

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehniko rekombinantne DNA iz suspenzijske kulture sesalčjih celic (jajčnik kitajskega hrčka) v hranljivem gojišču.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).
Bister, brezbarven do rahlo rumen koncentrat s pH 7,0 - 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo LEMTRADA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), ki imajo aktivno bolezen glede na klinične značilnosti ali značilnosti na slikanjih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom LEMTRADA mora uvesti in nadzirati nevrolog z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z MS. Na voljo naj bodo specialisti in oprema za pravočasno diagnostiko in obravnavo najpogostejših neželenih učinkov, predvsem avtoimunskih stanj in okužb.

Na voljo morajo biti sredstva za ukrepanje v primeru preobčutljivosti in/ali anafilaktičnih reakcij.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, morajo prejeti opozorilno kartico bolnika in vodič za bolnike. Obvestiti jih je treba o tveganjih zdravila LEMTRADA (glejte tudi navodilo za uporabo).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila LEMTRADA je 12 mg/dan in se daje z intravensko infuzijo v 2 ciklih zdravljenja.

- Začetni cikel zdravljenja: 12 mg/dan 5 zaporednih dni (skupni odmerek 60 mg)
- Drugi cikel zdravljenja: 12 mg/dan 3 zaporedne dni (skupni odmerek 36 mg), ki se daje 12 mesecev po začetnem ciklu zdravljenja.

Zamujenih odmerkov se ne sme dajati na isti dan kot načrtovani odmerek.

Sledenje bolnikom

Zdravljenje se priporoča v obliki 2 ciklov zdravljenja (glejte poglavje o odmerjanju) z varnostnim sledenjem bolnikov od uvedbe zdravljenja do 48 mesecev po zadnji infuziji (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Premedikacijo s kortikosteroidi je treba izvesti tik pred vsakim dajanjem zdravila LEMTRADA vsak dan prve 3 dni obeh ciklov zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bili bolniki premedicirani s 1.000 mg prednizolona prve 3 dni obeh ciklov zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Poleg tega pred dajanjem zdravila LEMTRADA pride v poštev tudi premedikacija z antihistaminiki in/ali antipiretiki.

Na prvi dan obeh stopenj zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je treba pri vseh bolnikih uvesti peroralno profilakso pred herpesno okužbo, ki mora trajati vsaj 1 mesec po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA (glejte tudi razdelek "Okužbe" v poglavju 4.4). V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.

Starejši bolniki

V klinične študije niso bili vključeni bolniki, starejši od 55 let. Ni bilo ugotovljeno, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter

Zdravilo LEMTRADA ni bilo preučeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila LEMTRADA pri otrocih z MS, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Pri otrocih od rojstva do manj kot 10 let starosti uporaba alemtuzumaba za zdravljenje multiple skleroze ni smiselna. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo LEMTRADA je treba pred infundiranjem redčiti. Razredčena raztopina se daje z intravensko infuzijo v obdobju približno 4 ur.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo LEMTRADA ni priporočljivo za bolnike z neaktivno boleznijo ali bolnike, ki so stabilni s trenutnim zdravljenjem.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, morajo prejeti navodilo za uporabo, opozorilno kartico bolnika in vodič za bolnike. Bolnike je treba pred zdravljenjem obvestiti o tveganjih in koristih zdravila. Morajo se zavezati k 48-mesečnemu sledenju po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA.

Avtoimunost

Zdravljenje lahko privede do pojava avtoprotiteles in povečanega tveganja avtoimunsko posredovanih stanj, ki zajemajo imunsko trombocitopenično purpuro (ITP), bolezi ščitnice in v redkih primerih nefropatije (npr. bolezen zaradi protiteles proti glomerulni bazalni membrani – anti-GBM bolezen). Previdnost je potrebna pri

bolnikov, ki so predhodno zboleli za avtoimunskimi stanji razen MS, čeprav razpoložljivi podatki kažejo, da se predhodna avtoimunska stanja po zdravljenju z alemtuzumabom ne poslabšajo.

Imunska trombocitopenična purpura (ITP)

Resne pojave ITP so opazili pri približno 1 % bolnikov, zdravljenih v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS. V kontroliranem kliničnem preskušanju pri bolnikih z MS se je pri enem bolniku pojavila ITP, ki je bila pred uvedbo obveznih mesečnih krvnih preiskav neprepoznana; bolnik je umrl zaradi intracerebralne krvavitve. ITP se je običajno pojavila od 14 do 36 mesecev po prvi izpostavljenosti. Simptomi ITP so lahko (a ne izključno) nagnjenost k pojavljanju podplutb, petehije, spontana mukokutana krvavitev (npr. epistaksa, hemoptiza), menstruacijska krvavitev, ki je intenzivnejša kot običajno ali neredna. Hemoptiza lahko kaže tudi na bolezen protiteles proti glomerulni bazalni membrani (glejte spodaj), zato je treba opraviti ustrezno diferencialno diagnostiko. Opozorite bolnike, naj bodo pozorni na simptome, ki se lahko pojavijo, in naj v primeru kakršnih koli pomislekov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba določiti celotno in diferencialno krvno sliko. Po tem časovnem obdobju je treba preiskave opravljati na podlagi kliničnih ugotovitev, ki kažejo na ITP. Če sumite na pojav ITP, je treba nemudoma določiti celotno krvno sliko.

Če potrdite pojav ITP, je treba takoj uvesti ustrezne medicinske postopke, vključno s takojšnjo napotitvijo k specialistu. Podatki iz kliničnih preskušanj pri MS kažejo, da upoštevanje zahtev glede krvnih preiskav in izobraževanje glede znakov in simptomov ITP vodita do zgodnjega odkrivanja in zdravljenja ITP, ki se v večini primerov odzove na zdravljenje prve izbire.

Možno tveganje, povezano s ponovnim zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA po pojavu ITP, ni znano.

Nefropatije

Nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo, so ugotovili pri 0,3 % bolnikov z MS v kliničnih preskušanjih. Običajno so se pojavile v 39 mesecih po zadnji uporabi zdravila LEMTRADA. V kliničnih preskušanjih sta bila 2 primera bolezni protiteles proti glomerulni bazalni membrani. V obeh primerih je bila bolezen resna in je bila odkrita s kliničnimi in laboratorijskimi preiskavami, po zdravljenju pa je bil izid pozitiven.

Klinične manifestacije nefropatije lahko vključujejo zvišanje serumske ravni kreatinina, hematurijo in/ali proteinurijo. Skupaj z anti-GBM boleznijo se lahko pojavi alveolarna krvavitev, ki se kaže kot hemoptiza, vendar tega v kliničnih preskušanjih niso opazili. Hemoptiza lahko kaže tudi na ITP (glejte zgoraj), zato je treba opraviti ustrezno diferencialno diagnostiko. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pozorni na simptome, ki se lahko pojavijo, in naj v primeru kakršnih koli pomislekov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Bolezen protiteles proti glomerulni bazalni membrani lahko vodi v ledvično odpoved, ki zahteva dializo in/ali presaditev, če se ne pozdravi hitro, ter je lahko življenjsko nevarna, če je ne zdravimo.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba določiti serumske ravni kreatinina. Pred začetkom zdravljenja in nato v mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba opravljati analize urina z mikroskopijo. Ugotovitvi klinično pomembnih sprememb serumske ravni kreatinina glede na izhodiščno stanje, nepojasnjeni hematuriji in/ali proteinuriji morajo takoj slediti preiskave za nefropatije, vključno s takojšnjo napotitvijo k specialistu. Zgodnje odkrivanje in zdravljenje nefropatij lahko zmanjša tveganje slabega izida. Po tem obdobju naj se testiranje opravlja glede na klinične ugotovitve, ki kažejo na nefropatije.

Možno tveganje, povezano s ponovnim zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA po pojavu nefropatij, ni znano.

Bolezni ščitnice

Avtoimunske bolezni ščitnice so bile ugotovljene pri ocenjenih 36 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg v kliničnih preskušanjih pri MS, v 48 mesecih spremljanja po prvi izpostavljenosti zdravilu LEMTRADA. Pojavnost dogodkov, povezanih s ščitnico, je bila večja pri bolnikih z anamnezo bolezni ščitnice, tako v skupini, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, kot v skupini, zdravljeni z

interferonom beta 1a (IFNB-1a). Bolnikom s prisotno boleznijo ščitnice se sme dajati zdravilo LEMTRADA, če morebitna korist upravičuje morebitno tveganje. Ugotovljene avtoimunske bolezni ščitnice so vključevale hipertiroidizem in hipotiroidizem. Večina pojavov je bila blagih do zmerno resnih. Pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom so se resni dogodki pojavili pri < 1 % bolnikov, pri čemer so se pri več kot 1 bolniku pojavile le Basedowova bolezen (prej imenovana Gravesova bolezen), hipertiroidizem in hipotiroidizem. Večina dogodkov, povezanih s ščitnico, je bila obravnavanih z običajnim zdravljenjem, vendar so nekateri bolniki potrebovali kirurški poseg. V kliničnih preskušanjih so bolniki, pri katerih so se pojavile bolezni ščitnice, lahko prejeli ponovno zdravljenje z zdravilom LEMTRADA. Čeprav so izkušnje omejene, pri bolnikih, ki so bili ponovno zdravljeni, na splošno ni prišlo do poslabšanja bolezni ščitnice. Za nadaljnje zdravljenje z zdravilom LEMTRADA se je treba odločati na individualni ravni, glede na klinično stanje vsakega bolnika.

Pred uvedbo zdravljenja in nato v 3-mesečnih presledkih do 48 mesecev po zadnjem infundiranju je treba opravljati preiskave delovanja ščitnice, kot je določanje ravni tirotopina. Po tem časovnem obdobju je treba opraviti testiranje, če klinični izsledki kažejo na moteno delovanje ščitnice.

Bolezni ščitnice so posebej nevarne za nosečnice (glejte poglavje 4.6).

