 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, valoarea ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice, fiind de 7,1 ori mai mare față de ASC corespunzătoare expunerii la doza zilnică recomandată pentru om) nu a exercitat niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere la șoarecele mascul transgenic huCD52. Numărul spermatozoidilor normali a scăzut semnificativ (<10%) față de grupul martor, iar proporția spermatozoidilor anormali (cap detașat sau absent) a crescut semnificativ (până la 3%). Totuși, aceste modificări nu au influențat fertilitatea și, prin urmare, s-a considerat 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, valoarea ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice, fiind de 4,7 ori mai mare față de ASC corespunzătoare expunerii la doza zilnică recomandată pentru om), timp de 5 zile consecutive, înainte de coabitarea cu șoareci sălbatici masculi, numărul mediu de corpi luteali și de locuri de nidație pentru fiecare șoarece a fost semnificativ redus, comparativ cu animalele din grupul martor pentru vehicul. La femelele de șoarece gestante tratate cu doze de 10 mg/kg și zi s-a observat scăderea creșterii în greutate a feteșilor, comparativ cu animalele din grupul martor pentru vehicul.

Un studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuat la femelele de șoarece gestante, expuse la doze de alemtuzumab de până la 10 mg/kg și zi administrate intravenos (ASC, valoarea ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice, fiind de 2,4 ori mai mare față de ASC corespunzătoare expunerii la doza recomandată pentru om și anume 12 mg/zi), timp de 5 zile consecutive în timpul perioadei de gestație, a determinat creșteri semnificative ale numărului de femele cu toți feteșii morți sau resorbiți, creșteri însoțite de reducerea concomitentă a numărului femelelor cu feteși 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 activitatea farmacologică potențială a 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, valoarea ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice, fiind de 0,6 ori mai mare față de ASC corespunzătoare expunerii la doza recomandată pentru om și anume 12 mg/zi). Dezvoltarea cognitivă, fizică și sexuală a puilor expuși la alemtuzumab în timpul alăptării nu a fost influențată în cazul administrării unor 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**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în 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 orice actualizări ulterioare ale acesteia 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 intitulat „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 încheiată cu 6 săptămâni înainte de tratament
3. Verificarea, cu puțin timp 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. Tratatul 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>

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic..

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

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 nemenționate 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 imunitar atacă din greșeală stratul protector (mielina) din jurul fibrelor nervoase, provocând inflamație. Apariția simptomelor ca urmare a inflamației se numește de obicei „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 imunitar 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 (enumerare la pct. 6)
- aveți o infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

- aveți o infecție gravă.

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 vor înmâna Cardul de alertă al pacientului și Ghidul pentru pacient, care conțin informații suplimentare. Este important să păstrați Cardul de alertă al pacientului asupra dumneavoastră, în timpul tratamentului și încă 4 ani după administrarea ultimei perfuzii cu LEMTRADA, deoarece reacțiile adverse pot apărea la mulți ani după tratament. Atunci când efectuați un tratament medical, chiar dacă nu este pentru SM, prezentați medicului Cardul de alertă al pacientului.

Înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge. Aceste teste 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 imunitar 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 după mulți ani de la administrarea tratamentului cu LEMTRADA. De aceea, este necesară efectuarea de teste de sânge și de urină în mod regulat, timp de până la 4 ani după administrarea ultimei perfuzii. 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, teste 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 testele pentru depistarea lor) se găsesc în **Ghidul pentru pacientul tratat cu LEMTRADA**.

○ Purpură trombocitopenică imună (PTI)

În mod 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 îndepărtarea chirurgicală a 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**

Mai puțin frecvent, pacienții au prezentat afecțiuni autoimune cu efect asupra **celulelor roșii sau celulelor albe din sânge**. Acest efect poate fi diagnosticat prin testele 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 administrarea perfuziei**

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

● **Infecții**

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

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

De asemenea, înainte de a începe tratamentul cu LEMTRADA, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție gravă, întrucât **medicul dumneavoastră va amâna tratamentul până când infecția se vindecă**.