V kliničnih preskušanjih bolnikovo stanje protiteles proti encimu tiroidni peroksidazi (anti-TPO) pred zdravljenjem ni bilo bistveno za pojav na ščitnico vezanih neželenih dogodkov. Pri polovici bolnikov, ki so bili na začetku pozitivni, in četrtini bolnikov, ki so bili na začetku negativni na testih za anti-TPO protitelesa, so se pojavili na ščitnico vezani dogodki. Večina bolnikov (približno 80 %), pri katerih so se po zdravljenju pojavili neželeni dogodki, povezani s ščitnico, je bila na začetku zdravljenja negativna na anti-TPO protitelesa. Torej lahko ne glede na status anti-TPO protiteles pred začetkom zdravljenja bolniki razvijejo na ščitnico vezane neželene dogodke in jim je treba periodično opraviti vse teste, kot je opisano zgoraj.

Citopenije

V kliničnih preskušanjih pri MS so občasno ugotavljali sume na avtoimunske citopenije, kot so nevtropenija, hemolitična anemija in pancitopenija. Za spremljanje citopenije naj se uporabljajo rezultati celotne krvne slike (glejte razdelek o ITP). Če potrdite citopenijo, je treba takoj uvesti ustrezne medicinske postopke, vključno z napotitvijo k specialistu.

Z infuzijo povezane reakcije

V kontroliranih kliničnih preskušanjih so z infuzijo povezane reakcije opredelili kot vse neželene dogodke v 24 urah po infundiranju zdravila LEMTRADA. Večina teh primerov je bila lahko posledica sproščanja citokinov med infundiranjem. Pri večini bolnikov v kliničnih preskušanjih pri MS, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA v odmerku 12 mg, so se pojavile blage do zmerne z infuzijo povezane reakcije med in/ali v 24 urah po dajanju zdravila LEMTRADA, ki so pogosto vključevale glavobol, izpuščaj, pireksijo, navzeo, urtikarijo, srbenje, nespečnost, mraženje, pordevanje, utrujenost, dispnejo, disgevizijo, nelagodni občutek v prsnem košu, generaliziran izpuščaj, tahikardijo, bradikardijo, dispepsijo, omotico in bolečine. Resne reakcije so se pojavile pri 3 % bolnikov, vključevale so primere pireksije, urtikarije, atrijske fibrilacije, navzee, nelagodnega občutka v prsnem košu in hipotenzije. Lahko se pojavijo klinični znaki anafilaksije, podobni kliničnim znakom neželenih reakcij zaradi infuzije, ki pa so ponavadi bolj resni in so lahko življenjsko ogrožujoči. V primerjavi z neželenimi reakcijami zaradi infuzije so z anafilaksijo povezane neželene reakcije ugotovili redko.

Priporočljiva je premedikacija, da se ublažijo učinki z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.2). Večina bolnikov v kontroliranih kliničnih preskušanjih je prejela antihistaminike in/ali antipiretike vsaj pred eno infuzijo zdravila LEMTRADA. Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo kljub premedikaciji. Priporočljivo je opazovanje bolnikov glede z infuzijo povezanih reakcij med infundiranjem zdravila LEMTRADA in še 2 uri po njem. Če pride do z infuzijo povezane reakcije, po potrebi zagotovite ustrezno simptomatsko zdravljenje. Če bolnik infundiranja ne prenaša dobro, lahko podaljšate trajanje infundiranja. Če se pojavi huda infuzijska reakcija, preučite možnost takojšnje prekinitve intravenskega infundiranja. V kliničnih preskušanjih so bile anafilaksa in resne reakcije, ki so zahtevale prekinitve zdravljenja, zelo redke.

Zdravniki morajo biti seznanjeni z zgodovino bolnikovih srčnih obolenj, saj z infuzijo povezane reakcije lahko vključujejo srčne simptome, kot je tahikardija.

Na voljo morajo biti sredstva za obravnavo anafilakse in resnih reakcij.

Okužbe

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS, ki so trajala 2 leti, so se okužbe pojavile pri 71 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg, in pri 53 % bolnikov, zdravljenih s subkutanim odmerkom interferona beta-1a [IFNB 1a](44 mcg 3-krat tedensko). Okužbe so bile blage do zmerne resnosti. Okužbe, ki so se pojavljale pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, kot pri bolnikih, zdravljenih z IFNB 1a, so vključevale nazofaringitis, okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal, sinusitis, herpes v ustih, gripo in bronhitis. V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS so se resne okužbe pojavile pri 2,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, in 1 % bolnikov, zdravljenih z IFNB 1a. Resne okužbe v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo LEMTRADA, so vključevale: apendicitis, gastroenteritis, pljučnico, pasovec in zobno okužbo. Okužbe so trajale kot običajno in so po standardnem zdravljenju izzvenele.

Resni primeri okužb z virusom varicella zoster, vključno s primarnimi noricami in reaktivacijo pasovca, so bili v kliničnih preskušanjih pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo LEMTRADA v odmerku 12 mg (0,3 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli IFNB-1a (0 %). Pri bolnicah, zdravljenih z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg (2 %), so ugotovili tudi okužbo materničnega vratu s človeškim papiloma virusom (HPV), vključno z displazijo materničnega vratu. Pri bolnicah je priporočljivo izvajanje presejanja za HPV vsako leto.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA in IFNB-1a v kontroliranih kliničnih preskušanjih, so poročali o tuberkulozi. Aktivno in latentno tuberkulozo so ugotovili pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, najpogosteje v endemskih področjih. Pred uvedbo zdravljenja je treba v skladu z lokalnimi smernicami vse bolnike pregledati glede aktivne in neaktivne ("latentne") okužbe s tuberkulozo.

Pri bolnikih zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, so poročali o listeriozi/listerijskemu meningitisu, običajno v roku enega meseca po prejetju infuzije. Za zmanjšanje tega tveganja se morajo bolniki, ki prejema zdravilo LEMTRADA, vsaj še mesec dni po zdravljenju izogibati uživanju nekuhanega ali premalo kuhanega mesa, mehkim sirom in izdelkom iz nepasteriziranega mleka.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS so se površinske glivične okužbe, zlasti oralna in vaginalna kandidoza, pojavljale pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA (12 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z IFNB-1a (3 %).

Zdravnik naj se odloči, ali bo pri bolnikih z aktivno okužbo odložil uvedbo dajanja zdravila LEMTRADA, dokler okužba ni povsem obvladana.

Na prvi dan zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je treba uvesti profilakso s peroralnim zdravilom proti herpesu, ki mora trajati vsaj 1 mesec po vsaki stopnji zdravljenja. V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.

Zdravilo LEMTRADA ni bilo uporabljeno za zdravljenje MS sočasno z ali po antineoplastičnih ali imunosupresivnih zdravljenjih. Kot pri drugih imunomodulacijskih zdravljenjih je treba upoštevati morebitne kombinirane učinke na bolnikov imunski sistem, ko se namerava predpisati zdravilo LEMTRADA. Sočasna uporaba zdravila LEMTRADA s katero od navedenih zdravljenj lahko poveča tveganje imunosupresije.

Podatkov o povezavi zdravila LEMTRADA in reaktivacijo okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) ali C (HCV) ni na voljo, saj so bili bolniki s potrjenimi aktivnimi ali kroničnimi okužbami izključeni iz kliničnih preskušanj. Pri bolnikih, ki imajo veliko tveganje okužbe s HBV in/ali HCV, je pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA priporočljivo opraviti presejalne teste. Pri predpisovanju zdravila LEMTRADA bolnikom, ki so dokazani nosilci HBV in/ali HCV, je potrebna previdnost, saj pri teh bolnikih obstaja tveganje ireverzibilnih poškodb jeter zaradi možne reaktivacije virusa kot posledice predhodnega stanja.

Malignost

Kot pri drugih imunomodulacijskih zdravljenjih je treba previdno začeti zdravljenje z zdravilom LEMTRADA pri bolnikih, ki so že imeli in/ali še prebolevajo maligno bolezen. Trenutno ni znano, ali alemtuzumab povzroča večje tveganje za razvoj malignih boleznih ščitnice, saj je lahko avtoimunska bolezen ščitnice že sama dejavnik tveganja za maligne boleznih ščitnice.

Kontracepcija

Pri miših sta bila ugotovljena prehajanje skozi posteljico in možna farmakološka dejavnost zdravila LEMTRADA med brejostjo in po kotitvi. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in 4 mesece po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA (glejte poglavje 4.6).

Cepiva

Priporočljivo je, da bolniki opravijo cepljenja po lokalnem programu vsaj 6 tednov pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA. Sposobnost imunskega odziva na katero koli cepivo po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA ni bila preučena.

Varnost cepljenja z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MS formalno ni bila preučena, zato se ta cepiva ne smejo dajati bolnikom z MS, ki so jih nedavno zdravili z zdravilom LEMTRADA.

Določanje protiteles in cepljenje proti virusu varicella zoster

Kot pri vsakem zdravilu, ki spremeni imunski odziv, je treba pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA bolnikom brez noric ali cepljenja proti virusu varicella zoster v anamnezi določiti raven protiteles proti temu virusu. Pri bolnikih, ki nimajo zadostne ravni protiteles, je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA preučiti možnost cepljenja proti virusu varicella zoster. Da cepljenje proti virusu varicella zoster doseže polni učinek, odložite zdravljenje z zdravilom LEMTRADA za 6 tednov po cepljenju.

Priporočene laboratorijske preiskave za spremljanje bolnikov

Laboratorijske preiskave je treba opravljati v rednih presledkih 48 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom LEMTRADA, da bolnike spremljate glede zgodnjih znakov avtoimunskih boleznih:

- Celotna in diferencialna krvna slika (pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Raven kreatinina v serumu (pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Analiza urina z mikroskopijo (pred začetkom zdravljenja in nato v mesečnih presledkih)
- Preiskava delovanja ščitnice, kot je določanje ravni tirotropina (pred uvedbo zdravljenja in nato vsake 3 mesece)

Po tem obdobju je pri vseh kliničnih ugotovitvah, ki kažejo na nefropatije ali disfunkcijo ščitnice, potrebno dodatno testiranje.

Informacije o uporabi alemtuzumaba, pridobljene pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom LEMTRADA izven študij, ki jih je podprl izdelovalec

Naslednji neželeni dogodki so bili ugotovljeni pred pridobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom LEMTRADA med uporabo alemtuzumaba za zdravljenje B-celične kronične limfocitne levkemije (B-KLL) ter za zdravljenje drugih boleznih, običajno z večjimi in pogostejšimi odmerki (npr. 30 mg), kot so priporočeni za zdravljenje MS. Ker so te neželene učinke poročali prostovoljno iz populacije neznane velikosti, ni vedno možno zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali potrditi vzročne povezave z izpostavljenostjo alemtuzumabu.

Avtoimunska bolezen

Avtoimunski neželeni učinki, ugotovljeni pri bolnikih, zdravljenih z alemtuzumabom, so vključevali nevtropenijo, hemolitično anemijo (vključno z enim smrtnim izidom), pridobljeno hemofilijo, anti-GBM bolezen in bolezen ščitnice. Pri bolnikih, zdravljenih z alemtuzumabom, ki niso imeli MS, so poročali o resnih in v nekaterih primerih smrtnih avtoimunskih pojavih, vključno z avtoimunsko hemolitično anemijo, avtoimunsko trombocitopenijo, aplastično anemijo, Guillain-Barréjevimi sindromom in kronično vnetno demielinizirajočo poliradikulonevropatijo. Pri onkološkem bolniku, zdravljenem z alemtuzumabom, so poročali tudi opozitivnem Coombsovem testu. Pri onkološkem bolniku, zdravljenem z alemtuzumabom, so poročali o s transfuzijo povezani boleznih presadka proti gostitelju s smrtnim izidom.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljeni z alemtuzumabom v večjih in pogostejših odmerkih, kot se uporabljajo za zdravljenje MS, so ugotovili resne in v nekaterih primerih smrtne, z infuzijo povezane reakcije, vključno z bronhospazmom, hipoksijo, sinkopo, pljučnimi infiltrati, akutno srčno insuficienco in srčnim zastojem. Poročali so tudi o hudi anafilaksi in drugih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom in angioedemom.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljeni z alemtuzumabom v večjih in pogostejših odmerkih, kot se uporabljajo za zdravljenje MS, so ugotovili resne in v nekaterih primerih smrtne okužbe z virusi, bakterijami, protozoi in glivami, vključno z reaktivacijo latentnih okužb. O progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) so poročali pri bolnikih z B-KLL, ki so se zdravili z alemtuzumabom ali ne. Pogostnost PML pri bolnikih z B-KLL, zdravljenih z alemtuzumabom, ni večja od osnovne pogostnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pri bolnikih, ki niso imeli MS, so poročali o hudih reakcijah s krvavitvijo.

Srčne bolezni

Pri bolnikih, ki niso imeli MS in so bili zdravljeni z alemtuzumabom, predhodno pa s potencialno kardiotskičnimi zdravili, so ugotovili srčno popuščanje, kardiomiopatijo in zmanjšan iztisni delež.

Limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr

Izven študij, ki jih je podprl izdelovalec, so ugotovili limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila LEMTRADA v odmerkih, priporočenih za bolnike z MS, niso izvedli. V kontroliranem kliničnem preskušanju pri bolnikih z MS so pri bolnikih, ki so se nedavno zdravili z interferonom beta in glatiramer acetatom, zahtevali prekinitve zdravljenja 28 dni pred uvedbo zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Serumske koncentracije so bile nizke ali nezaznavne po približno 30 dneh po vsakem postopku zdravljenja. Zato morajo ženske v rodni dobi uporabljati učinkovito kontracepcijo med postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in še 4 mesece po takšnem postopku.

Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila LEMTRADA pri nosečnicah so omejeni. Zdravilo LEMTRADA smete pri nosečnici uporabiti le, če pričakovani koristni učinki odtehtajo potencialno tveganje za plod.

Človeška protitelesa IgG dokazano prehajajo placentarno bariero, zato lahko to bariero prehaja tudi alemtuzumab in zaradi tega potencialno predstavlja tveganje za plod. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali lahko alemtuzumab škoduje plodu, če se daje nosečnici oz. ali lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Bolezni ščitnice (glejte poglavje 4.4 *Bolezni ščitnice*) so posebej nevarne za nosečnice. Če se hipotiroidizem med nosečnostjo ne zdravi, obstaja povečano tveganje splava ali učinkov na plod, kot sta umska zaostalost in pritlikavost. Pri materah z Gravesovo boleznijo se lahko materina protitelesa proti receptorju za tirootropin prenesejo na razvijajoč se plod in povzročijo prehodno neonatalno Gravesovo bolezen.

Dojenje

Alemtuzumab so zaznali v mleku in mladičih doječih miši.

Ni znano, ali se alemtuzumab izloča v materino mleko pri ljudeh. Tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti. Zato je treba dojenje prekiniti pred vsakim ciklom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in 4 mesece po zadnjem infundiranju le-tega. Vendar lahko koristi imunosti, ki se prenaša z materinim mlekom, odtehtajo tveganje potencialne izpostavljenosti dojenega otroka alemtuzumabu.

Plodnost

Primernih podatkov o klinični varnosti zdravila LEMTRADA za plodnost ni. V podštudiji s 13 moškimi bolniki, zdravljenimi z alemtuzumabom (zdravljenimi bodisi z 12 mg bodisi s 24 mg), ni bilo dokazov aspermije, azoospermije, stalno zmanjšane števila spermijev, motenj gibljivosti ali povečanja morfoloških nenormalnosti semenčic.

Znano je, da je CD52 prisoten v tkivih človeških reproduktivnih organov in reproduktivnih organov glodalcev. Podatki na živalih so pokazali učinke na plodnost humaniziranih miši (glejte poglavje 5.3). Na osnovi razpoložljivih podatkov možen vpliv na plodnost ljudi med obdobjem izpostavljenosti ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila LEMTRADA na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Pri večini bolnikov se pojavijo z infuzijo povezane reakcije med zdravljenjem ali v 24 urah po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Nekatere z infuzijo povezane reakcije (npr. omotica) lahko začasno vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je treba biti do prenehanja teh učinkov previden.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Populacijo za oceno varnosti je v združenih analizi kontroliranih kliničnih študij sestavljalo 1.188 bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), ki so bili zdravljeni z zdravilom LEMTRADA (12 mg ali 24 mg), kar pomeni 2.363 bolnik-let sledenja varnosti in mediano sledenja 24 mesecev.

Najpomembnejši neželeni učinki so avtoimunost (ITP, bolezni ščitnice, nefropatije, citopenije), z infuzijo povezane reakcije in okužbe. Ti neželeni učinki so opisani v poglavju 4.4.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila LEMTRADA (pri ≥ 20 % bolnikov) so izpuščaji, glavobol, pireksija in okužbe dihal.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica temelji na združenih podatkih o varnosti iz obdobja 24 mesecev za bolnike z RRMS, ki so prejeli zdravilo LEMTRADA v odmerku 12 mg/dan 5 zaporednih dni ob začetku študije in 3 zaporedne dni 12 mesecev po začetku študije. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 0,5$ % bolnikov, so navedeni po organskih sistemih Medicinskega slovarja za regulativne zadeve (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities) in prednostnih izrazih. Pogostnost je razvrščena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Znotraj vsake kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni s padajočo resnostjo.

Preglednica 1: Neželeni učinki v študijah 1, 2 in 3, opaženi pri $\geq 0,5$ % bolnikov, zdravljenih z 12 mg odmerkom zdravila LEMTRADA

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, okužba sečil	okužba spodnjih dihal, pasovec, gastroenteritis, oralni herpes, oralna kandidoza, vulvovaginalna kandidoza, gripa, okužba ušesa	zobna okužba, genitalni herpes, onihomikoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija, levkopenija	limfadenopatija	imunska trombocitopenična purpura, trombocitopenija, znižana raven hemoglobina, znižana vrednost hematokrita
Bolezni imunskega sistema		sindrom sproščanja citokinov	
Bolezni endokrinega sistema		Basedowova bolezen, hipertiroidizem, avtoimunski tiroiditis, hipotiroidizem, golšavost, pozitivna preiskava na protitelesa proti ščitnici	
Psihiatrične motnje		nespečnost*, tesnoba	depresija
Bolezni živčevja	glavobol*	recidiv MS, omotica*, hipestezija, parestezija, tremor, paragevzija*	motnje čutil, hiperestezija
Očesne bolezni		zamegljen vid	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlava	
Srčne bolezni		tahikardija*, bradikardija*, palpitacije	
Žilne bolezni	pordevanje*	hipotenzija*, hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*, kašelj, epistaksa, orofaringealna bolečina	stiskanje v grlu, kolcanje, draženje žrela
Bolezni prebavil	navzea*	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, dispepsija*, stomatitis	zapeka, gastroezofagealna refluksna bolezen, gingivalna krvavitev, disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišana raven aspartat-aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	urtikarija*, izpuščaji*, pruritus*	generaliziran izpuščaji*, eritem, ekhimoza, alopecija, hiperhidroza, akne	mehurji, nočno potenje
Bolezni mišično-		mialgija, šibkost mišic,	

skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, bolečine v hrbtenici, bolečine v okončinah, mišični spazmi, bolečine v vratu	
Bolezni sečil		proteinurija, hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija, neredna menstruacija	cervikalna displazija, amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija*, utrujenost*	nelagoden občutek v prsnem košu*, mrazenje*, bolečine, periferni edem, gripi podobna bolezen, slabost, bolečina na mestu injiciranja	
Preiskave			zmanjšanje telesne mase
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		kontuzija	

Opis izbranih neželenih učinkov

Izrazi v preglednici 1, označeni z zvezdico (*), so neželeni učinki, ki so poročani kot z infuzijo povezane reakcije. Z infuzijo povezane reakcije vključujejo atrijsko fibrilacijo in anafilakso, ki se pojavita pod mejo 0,5 % za povezane pojave (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)

4.9 Preveliko odmerjanje

V kontroliranih kliničnih preskušanjih sta dva bolnika z MS prejela do 60 mg zdravila LEMTRADA (tj. skupni odmerek za prvo stopnjo zdravljenja) v eni infuziji. Pri njiju so se pojavile resne reakcije (glavobol, izpuščaj in bodisi hipotenzija bodisi sinusna tahikardija). Odmerki zdravila LEMTRADA, ki so večji od preskušanih v kliničnih študijah, povečajo intenzivnost in/ali trajanje z infuzijo povezanih reakcij ali njihove imunske učinke.

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje alemtuzumaba. Ukrepanje obsega prekinitev zdravljenja in podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA34.