Pacienții tratați cu Lemtrada prezintă un risc crescut de apariție a unei infecții herpetice (de exemplu **un herpes bucal**). În general, o dată ce un pacient a avut o infecție herpetică, acesta prezintă un risc crescut de a mai dezvolta încă o infecție. De asemenea, este posibil să dezvolte o infecție herpetică pentru prima dată. Se recomandă 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 determina **anomalii la nivelul colului uterin** (gâtul uterului). De aceea, se recomandă ca toate pacientele să efectueze anual un test de depistare, adică un frotiu din colul uterin pentru examenul citologic. Medicul dumneavoastră vă va explica care sunt testele necesare.

De asemenea, pacienții tratați cu LEMTRADA prezintă un risc crescut de a dezvolta o **infecție cu Listeria** (o infecție bacteriană determinată de ingestia unor alimente contaminate). Infecția cu *Listeria* poate determina o boală gravă, inclusiv meningită, care însă poate fi tratată cu medicamentele corespunzătoare. Pentru a reduce acest risc, trebuie să evitați să consumați preparate din carne crudă sau insuficient preparată termic, brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte de tratament, în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după tratamentul cu LEMTRADA.

La pacienții tratați cu LEMTRADA a fost raportată pneumonita (inflamația țesutului pulmonar). Majoritatea cazurilor au apărut în decurs de o lună de la încheierea tratamentului cu LEMTRADA. Trebuie să raportați medicului dumneavoastră simptome precum dificultatea la respirație, tusea,

respirația șuierătoare, durerea sau senzația de constricție la nivelul pieptului și tusea cu sânge, întrucât aceste simptome pot fi determinate de pneumonită.

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 solicita 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 determina 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 încheiat schema de vaccinare standard obligatorie, medicul dumneavoastră va evalua dacă trebuie să faceți acest lucru înainte de începerea tratamentului cu LEMTRADA. În special, medicul dumneavoastră va avea în vedere 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

Adresați-vă 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 imunitar și astfel vă pot afecta capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor. Dacă utilizați un astfel de medicament, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite 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 eficace 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 laptele matern, dar există această posibilitate. Este recomandat să nu alăptați în cursul fiecărui ciclu de tratament cu LEMTRADA și timp de 4 luni după fiecare ciclu de tratament. Cu toate acestea, laptele matern poate prezenta 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 cursul 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

Numeroși 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.

Tratamentul inițial pe care îl veți primi va consta din administrarea unei perfuzii pe zi, timp de 5 zile (ciclul 1), precum și a unei perfuzii pe zi timp de 3 zile, după un an (ciclul 2).

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

Este posibil ca, în cazul unor pacienți, dacă aceștia prezintă simptome sau semne de SM după două cicluri inițiale de tratament, să se administreze unul sau două cicluri suplimentare de tratament. Un ciclu suplimentar de tratament va consta din administrarea unei perfuzii pe zi, timp de 3 zile, la un interval de cel puțin un an după tratamentul anterior.

Doza zilnică maximă este o perfuzie.

LEMTRADA vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă. Fiecare perfuzie va dura aproximativ 4 ore. Este posibil ca două cicluri de tratament să scadă activitatea SM timp de până la 6 ani. Monitorizarea reacțiilor adverse și efectuarea de teste în mod regulat trebuie continuată timp de 4 ani după administrarea ultimei perfuzii.

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



*REȚINETI: Un studiu care a monitorizat pacienții timp de 6 ani după administrarea primei perfuzii (ciclul 1) a arătat că majoritatea pacienților nu necesită tratament suplimentar după cele 2 cicluri inițiale de tratament.