Mehanizem delovanja

Alemtuzumab je s tehniko rekombinantne DNA pridobljeno humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti 21-28 kD površinskemu glikoproteinu CD52. Alemtuzumab je protitelo IgG1 kapa s humanim variabilnim okvirjem in konstantnimi področji ter področji iz podganjega monoklonskega protitelesa, ki določajo komplementarnost. Protitelo ima približno molekulska masa 150 kD.

Alemtuzumab se veže na CD52, površinski antigen, ki je prisoten v velikih količinah na limfocitih T (CD3⁺) in B (CD19⁺), v manjših količinah pa na naravnih celicah ubijalkah, monocitih in makrofagih. Na nevtrofilcih, plazmatkah in matičnih celicah v kostnem mozgu je zaznati malo ali pa nič CD52. Alemtuzumab deluje preko od protiteles odvisne celične citolize in s kompleментом posredovane lize po vezavi na površino limfocitov T in B.

Mehanizem, preko katerega zdravilo LEMTRADA doseže terapevtske učinke pri MS, ni povsem dognan. Vendar raziskave kažejo na imunomodulatorne učinke preko osiromašenja in ponovne naselitve limfocitov, vključno s:

- spremembami v številu, deležih in lastnostih nekaterih podskupin limfocitov po zdravljenju
- povečano zastopanostjo regulatornih podskupin celic T
- povečano zastopanostjo spominskih podskupin celic T in B
- prehodnimi učinki na komponente naravne imunosti (tj. nevtrofilci, makrofagi, celice ubijalke)

Zdravilo LEMTRADA povzroči zmanjšanje ravni krožečih celic B in T in naknadno ponovno naselitev, kar morda zmanjša možnost recidiva in odloži napredovanje bolezni.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo LEMTRADA po vsaki stopnji zdravljenja osiromaši krožeče limfocite T in B, najnižje ravni pa se pa so opazne 1 mesec po zdravljenju (najbolj zgodnja časovna točka po zdravljenju v študijah 3. faze). Limfociti se sčasoma znova naselijo, pri čemer je obnovitev celic B običajno zaključena v 6 mesecih. Ravni limfocitov CD3⁺ in CD4⁺ rastejo počasneje proti normalnim vrednostim, vendar se običajno ne povrnejo na izhodiščne ravni v 12 mesecih po zdravljenju. Pri približno 40 % bolnikov je skupno število limfocitov doseglo spodnjo mejo normalnih vrednosti v 6 mesecih po vsaki stopnji zdravljenja, pri približno 80 % bolnikov pa je skupno število limfocitov doseglo spodnjo mejo normalnih vrednosti v 12 mesecih po vsakem zdravljenju.

Zdravilo LEMTRADA samo prehodno učinkuje na nevtrofilce, monocite, eozinofilce, bazofilce in naravne ubijalke.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila LEMTRADA so ocenjevali v 3 randomiziranih, za ocenjevalce zaslepljenih kliničnih preskušanjih z aktivno primerjavo pri bolnikih z RRMS.

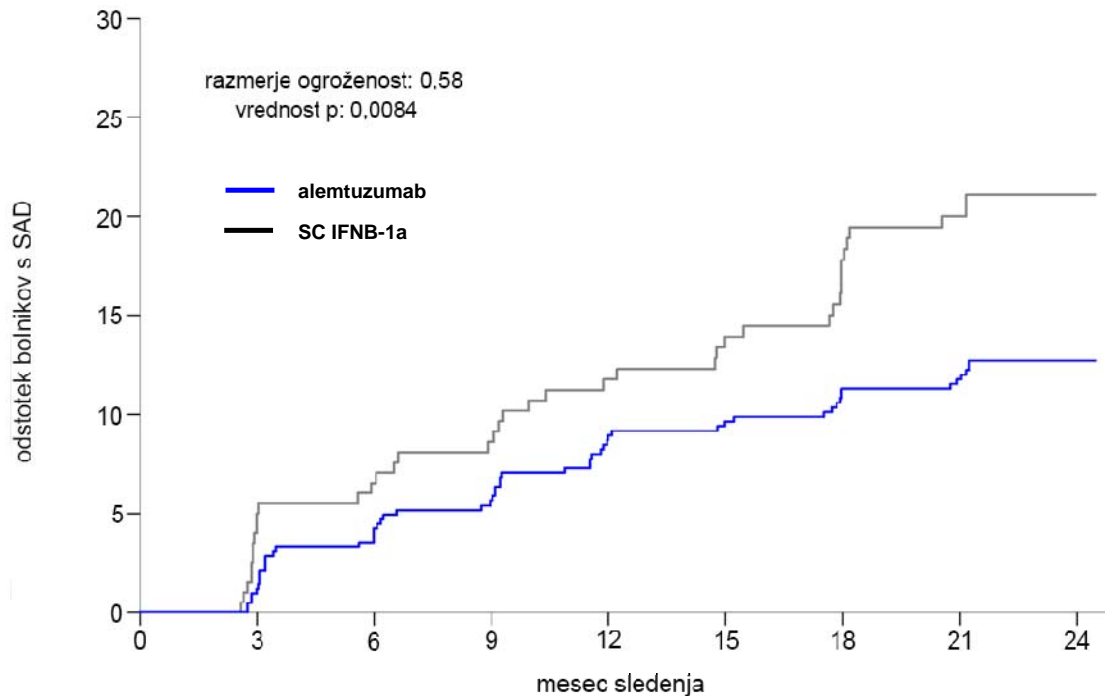
Za študiji 1 in 2 so v preglednici 2 prikazani zasnova študije in demografski podatki, v preglednici 3 pa rezultati.

Preglednica 2: Zasnova študije in izhodiščne lastnosti študij 1 in 2		
	Študija 1	Študija 2
Ime študije	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Zasnova študije		
Anamneza	Bolniki z aktivno MS, opredeljeno kot vsaj 2 recidiva v preteklih 2 letih.	
Sledenje	2 leti	
Preučena populacija	Nezdravljeni bolniki	Bolniki z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje*
Izhodiščne lastnosti		
Povprečna starost (leta)	33	35
Povprečno/mediano trajanje bolezni	2/1,6 let	4,5/3,8 let
Povprečno trajanje predhodnega zdravljenja MS (uporabljeno \geq 1 zdravilo)	Brez	36 mesecev
% oseb, ki so opravile \geq 2 predhodni zdravljenji MS	Navedba smiselno ni potrebna	28 %
Povprečna ocena EDSS v izhodišču	2,0	2,7

* Opredeljeni kot bolniki, ki so imeli vsaj 1 recidiv med zdravljenjem z interferonom beta ali glatiramer acetatom po prejemanju zdravila, ki je trajalo vsaj 6 mesecev.

Preglednica 3: Ključni klinični opazovani dogodki in opazovani dogodki na MRS v študijah 1 in 2				
	Študija 1		Študija 2	
Ime študije	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinični opazovani dogodki	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Stopnja recidivov ¹				
Letna stopnja recidivov (Annualised Relapse rate - ARR) (95-odstotni IZ)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Razmerje stopenj (95-odstotni IZ) Zmanjšanje tveganja	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Prizadetost ² (trajnejše napredovanje prizadetosti; Sustained Accumulation of Disability- [SAD] ≥6 mesecev ¹) Bolniki s 6-mesečnim SAD (95-odstotni IZ)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Bolniki, ki so brez recidiva po 2. letih (95-odstotni IZ)	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)
Sprememba EDSS glede na izhodišče ² po 2 letih Ocena (95-odstotni IZ)	-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)
Opazovani dogodki na MRS (0-2 leti)				
Mediana % sprememba v volumnu lezije T2 na MRS	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Bolniki z novo ali povečano lezijo T2 v 2. letu	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Bolniki z lezijo po gadolinijevem kontrastiranju v 2. letu	15,4 % (p=0,001)	27,0%	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Bolniki z novo hipointenzivno lezijo T1 v 2. letu	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Mediana % sprememba v deležu možganskega parenhima	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Sočasni primarni končni točki: ARR in SAD. Študija je bila označena za uspešno, če je bila dosežena vsaj ena od dveh sočasnih primarnih končnih točk.				
2 Čas do nastopa trajnejšega napredovanja prizadetosti (SAD) je bil opredeljen kot povečanje za vsaj 1 točko na lestvici prizadetosti (EDSS - Expanded Disability Status Scale) z izhodiščnega rezultata EDSS ≥1,0 (povečanje za 1,5 točke pri bolnikih z izhodiščnim rezultatom EDSS 0), ki se je ohranilo 6 mesecev.				

Slika 1: Čas do 6-mesečnega trajnejšega napredovanja prizadetosti (SAD) v študiji 2



Resnost recidiva

Podporne analize 1. študije (CAMMS323) so vzporedno z učinkom na stopnjo recidivov pokazale, da je odmerek zdravila LEMTRADA 12 mg/dan pomembno zmanjšal število bolnikov s hudimi recidivi (61-odstotno zmanjšanje, $p=0,0056$) in pomembno zmanjšal število recidivov, ki so privedli do zdravljenja s steroidi (58-odstotno zmanjšanje, $p<0,0001$) v primerjavi z IFNB-1a.

Podporne analize 2. študije (CAMMS32400507) so pokazale, da je odmerek zdravila LEMTRADA 12 mg/dan pomembno zmanjšal število hudih recidivov (48-odstotno zmanjšanje, $p=0,0121$) in pomembno zmanjšal število recidivov, ki so privedli do zdravljenja s steroidi (56-odstotno zmanjšanje, $p<0,0001$) ali hospitalizacije (55-odstotno zmanjšanje, $p<0,0045$) v primerjavi z IFNB-1a.

Trajnejše zmanjšanje prizadetosti (Sustained reduction of disability - SRD)

Čas do nastopa SRD je bil opredeljen kot zmanjšanje za vsaj eno točko na lestvici EDSS z izhodiščnega rezultata $EDSS \geq 2$, ki se je ohranilo vsaj 6 mesecev. SRD je merilo trajnejšega zmanjšanja prizadetosti. V študiji 2 je SRD doseglo 29 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, in samo 13 % bolnikov, zdravljenih s subkutanim IFNB-1a. Razlika je bila statistično značilna ($p=0,0002$).

V študiji 3 (študija 2. faze CAMMS223) so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila LEMTRADA pri bolnikih z RRMS v obdobju 5 let. Bolniki so imeli rezultat EDSS od 0 do 3,0, vsaj 2 klinični epizodi MS v preteklih 2 letih in ≥ 1 lezijo po gadolinijevem kontrastiranju ob vključitvi v študijo. Bolniki predhodno niso bili zdravljeni za MS. Bolniki so bili zdravljeni z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg/dan ($N=108$) ali 24 mg/dan ($N=108$), ki so ga prejeli enkrat dnevno 5 dni v 0. mesecu in 3 dni v 12. mesecu, ali subkutanim IFNB-1a 44 μg ($N=107$), ki so ga prejeli 3-krat tedensko 3 leta. Šestinštirideset bolnikov je prejelo tretji cikel zdravljenja z odmerkom zdravila LEMTRADA 12 mg/dan ali 24/mg/dan 3 dni v 24. mesecu.

Po 3 letih je zdravilo LEMTRADA zmanjšalo tveganje 6-mesečnega SAD za 76 % (razmerje ogroženosti 0,24 [95-odstotni IZ: 0,110; 0,545], $p<0,0006$) in zmanjšalo stopnjo ARR za 67 % (razmerje stopenj 0,33 [95-odstotni IZ: 0,196; 0,552], $p<0,0001$) v primerjavi s subkutanim IFNB-1a. Alemtuzumab v odmerku

12 mg/dan je pomembno zmanjšal rezultate EDSS (izboljšal v primerjavi z izhodiščem) v 2 letih sledenja v primerjavi z IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Po 5 letih je zdravilo LEMTRADA zmanjšalo tveganje SAD za 69 % (razmerje ogroženosti 0,31 [95-odstotni IZ: 0,161; 0,598], $p = 0,0005$) in zmanjšalo stopnjo ARR za 66 % (razmerje stopenj 0,34 [95-odstotni IZ: 0,202; 0,569], $p < 0,0001$) v primerjavi s subkutanim IFNB-1a.

V nezaslepljenem nadaljevanju kliničnih preskušanj zdravila LEMTRADA, so nekateri bolniki prejeli dodatno zdravljenje z zdravilom LEMTRADA "po potrebi" glede na dokumentiran dokaz nadaljevanja aktivnosti MS. Dodatno zdravljenje z zdravilom LEMTRADA v odmerku 12 mg/dan je trajalo 3 zaporedne dni (skupni odmerek 36 mg) in sicer vsaj 12 mesecev po predhodnem zdravljenju. Koristi in tveganja > 2 stopenj zdravljenja niso povsem ugotovljeni, vendar rezultati nakazujejo, da se varnostni profil pri dodatnih ciklih ne spreminja. Če se bolniku predpiše dodatne cikle zdravljenja, je treba to storiti po preteku najmanj 12 mesecev od predhodnega zdravljenja.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja možnost imunogenosti. Podatki odražajo odstotek bolnikov z rezultati preiskav, ki so se šteli za pozitivne za protitelesa proti alemtuzumabu z encimsko imunskim testom (ELISA) in jih je potrdil kompetitiven vezavni test. Pozitivne vzorce so dodano preiskali za dokaze zaviranja *in vitro* s testom na osnovi pretočne citometrije. Bolnikom v kontroliranih kliničnih preskušanjih za MS so odvzeli vzorce seruma 1, 3 in 12 mesecev po vsakem ciklu zdravljenja za določitev protiteles proti alemtuzumabu. Približno 85 % bolnikov, ki je prejelo zdravilo LEMTRADA v študiji, je imelo pozitiven rezultat določitve protiteles proti alemtuzumabu, 92 % od njih pa je imelo tudi pozitiven rezultat za protitelesa, ki so zavirala vezavo zdravila LEMTRADA *in vitro*. Protitelesa proti alemtuzumabu so se pri bolnikih pojavila v 15 mesecih od prve izpostavljenosti. Prisotnosti protiteles proti alemtuzumabu ali zaviralnih protiteles proti alemtuzumabu nista bili povezani z zmanjšanjem učinkovitosti, spremembo farmakodinamike ali pojavnostjo neželenih učinkov, vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo.

Pojavnost protiteles je zelo odvisna od občutljivosti in specifičnosti testa. Poleg tega na ugotovljeno pojavnost pozitivnosti testa za protitelesa (vključno z zaviralnimi protitelesi) lahko vpliva več dejavnikov, vključno z metodologijo testa, postopki ravnanja z vzorci, časom odvzema vzorca, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zaradi tega je primerjava pojavnosti protiteles proti zdravilu LEMTRADA s pojavnostjo protiteles proti drugim zdravilom lahko zavajajoča.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z alemtuzumabom za otroke od rojstva do manj kot 10 let starosti pri zdravljenju multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom LEMTRADA za eno ali več podskupin pediatrične populacije z RRMS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika zdravila LEMTRADA je bila ocenjena pri skupno 216 bolnikih z RRMS, ki so prejeli intravenske infuzije bodisi 12 mg/dan bodisi 24 mg/dan 5 zaporednih dni, 12 mesecev po prvem ciklu zdravljenja pa še 3 zaporedne dni. Med zdravljenjem so se serumske koncentracije povečevale po vsakem zaporednem odmerku. Najvišje koncentracije so bile ugotovljene po zadnjem infundiranju zdravila v posameznem ciklu. Dajanje odmerka 12 mg/dan je privedlo do povprečne C_{max} 3014 ng/ml 5. dan prvega cikla zdravljenja in 2276 ng/ml 3. dan drugega cikla zdravljenja. Alfa razpolovna doba se je približala 4-5 dnevom in je bila primerljiva med cikli zdravljenja. Nizke ali nezaznavne koncentracije v serumu so bile dosežene približno 30 dni po vsakem ciklu zdravljenja.

Alemtuzumab je beljakovina, za katero je pričakovana presnovna pot razgradnja v majhne peptide in posamezne aminokisliline zaradi splošno porazdeljenih proteolitičnih encimov. Klasičnih študij biotransformacije niso izvedli.

Na podlagi razpoložljivih podatkov ne moremo sklepati na vpliv rase in spola na farmakokinetiko zdravila LEMTRADA. Farmakokinetika zdravila LEMTRADA ni bila preizkušena na bolnikih, starih 55 let in več.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Študij za oceno kancerogene ali mutagenega potenciala alemtuzumaba niso opravili.

Plodnost in razmnoževanje

Intravensko prejetje alemtuzumaba v odmerkih do 10 mg/kg/dan, ki so bili uporabljeni 5 zaporednih dni (vrednost AUC je bila 7,1-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem dnevnem odmerku), ni imelo vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja pri samcih transgenih miših huCD52. Število normalnih semenčic se je pomembno zmanjšalo (<10 %) v primerjavi s kontrolnimi živalmi, odstotek nenormalnih semenčic (z odstranjenimi glavicami ali brez njih) pa je bil pomembno povečan (do 3 %). Vendar te spremembe niso vplivale na plodnost, zato se štejejo za neškodljive.

Pri samicah miši, ki so intravensko prejemale alemtuzumab v odmerkih do 10 mg/kg/dan (vrednost AUC je bila 4,7-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem dnevnem odmerku) 5 zaporednih dni pred skupno naselitvijo s samci divjega tipa, je bilo povprečno število rumenih telesc in implantacijskih mest na žival pomembno manjše kot pri živalih, ki so prejemale vehikel. Pri brejih miših, ki so prejemale odmerke 10 mg/kg/dan, so opazili manjšo pridobivanje gestacijske teže v primerjavi z živalmi, ki so prejemale vehikel.

Študija reproduktivne toksičnosti pri brejih miših, ki so bile izpostavljene intravenskim odmerkom alemtuzumaba do 10 mg/kg/dan (vrednost AUC je bila 2,4-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku 12 mg/kg) 5 zaporednih dni med brejostjo, je pokazala pomembno povečanje števila samic z mrtvimi ali resorbiranimi vsemi konceptusi ter sočasno zmanjšanje števila samic z živimi plodovi. Pri odmerkih do 10 mg/kg/dan niso opazili malformacij ali sprememb zunanosti, mehkih tkiv ali skeleta.

Pri miših sta bila ugotovljena prehajanje skozi posteljico in možna farmakološka dejavnost alemtuzumaba med brejostjo in po kotitvi. V študijah na miših so ugotovili spremenjeno število limfocitov pri mladičih, izpostavljenih alemtuzumabu med brejostjo v odmerku 3 mg/kg/dan 5 zaporednih dni (vrednost AUC je bila 0,6-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku 12 mg/dan). Pri odmerkih alemtuzumaba do 10 mg/kg/dan ni bilo vpliva na kognitivni, telesni in spolni razvoj mladičev, ki so bili alemtuzumabu izpostavljeni med laktacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev fosfat dihidrat (E339)
dinatrijev edetat dihidrat
kalijev klorid (E508)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
polisorbat 80 (E 433)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so

omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Koncentrat

3 leta

Redčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 8 ur pri 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo nemudoma uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje hrambe med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Do uporabe ne sme preteči več kot 8 ur, če je zdravilo hranjeno pri 2°C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Koncentrat

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo LEMTRADA je dobavljeno v brezbarvni, 2 ml stekleni viali z zamaškom iz butilne gume in aluminijevo zaporko s plastičnim poteznim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: škatla z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebino viala morate pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev ali da ni spremenila barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve koncentrata zdravila ne uporabite.

Viale pred uporabo ne pretresite.

Za intravensko uporabo, iz viala z aseptično tehniko povlecite 1,2 ml zdravila LEMTRADA v brizgo. Vbrizgajte v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopine glukoze (5 %) za infundiranje. Zdravila ne smete redčiti z drugimi topili. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša.

Zdravilo LEMTRADA ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato je potrebna previdnost, da se zagotovi sterilnost pripravljene raztopine. Priporočljivo je, da se razredčeno zdravilo uporabi nemudoma. Vsaka viala je namenjena samo enkratni uporabi.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/869/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. September 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Velika Britanija
Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi

in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se pred začetkom trženja s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovori o izobraževalnem programu za zdravstvene delavce in bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da imajo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo LEMTRADA, po dogovoru z nacionalnimi pristojnimi organi v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo LEMTRADA, pred in po začetku trženja dostop do posodobljenega izobraževalnega paketa za zdravnike, ki vsebuje naslednje elemente:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo
- Vodnik za bolnike
- Opozorilno kartico bolnika

Vodnik za zdravstvene delavce vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opis tveganj, povezanih z uporabo zdravila LEMTRADA, in sicer:
 - imunska trombocitopenična purpura (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo ;
 - bolezni ščitnice;
2. priporočila o zmanjševanju teh tveganj z ustreznim svetovanjem, spremljanjem in obravnavo bolnika;
3. poglavje „Pogosta vprašanja“.

Kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. seznam preiskav, ki jih je treba opraviti za izhodiščne presejalne preglede bolnika;
2. cepljenje, ki ga je treba zaključiti 6 tednov pred zdravljenjem;
3. pregledi glede premedikacije, splošnega zdravja ter nosečnosti in kontracepcije tik pred zdravljenjem;
4. spremljanje med zdravljenjem in 4 leta po zadnjem zdravljenju;
5. posebna navedba o tem, da je bil bolnik obveščen o tveganjih resnih avtoimunskih boleznih, okužb in malignih boleznih in ukrepih za njihovo omejevanje ter da jih razume.

Vodnik za bolnike vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opis tveganj, povezanih z uporabo zdravila LEMTRADA, in sicer:
 - imunska trombocitopenična purpura (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo;
 - bolezni ščitnice;

- resne okužbe;
2. opis znakov in simptomov tveganj avtoimunskih bolezni;
 3. opis najustrežnejših ukrepov, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj (npr. kako kontaktirati svoje zdravnike);
 4. priporočila za načrtovanje spremljanja.

Opozorilna kartica bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

1. opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, tudi v nujnih primerih, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom LEMTRADA;
2. zdravljenje z zdravilom LEMTRADA lahko poveča tveganje za:
 - imunsko trombocitopenično purpuro (ITP);
 - nefropatije, vključno z anti-GBM boleznijo;
 - bolezni ščitnice;
 - resne okužbe.
3. kontaktni podatki zdravnika, ki predpisuje zdravilo LEMTRADA.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA/PAKIRANJE Z 1 VIALO

1. IME ZDRAVILA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
alemtuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

12 mg/1,2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

Uporabite v 8 urah po redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte ali stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/869/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

LEMTRADA 12 mg sterilni koncentrat
alemtuzumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

LEMTRADA 12 mg koncentrat za raztopino za infundiranje alemtuzumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo LEMTRADA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA
3. Kako se daje zdravilo LEMTRADA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila LEMTRADA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo LEMTRADA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo LEMTRADA vsebuje zdravilno učinkovino alemtuzumab, ki se uporablja za zdravljenje oblike multiple skleroze (MS) pri odraslih bolnikih, ki ji pravimo recidivno-remitentna multipla skleroza (RRMS). Zdravilo LEMTRADA ne ozdravi MS, vendar lahko zmanjša število recidivov MS. Pripomore tudi k upočasnitvi ali izginotju določenih znakov in simptomov MS. V kliničnih študijah so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom LEMTRADA, manj recidivov in manjšo verjetnost poslabšanja njihove prizadetosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z beta-interferonom, injiciranim večkrat na teden.

Kaj je multipla skleroza?

MS je avtoimunska bolezen, ki prizadane osrednji živčni sistem (možgane in hrbtenjačo). Pri MS vaš imunski sistem zmotno napada zaščitno ovojnico (mielin) okoli živčnih vlaken in povzroči vnetje. Pojav, ko vnetje povzroči simptome, običajno imenujemo „napad“ ali „recidiv“. Pri bolnikih z RRMS recidivom sledijo obdobja okrevanja.

Simptomi, ki se pojavijo, so odvisni od dela osrednjega živčnega sistema, ki je prizadet. Poškodbe živcev zaradi vnetja so lahko odpravljive, vendar se z napredovanjem boleznih poškodbe lahko kopičijo in postanejo trajne.

Kako zdravilo LEMTRADA deluje

Zdravilo LEMTRADA uravnava vaš imunski sistem in omejuje napade na živčni sistem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA

Ne uporabljajte zdravila LEMTRADA, če ste:

- alergični na alemtuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- okuženi z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila LEMTRADA se posvetujte s svojim zdravnikom. Po postopku zdravljenja z zdravilom LEMTRADA je pri vas lahko povečano tveganje za pojav drugih avtoimunskih bolezni ali resnih okužb. Pomembno je, da razumete ta tveganja in načine spremljanja njihove prisotnosti. Prejeli boste bolnikovo kartico in vodnik za bolnike z dodatnimi informacijami. Pomembno je, da med zdravljenjem in še štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA pri sebi hranite opozorilno kartico bolnika, ker se lahko neželeni učinki pojavijo več let po zdravljenju. Če se boste zdravili, tudi če ne zaradi MS, zdravniku pokažite opozorilno kartico bolnika.

Preden se začnete zdraviti z zdravilom LEMTRADA, bodo pri vas opravili krvne preiskave. Te preiskave bodo pokazale, ali smete jemati zdravilo LEMTRADA. Vaš zdravnik se bo želel tudi prepričati, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA nimate določenih bolezni ali motenj.

• Avtoimunske bolezni

Zdravljenje z zdravilom LEMTRADA lahko poveča vaše tveganje za avtoimunske bolezni. To so bolezni, pri katerih imunski sistem zmotno napade vaše telo. V nadaljevanju sledijo informacije o določenih boleznih, ki so jih ugotovili pri bolnikih z MS, ki so bili zdravljeni z zdravilom LEMTRADA.

Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več let po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Zato so potrebne preiskave krvi in urina še štiri leta po zadnji infuziji. Preiskave so potrebne tudi, če se počutite dobro in so simptomi MS obvladani. Poleg tega morate biti na nekatere znake in simptome pozorni sami. Podrobnosti o znakih in simptomih, preiskavah in vaših ukrepih najdete v poglavju 4 – *avtoimunske bolezni*.

Več koristnih informacij o teh avtoimunskih boleznih (in preiskavah zanje) najdete v **vodniku za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA**.

○ **Imunska trombocitopenična purpura (ITP)**

Občasno se je pri bolnikih pojavila **motnja krvavitve**, ki jo je povzročilo nizko število krvnih ploščic in jo imenujemo imunska trombocitopenična purpura (ITP). To bolezen je treba prepoznati in zdraviti čim prej, saj so lahko njeni učinki **resni ali celo smrtno nevarni**. Znaki in simptomi ITP so opisani v poglavju 4.

○ **Bolezen ledvic (kot je bolezen zaradi prisotnih protiteles proti glomerulni bazalni membrani – »anti-GBM bolezen«)**

V redkih primerih so se pri bolnikih pojavile z avtoimunostjo povezane **ledvične težave**, kot je anti-GBM bolezen. Znaki in simptomi bolezni ledvic so opisani v poglavju 4. Če ni zdravljenja, lahko povzroči ledvično odpoved z dializo ali presaditvijo in lahko vodi v smrt.

○ **Bolezni ščitnice**

Zelo pogosto se je pri bolnikih pojavila avtoimunska bolezen **ščitnice**, ki vpliva na sposobnost nastajanja ali uravnavanja hormonov, ki so pomembni za presnovo.

Zdravilo LEMTRADA lahko povzroči različne vrste bolezni ščitnice, vključno s:

- **čezmerno aktivno ščitnico** (hipertiroidizem), ko v ščitnici nastaja preveč hormona
- **premalo aktivno ščitnico** (hipotiroidizem), ko v ščitnici nastaja premalo hormona.

Znaki in simptomi bolezni ščitnice so opisani v poglavju 4.

Če se pri vas pojavi bolezen ščitnice, je v večini primerov potrebno zdravljenje z zdravili za obvladovanje bolezni ščitnice do konca življenja, v nekaterih primerih pa je treba ščitnico odstraniti.

Zelo pomembno je, da se bolezen ščitnice pravilno zdravi, zlasti če zanosite po uporabi zdravila LEMTRADA. Nezdravljena bolezen ščitnice lahko škoduje nerojenemu otroku ali otroku po rojstvu.

○ **Druge avtoimunske bolezni**

V redkih primerih so se pri bolnikih pojavile avtoimunske bolezni, ki prizadanejo **rdeče in bele krvničke**. Te je možno določiti s pomočjo krvnih preiskav, ki jih boste redno opravljali po

zdravljenju z zdravilom LEMTRADA. Zdravnik vam bo povedal, če se bo pri vas pojavila katera od teh bolezni, in vam svetoval glede ustreznih postopkov za zdravljenje.

- **Z infuzijo povezane reakcije**

Pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, se neželeni učinki pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji. Vaš zdravnik bo poskušal zmanjšati z infuzijo povezane reakcije tako, da vam bo dal drugo zdravilo ali zdravila (glejte poglavje 4 – *Z infuzijo povezane reakcije*).

- **Okužbe**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, je večje tveganje za **resne okužbe** (glejte poglavje 4 – *Okužbe*). Na splošno se lahko okužbe zdravijo s standardnimi zdravili.

Da se zmanjša verjetnost okužbe, bo vaš zdravnik preveril, ali morda katero drugo zdravilo, ki ga jemljete, vpliva na vaš imunski sistem. Zato **je pomembno, da zdravniku navedete vsa zdravila, ki jih jemljete**.

Če imate okužbo pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA, **se bo vaš zdravnik morda odločil za odložitev zdravljenja, dokler okužba ni obvladana ali pozdravljena**.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, imajo večje tveganje za razvoj herpesne okužbe (npr. **herpes na ustnicah**). Na splošno velja, da je pri bolnikih, ki so imeli herpesno okužbo, tveganje za razvoj ponovne okužbe večje. Obstaja tudi možnost, da se herpesna okužba pojavi prvič. Priporočljivo je, da vam zdravnik za zmanjševanje možnosti za razvoj herpesne okužbe predpiše zdravilo, ki ga morate jemati tiste dni, ko se zdravite z zdravilom LEMTRADA, in še en mesec po zdravljenju.