Perioada de urmărire după tratamentul cu LEMTRADA

După ce vi s-a administrat LEMTRADA, trebuie să efectuați în mod regulat teste pentru a vă asigura că eventualele reacții adverse pot fi diagnosticate și tratate imediat. Efectuarea acestor teste trebuie continuată timp de 4 ani după administrarea ultimei perfuzii, iar testele 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 administrarea perfuziei mai grave sau cu durată mai mare (vezi pct. 4) sau un efect mai puternic asupra sistemului imunitar. 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)** (frecventă – poate apărea la mai puțin de 1 din 10 de persoane): se poate manifesta prin apariția de pete mici, răspândite pe piele, de culoare roșie, roz sau violetă; apariția cu ușurință a vânătăilor; 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 mai puțin de 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 gambelor sau labei piciorului. 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 excesivă; 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 apărută recent.
- **tulburări ale celulelor roșii și albe din sânge** (mai puțin frecvente – pot apărea la mai puțin de 1 din 100 de persoane): diagnosticul se stabilește cu ajutorul testelor de sânge.

Toate aceste reacții adverse grave pot să apară la un interval de 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 teste de sânge și urină, pentru a vă asigura că, dacă apar oricare dintre aceste afecțiuni, **sunt tratate imediat.**

Rezumatul testelor care vi se vor efectua pentru afecțiuni autoimune:

Test	Când?	Cât timp?
Teste 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 administrarea ultimei perfuzii cu LEMTRADA
Teste de urină (test suplimentar pentru diagnosticarea afecțiunilor rinichilor)	Înainte de a începe tratamentul și în fiecare lună după tratament	Timp de 4 ani după administrarea ultimei perfuzii cu LEMTRADA

După această perioadă, dacă apar simptome ale PTI, ale unor afecțiuni renale sau tiroidiene, medicul dumneavoastră vă va efectua teste suplimentare. Trebuie să continuați să fiți atent la apariția semnelor și simptomelor de reacții 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 majoritatea cazurilor, acestea sunt ușoare, dar pot apărea și **infecții grave**.

Adresați-vă 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 aibă în vedere administrarea unui vaccin împotriva varicelei și/sau a altor vaccinuri pe care le consideră necesare pentru dumneavoastră (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 administrarea perfuziei** (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 majoritatea cazurilor, acestea sunt ușoare, dar este posibilă apariția unor reacții grave. Ocazional, pot apărea reacții alergice.

În încercarea de a reduce reacțiile la administrarea perfuziei, medicul dumneavoastră vă va administra medicamente (corticosteroizi) înainte de fiecare dintre primele 3 perfuzii ale unui ciclu de tratament cu LEMTRADA. Înainte de administrarea perfuziei sau la apariția simptomelor pot fi utilizate, de asemenea, și alte tratamente pentru limitarea acestor reacții. În plus, veți fi monitorizat în timpul perfuziei și timp de 2 ore după încheierea acesteia. În cazul unor reacții grave, perfuzia poate fi încetinită sau chiar oprită.

Pentru informații suplimentare referitoare la aceste reacții, vă rugăm să citiți **Ghidul pentru pacientul tratat cu LEMTRADA**.

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 administrarea perfuziei**, care pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie: modificări ale frecvenței bătăilor inimii, durere de cap, erupție trecătoare pe

piele, erupție trecătoare pe tot corpul, febră, urticarie, frisoane, mâncărime, înroșire a feței și gâtului, senzație de oboseală, greață

- **Infecții:** infecții ale căilor respiratorii, cum sunt răceală și infecții la nivelul sinusurilor, infecții de tract urinar, infecții herpetice, inclusiv infecții cu virus herpes zoster
- Scădere a numărului celulelor albe din sânge (limfocite, leucocite)
- Tulburări tiroidiene, precum activitatea crescută sau activitatea scăzută a glandei tiroide