Možne so tudi okužbe, ki privedejo do **nenormalnosti materničnega vratu**. Zato je priporočljivo, da vse ženske opravljajo letne presejalne preglede, kot je bris materničnega vratu. Zdravnik vam bo pojasnil, katere preiskave je treba opraviti pri vas.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom LEMTRADA, imajo večje tveganje za razvoj listerioze/listerijskega meningitisa (bakterijska okužba, do katere pride z uživanjem okužene hrane). Da zmanjšate to tveganje, se vsaj mesec dni po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA izogibajte uživanju nekuhanega ali premalo kuhanega mesa, mehkim sirom in izdelkom iz nepasteriziranega mleka.

Če živite v področju, kjer je pogosta **tuberkuloza**, je pri vas lahko prisotno večje tveganje za tuberkulozo. Vaš zdravnik bo uredil presejalno preiskavo za tuberkulozo.

Če ste nosilec **virusa hepatitisa B ali C** (ki prizadeneta jetra), je potrebna dodatna previdnost pred zdravljenjem z zdravilom LEMTRADA, saj ni znano, ali lahko zdravljenje privede do aktivacije okužbe z virusom hepatitisa, ki bi posledično poškodovala jetra.

- **Predhodno postavljena diagnoza raka**

Če ste bili v preteklosti diagnosticirani z rakom, o tem obvestite svojega zdravnika.

- **Cepiva**

Ni znano, ali zdravilo LEMTRADA vpliva na vaš odziv na cepivo. Če niste prejeli vseh obveznih cepiv, bo vaš zdravnik presodil, ali se morate pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA cepiti. Predvsem se bo osredotočil na cepljenje proti noricam (vodenim kozam), če jih še niste imeli. Vsa cepiva boste morali prejeti vsaj šest tednov pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Če ste pred kratkim prejeli zdravilo LEMTRADA, **NE SMETE** prejeti določenih vrst cepiv (**živa virusna cepiva**).

Otroci in mladostniki

Zdravilo LEMTRADA ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ni bilo preučeno pri bolnikih z MS, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo LEMTRADA

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa nameravate začeti jemati katero koli zdravilo (vključno s cepivi ali zdravili rastlinskega izvora).

Poleg zdravila LEMTRADA lahko tudi druga zdravila (za zdravljenje MS ali drugih bolezni) vplivajo na vaš imunski sistem in posledično vašo sposobnost obrambe pred okužbami. Če jemljete kakšno takšno zdravilo, vam bo zdravnik morda naročil prekinitev jemanja tega zdravila pred začetkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med vsakim postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in še štiri mesece po vsakem postopku zdravljenja.

Če zanosite po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA in se med nosečnostjo pojavi bolezen ščitnice, je potrebna posebna previdnost. Bolezni ščitnice so lahko škodljive za otroka (glejte poglavje 2 *Opozorila in previdnostni ukrepi – avtoimunske bolezni*).

Dojenje

Ni znano, ali se lahko zdravilo LEMTRADA z materinim mlekom prenese v dojenčka, vendar je to možno. Priporočljivo je, da med nobenim postopkom zdravljenja z zdravilom LEMTRADA in še štiri mesece po vsakem postopku zdravljenja ne dojite. Vendar ima materino mleko lahko koristne učinke (ki lahko zaščitijo otroka pred okužbami), zato se posvetujte z zdravnikom, če nameravate svojega otroka dojiti. Zdravnik vam bo svetoval o najboljši izbiri za vas in vašega otroka.

Plodnost

Zdravilo LEMTRADA imate lahko v svojem telesu med postopkom zdravljenja in še štiri mesece po njem. Ni znano, ali ima zdravilo LEMTRADA v tem obdobju učinek na plodnost. Posvetujte se z zdravnikom, če načrtujete zanositev.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri veliko bolnikih se med zdravljenjem ali v 24 urah po infuziji zdravila LEMTRADA pojavijo neželeni učinki. Zaradi nekaterih, na primer omotice, lahko upravljanje vozil in strojev postane nevarno. Če zdravilo na vas deluje na tak način, prekinite te dejavnosti, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo LEMTRADA vsebuje kalij in natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol **kalija** (39 mg) na infuzijo, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol **natrija** (23 mg) na infuzijo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako se daje zdravilo LEMTRADA

Zdravnik vam bo pojasnil, kako se daje zdravilo LEMTRADA. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Pri prvem postopku zdravljenja boste pet dni prejeli po eno infuzijo na dan (1. postopek).

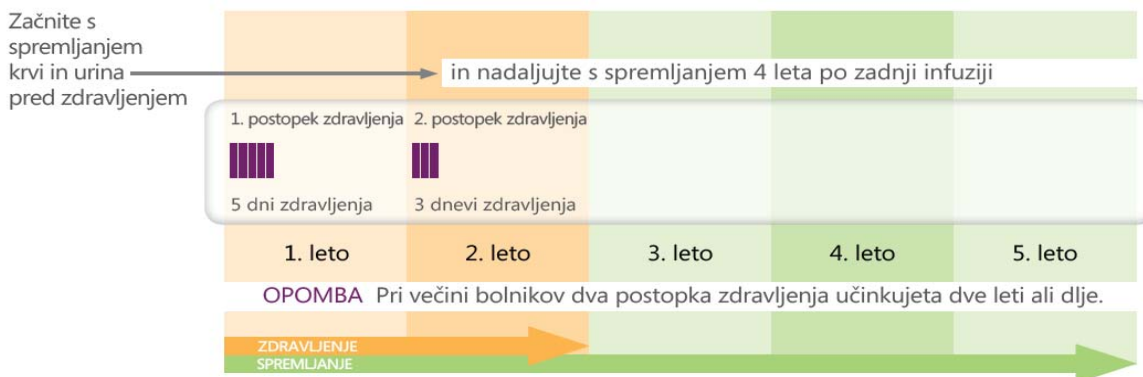
Po enem letu boste tri dni prejeli po eno infuzijo na dan (2. postopek).

Med obema postopkoma se ne boste zdravili z zdravilom LEMTRADA.

Največji dnevni odmerek je ena infuzija.

Zdravilo LEMTRADA se daje kot infuzija v veno. Ena infuzija traja približno štiri ure. Pri večini bolnikov dva postopka zdravljenja zmanjšata aktivnost MS za dve leti. Spremljanje neželenih učinkov in redne preiskave je treba nadaljevati še štiri leta po zadnji infuziji.

Za boljše razumevanje trajanja učinkov zdravljenja in dolžine zahtevanega sledenja glejte spodnjo shemo.



Sledenje po zdravljenju z zdravilom LEMTRADA

Ko prejmete zdravilo LEMTRADA, boste morali opraviti običajne preiskave, da se zagotovita hitra diagnostika in zdravljenje možnih neželenih učinkov. Te preiskave boste opravljale še štiri leta po vaši zadnji infuziji. Opisane so v poglavju 4 – *Najpomembnejši neželeni učinki*.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila LEMTRADA, kot bi smeli

Pri bolnikih, ki so nenamerno prejeli preveč zdravila LEMTRADA v eni infuziji, so se pojavile resne reakcije, kot so glavobol, izpuščaj, nizek krvni tlak ali pospešeno bitje srca. Odmerki, ki so večji od priporočenih, lahko privedejo do resnejših ali dalj časa trajajočih z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4) ali močnejšega učinka na imunski sistem. Zdravljenje obsega prekinitve uporabe zdravila LEMTRADA in zdravljenje simptomov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo LEMTRADA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpomembnejši resni neželeni učinki so avtoimunske bolezni, ki so opisane v poglavju 2 in obsegajo:

- **ITP (motnja strjevanja krvi)** (občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): lahko se pokaže kot majhne razpršene rdeče, rožnate ali vijolične pike na koži; nagnjenost k pojavljanju podplutb; krvavitev iz ureznine, ki jo je težje ustaviti; menstrualna krvavitev, ki je močnejša, daljša ali pogostejša kot običajno; krvavitev med menstruacijami; krvavitev iz dlesni ali nosu, ki se še ni pojavila ali traja dlje kot običajno; ali izkašljevanje krvi.
- **bolezni ledvic** (redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): lahko se pokažejo kot kri v urinu (urin je rdeče barve ali barve čaja) ali kot otekanje nog ali stopal. Lahko pride tudi do poškodbe pljuč, kar se kaže kot izkašljevanje krvi.

Če opazite katerega od teh znakov ali simptomov krvavitve ali bolezni ledvic, nemudoma pokličite svojega zdravnika in mu navedite simptome. Če ne morete govoriti s svojim zdravnikom, morate poiskati nujno zdravniško oskrbo.

- **bolezni ščitnice** (zelo pogosti – pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): lahko se pokažejo kot čezmerno potenje; nepojasnjena izguba ali pridobivanje telesne mase; otekanje oči; živčnost; hitro bitje srca; mrazenje; stopnjevanje utrujenosti; ali nov pojav zapeke.
- **bolezni rdečih in belih krvničk** (redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), ki se določijo na podlagi krvnih preiskav.

Vsi ti resni neželeni učinki lahko nastopijo več let po prejemu zdravila LEMTRADA. **Če opazite katerega od teh znakov ali simptomov, nemudoma pokličite svojega zdravnika in jih navedite.** Redno boste opravljali preiskave krvi in urina, da se zagotovi **hitro zdravljenje**, če se pri vas pojavi katera od omenjenih bolezni.

Povzetek preiskav, ki jih boste potrebovali zaradi avtoimunskih bolezni:

Preiskava	Kdaj?	Kako dolgo?
krvna preiskava (za določitev vseh pomembnih resnih neželenih učinkov, ki so navedeni zgoraj)	pred začetkom zdravljenja in vsak mesec po zdravljenju	štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA
urinska preiskava (dodatna preiskava za določitev bolezni ledvic)	pred začetkom zdravljenja in vsak mesec po zdravljenju	štiri leta po zadnji infuziji zdravila LEMTRADA

Če boste po tem času imeli simptome ITP, bolezni ledvic ali ščitnice, bo zdravnik opravil dodatne preiskave. Kot je določeno v vašem vodniku za bolnike, bodite tudi po štirih letih še naprej pozorni na znake in simptome stranskih učinkov ter še naprej s seboj nosite opozorilno kartico bolnika.

Pomemben neželeni učinek je tudi **povečano tveganje okužb** (podatki o pogostosti okužb pri bolnikih so v nadaljevanju). V večini primerov so okužbe blage, vendar se lahko pojavijo tudi **resne okužbe**.

Če opazite katerega od navedenih znakov okužbe, **se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.**

- zvišana telesna temperatura in/ali mrzlica
- otekle bezgavke

Zaradi zmanjšanja tveganja nekaterih okužb bo vaš zdravnik presodil, ali morate prejeti cepivo proti noricam in/ali druga cepiva, za katera bo menil, da so pomembna za vas (glejte poglavje 2: *Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA – cepiva*). Zdravnik vam lahko predpiše tudi zdravilo za herpes na ustnicah (glejte poglavje 2: *Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA – okužbe*).

Najpogostejši neželeni učinki so **z infuzijo povezane reakcije** (njihova pogostnost je navedena v nadaljevanju), ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji. V večini primerov so reakcije blage, vendar se lahko pojavijo tudi resne reakcije. Občasno se lahko pojavijo alergijske reakcije.

Vaš zdravnik bo poskušal zmanjšati z infuzijo povezane reakcije tako, da vam bo dal zdravilo (kortikosteroide) pred vsako od prvih treh infuzij v postopku zdravljenja z zdravilom LEMTRADA. Za omejevanje teh reakcij se lahko pred infuzijo ali ob pojavu simptomov dajejo tudi druga zdravila. Poleg tega vas bodo spremljali med infuzijo in še dve uri po njej. V primeru resnih reakcij vam lahko infuzijo upočasnijo ali celo prekinejo.

Za več informacij o teh dogodkih glejte **vodnik za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA**.

Pojavijo se lahko naslednji **neželeni učinki**:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- **Z infuzijo povezane reakcije**, ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji: glavobol, izpuščaj, zvišana telesna temperatura, slabost, koprivnica, srbenje, pordelost obraza in vratu, utrujenost
- **Okužbe**: okužbe dihal, kot je prehlad ali okužba sinusov, cistitis
- Znižanje števila belih krvničk (limfocitov)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **Z infuzijo povezane reakcije**, ki se lahko pojavijo v času infuzije ali v 24 urah po infuziji: spremembe v bitju srca, slaba prebava, mraženje, nelagodni občutek v prsnem košu, bolečine, omotica, spremenjeno okušanje, nespečnost, oteženo dihanje ali zasoplost, izpuščaji po celotnem telesu, nizek krvni tlak
- **Okužbe**: kašelj, okužba ušesa, gripi podobna bolezen, bronhitis, pljučnica, kandidoza v ustih ali nožnici, pasovec, norice, herpes na ustnicah, otekle ali povečane bezgavke
- bolečina na mestu infundiranja, bolečina v hrbtu, vratu ali v rokah ali nogah, mišične bolečine, mišični krči, bolečine v sklepih, bolečine v ustih ali žrelu
- vnetje ust/dlesni/jezika
- splošno nelagodje, šibkost, bruhanje, driska, trebušne bolečine, gastroenteritis
- zgaga
- nenormalni rezultati preiskav: kri ali beljakovine v urinu, upočasnjeno bitje srca, nepravilno ali nenormalno bitje srca, visok krvni tlak
- recidiv MS
- tresavica, izguba čutov, pekoč občutek ali ščemenje
- čezmerno ali premalo delujoča ščitnica ali golšavost (otekanje ščitnice v vratu)
- otekanje rok in/ali nog
- težave z vidom
- občutek tesnobe
- nenormalno močna, dolga ali neredna menstrualna krvavitev
- akne, pordelost kože, čezmerno potenje
- krvavitve iz nosu, podplutbe
- izguba las

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- **Okužbe**: genitalni herpes, okužba oči, okužba zoba
- težave s strjevanjem krvi, anemija
- glivična okužba stopala
- nenormalen rezultat brisa nožnice
- depresija
- povečana občutljivost
- oteženo požiranje
- kolcanje
- zmanjšana telesna masa
- zapeka
- krvavitev iz dlesni
- nenormalni rezultati preiskav jeter
- mehurji

Opozorilno kartico bolnika in to navodilo za uporabo pokažite vsem zdravnikom, ki vas zdravijo, ne le svojemu nevrologu.

Te informacije so tudi v opozorilni kartici bolnika in vodniku za bolnike, ki ste ju prejeli od zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila LEMTRADA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporočljivo je, da se zdravilo uporabi nemudoma po redčenju zaradi možnosti mikrobnega onesnaženja. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje hrambe pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar hramba ne sme trajati več kot 8 ur pri 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Zdravila ne uporabljajte, če v tekočini opazite delce in/ali je tekočina v viali razbarvana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo LEMTRADA

Zdravilna učinkovina je alemtuzumab.

Ena viala vsebuje 12 mg alemtuzumaba v 1,2 ml.

Druge sestavine zdravila so:

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

Izgled zdravila LEMTRADA in vsebina pakiranja

Zdravilo LEMTRADA je bister, brezbarven do rahlo rumen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat) v stekleni viali z zamaškom.

V vsaki škatli je ena viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

V pomoč pri izobraževanju bolnikov o možnih neželenih učinkih in ukrepih v primeru pojava določenih neželenih učinkov je na voljo naslednje gradivo za zmanjšanje tveganja:

- 1 Opozorilna kartica bolnika: ki jo bolnik pokaže drugim zdravstvenim delavcem, da jih opozori, da se zdravi z zdravilom LEMTRADA
- 2 Vodnik za bolnike: z dodatnimi informacijami o avtoimunskih reakcijah in okužbah ter drugimi informacijami.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Informacije o zmanjšanju tveganja – avtoimunske bolezni

- Izjemno pomembno je, da bolnik razume obveznost glede rednih preiskav (še štiri leta po zadnji infuziji), čeprav je asimptomatičen in je MS dobro obvladana.
- Redno spremljanje načrtujte in uredite skupaj z bolnikom.
- Če bolnik ne sodeluje, mu je morda treba dodatno svetovati glede tveganja zaradi izpuščenih preiskav.
- Rezultate preiskav morate spremljati in biti pozorni na simptome neželenih učinkov.
- Opozorilno kartico bolnika in vodnik za bolnike, ki jemljejo zdravilo LEMTRADA, preglejte skupaj z bolnikom. Bolnika opomnite, naj bo pozoren na simptome, povezane z avtoimunskimi boleznimi, ter naj poišče zdravniško pomoč, če je negotov.

Na voljo so tudi izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce:

- vodnik o zdravilu LEMTRADA za zdravstvene delavce,
- modul usposabljanja za zdravilo LEMTRADA,
- kontrolni seznam za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo LEMTRADA.

Za več informacij preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (na voljo na zgoraj omenjeni spletni strani agencije EMA).

Informacije o pripravah za dajanje zdravila LEMTRADA in spremljanju bolnika

- Bolnike je treba premedicirati s kortikosteroidi tik pred infuzijo zdravila LEMTRADA prve tri dni vsakega postopka zdravljenja. Poleg tega pride v poštev tudi premedikacija z antihistaminiki in/ali antipiretiki pred dajanjem zdravila LEMTRADA.
- Med zdravljenjem in še en mesec po njem je treba vsem bolnikom dajati peroralna zdravila proti herpesu. V kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli 200 mg aciklovirja dvakrat na dan ali enakovredno zdravilo.
- Opravite vse preiskave in presejanja v izhodišču, kot so opisana v poglavju 4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Vsebino vial morate pred uporabo pregledati, da ne vsebuje delcev ali da ni spremenila barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve koncentrata zdravila ne uporabite. VIALE PRED UPORABO NE PRETRESITE.
- Z aseptičnimi tehnikami povlecite 1,2 ml zdravila LEMTRADA iz vial in ga vbrizgajte v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje ali raztopine glukoze (5 %) za infundiranje. Vrečko je treba previdno obračati, da se raztopina premeša. Potrebna je previdnost, da se zagotovi sterilnost pripravljene raztopine, saj ne vsebuje konzervansov.
- Infuzijska raztopina zdravila LEMTRADA se daje intravensko v obdobju približno štirih ur.
- Druga zdravila se ne smejo dodajati infuziji zdravila LEMTRADA ali sočasno infundirati po isti intravenski liniji.
- Priporočljivo je, da zdravilo uporabite nemudoma po redčenju zaradi možnosti mikrobne kontaminacije. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje hrambe pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar hramba ne sme trajati več kot 8 ur pri 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.
- Upoštevajte postopke pravilnega ravnanja in odstranjevanja. Razlito zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Po infundiranju zdravila je treba bolnika še dve uri opazovati zaradi z infuzijo povezanih reakcij. Po potrebi uvedite simptomatično zdravljenje – glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Bolnik naj opravlja preiskave za avtoimunske bolezni vsak mesec še štiri leta po zadnji infuziji. Za več informacij preberite vodnik o zdravilu LEMTRADA za zdravstvene delavce ali preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na zgoraj omenjeni spletni strani agencije EMA.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za alemtuzumab je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Listerioza/listerijski meningitis

Zdravila z modulacijskim učinkom na imunski sistem, kakršno je zdravilo Lemtrada, so lahko povezana z večjim tveganjem za oportunistične okužbe. Skupno je bilo zabeleženih 5 poročil o primerih, ki so vsa izvirala iz EU. Enemu bolniku z MS, ki je v kliničnem preskušanju CAMMS223 prejemal alemtuzumab, se je pojavil listerijski meningitis, v obdobju po prihodu zdravila na trg pa so bili spontano prijavljeni štiri primeri (šlo je ali za sistemska listeriozo ali za meningitis zaradi *Listeria monocytogenes*).

Bradikardija kot neželen učinek, povezan z infundiranjem

V kliničnih preskušanjih so zabeležili 71 primerov bradikardije (pri 55 bolnikih); dva od teh primerov so ocenili kot resna, preostali niso bili resni. V teh preskušanjih je bilo alemtuzumabu skupaj izpostavljenih 1.505 bolnikov. Poleg tega so v obdobju po prihodu alemtuzumaba na trg do 01. maja 2015 zabeležili 39 primerov bradikardije (8 teh primerov so ocenili kot resne, preostali niso bili resni). Vseh deset resnih primerov bradikardije se je pojavilo kot reakcija, povezana z infundiranjem.

Odbor PRAC zato glede na podatke v pregledanem PSUR meni, da so spremembe v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo alemtuzumab, utemeljene. Poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila in ustrezni deli navodila za uporabo so bili posodobljeni.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za alemtuzumab odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebuje alemtuzumab, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.