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

- **Reacții la administrarea perfuziei**, care pot să apară în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore după perfuzie: indigestie, disconfort la nivelul pieptului, durere, amețeli, modificare a gustului, dificultate de a dormi, dificultate la respirație sau senzație de lipsă de aer, tensiune arterială mică, durere la locul de administrare a perfuziei
- **Infecții:** tuse, infecții ale urechii, simptome asemănătoare gripei, bronșită, pneumonie, candidoză orală sau vaginală, zona zoster, herpes, ganglioni umflați sau măriți, gripă
- Creșterea numărului de celule sanguine albe, precum neutrofile, eozinofile, (tipuri diferite de celule sanguine), anemie, scăderea procentuală a celulelor sanguine roșii, apariția cu ușurință sau excesivă a vânătăilor sau sângerărilor, umflare a ganglionilor limfatici
- durere la nivelul spatelui, cefei, brațelor sau picioarelor, dureri musculare, spasme musculare, dureri articulare, dureri la nivelul gurii sau în gât
- inflamație la nivelul gurii/gingiilor/limbii
- stare generală de disconfort, slăbiciune, vărsături, diaree, durere abdominală, gastroenterită virală, sughit
- teste hepatice cu rezultate anormale
- 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, funcție deteriorată a rinichilor, celule albe sanguine în urină
- contuzie
- recăderi ale SM
- tremurături, pierdere a percepției senzațiilor, senzație de arsură sau de înțepături
- creștere sau scădere a activității glandei tiroide de cauză autoimună, anticorpi tiroidieni sau gușă (umflare a glandei tiroide, care se află la nivelul gâtului)
- umflare a brațelor și/sau picioarelor
- tulburări de vedere, conjunctivită, tulburare la nivelul ochilor asociată cu tulburare tiroidiană
- senzație de rotire sau pierdere a echilibrului
- senzație de anxietate, depresie
- sângerări menstruale anormal de abundente, prelungite sau neregulate
- acnee, înroșire a pielii, transpirație excesivă, modificări de culoare la nivelul pielii
- sângerări din nas, vânătăi
- cădere a părului

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

- **Infecții:** infecții dentare, abces dentar, gastroenterită virală, inflamație a gingiilor, micoze la nivelul unghiilor, inflamație a amigdalelor, sinuzită acută, infecție bacteriană la nivelul pielii, pneumonită
- infecție cu ciuperci a piciorului (piciorul de atlet)
- răspuns imunologic exagerat
- rezultate anormale pe frotiul vaginal, infecție vaginală bacteriană
- creștere a percepției senzațiilor, tulburări senzitive precum amorțeală, furnicături și durere
- vedere dublă
- durere la nivelul urechii
- dificultate la înghițire, iritație în gât, astm, tuse productivă
- scădere în greutate, creștere în greutate, scădere a numărului de celule roșii sanguine, creștere a glicemiei, creștere a mărimii celulelor roșii sanguine
- constipație, reflux acid, mucoasă uscată la nivelul cavității bucale

- sângerare rectală
- sângerare de la nivelul gingiilor
- poftă de mâncare scăzută
- vezicule, transpirații în timpul nopții, umflare a feței, dermatită, eczemă, leziuni ale pielii
- dureri musculare și osoase, rigiditate (redoare), disconfort la nivelul brațelor și picioarelor, dureri musculare în zona pieptului
- pietre la rinichi, excreția corpiilor cetonici în urină
- sistem imunitar cu activitate scăzută/slab
- creșterea numărului de celule sanguine albe: monocitoză

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- listerioză/meningită cu *Listeria*

Prezentați 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 înmânate de către medicul dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile 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 BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00
Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050
Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0)845 372 7101

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 prezenta altor profesioniști din domeniul sănătății, în scopul de 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 teste (timp de 4 ani după administrarea ultimei perfuzii), 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 testelor de monitorizare programate.
- Trebuie să monitorizați rezultatele testelor pacienților și să urmăriți în permanență, 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 are 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, cu puțin timp înainte de administrarea perfuziei cu LEMTRADA. De asemenea, înainte de administrarea LEMTRADA, poate fi avut în vedere 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.
- Testele de la momentul inițial și testele de depistare vor fi efectuate 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.
- Se va utiliza o tehnică aseptică pentru a extrage 1,2 ml de LEMTRADA din flacon și dilua 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.

- Soluția perfuzabilă de LEMTRADA se administrează intravenos, în decurs de 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. Se va continua efectuarea de teste pacientului în fiecare lună, timp de 4 ani după administrarea ultimei perfuzii, 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/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru alemtuzumab, concluziile științifice ale CMDh sunt următoarele:

Alemtuzumab acționează prin citoliză celulară dependentă de anticorpi și liză mediată de complement, după fixarea pe suprafața celulară a limfocitelor T și B, având drept consecință o scădere ulterioară a nivelului de limfocite T și B circulante și amplificând astfel riscul de apariție a infecțiilor sau de agravare a celor existente. Din perspectiva mecanismului de acțiune și a validității biologice a fenomenului de agravare a infecțiilor active, se recomandă adăugarea unei contraindicații la inițierea tratamentului cu alemtuzumab în cazul pacienților cu o infecție activă severă, până la rezoluția acesteia.

Pe baza datelor din perioada de analiză, se identifică o asociere cauzală între listerioză/meningita cu *Listeria* și tratamentul cu alemtuzumab, înainte și pe parcursul inițierii tratamentului. Au fost raportate un număr total de 26 evenimente adverse grave de listerioză, dintre acestea fiind identificat un caz letal, după punerea pe piață a medicamentului, în care nu a putut fi exclusă o relație de cauzalitate cu administrarea alemtuzumabului. Mai mult, în cadrul acestei analize a fost efectuată o evaluare a intervalului de timp până la debutul listeriozei. Un raport de caz a menționat faptul că, similar majorității cazurilor de listerioză, simptomatologia a debutat rapid după administrarea ultimei perfuzii cu alemtuzumab, ceea ce sugerează că pacienții ar fi putut fi infectați cu bacteria respectivă cu puțin timp înainte de administrarea perfuziilor cu alemtuzumab. Se constată că perioada de incubație a listeriozei invazive este mare (valoarea mediană 8 zile, interval 1–67 zile). În cazurile care prezintă interesarea sistemului nervos central (SNC), perioada de incubație este mai scurtă (valoarea mediană 9 zile, interval 1–14 zile) (Goulet *et al.* 2013). În cadrul altui studiu, valoarea mediană a perioadei de incubație este 11 zile, iar 90% dintre cazuri se manifestă într-un interval de 28 zile. Din perspectiva acestei observații, și ca urmare a perioadei mari de incubație a agenților bacterieni din familia *Listeriaceae*, care este de regulă două săptămâni, PRAC recomandă adăugarea, la atenționarea existentă, a precizării potrivit căreia produsele alimentare posibil contaminate cu *Listeria* trebuie evitate nu doar timp de o lună după, dar și în intervalul de două săptămâni premergător administrării perfuziei cu alemtuzumab, precum și pe parcursul administrării perfuziei.

Pe baza datelor din perioada de analiză, este identificată o relație de cauzalitate între pneumonită și tratamentul cu alemtuzumab. În studiile clinice, 6 din 1217 (0,5%) pacienți tratați cu LEMTRADA au prezentat pneumonită cu diferite grade de severitate. Au apărut cazuri de pneumonită de hipersensibilitate însoțită de fibroză. Cazurile suplimentare raportate, majoritatea după punerea pe piață, dintre care unele au apărut la un interval mai mic de o lună (n=18) după tratamentul cu alemtuzumab, au determinat Deținătorul autorizației de punere pe piață să adauge informația pentru atenționarea privind posibilitatea apariției pneumonitei la pacienții tratați cu alemtuzumab.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru alemtuzumab, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin alemtuzumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață.

-