

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб (alemtuzumab) в 1,2 ml (10 mg/ml).

Алемтузумаб е моноклонално антитяло, което се произвежда в суспензионна култура от клетки на бозайници (Chinese Hamster Ovary, яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа калий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Бистър, прозрачен до бледожълт концентрат с pH 7,0 - 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

LEMTRADA е показан при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с LEMTRADA трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на невролог с опит в лечението на пациенти с множествена склероза (МС). Трябва да бъдат на разположение специалисти и оборудване, необходими за своевременната диагноза и лечение на най-честите нежелани лекарствени реакции, особено автоимунни състояния и инфекции.

Трябва да има на разположение средства за овладяване на свръхчувствителност и/или анафилактични реакции.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, трябва да получат Сигнална карта на пациента и Ръководство за пациента и да бъдат информирани относно рисковете, свързани с LEMTRADA (вж. също и листовката за пациента).

Дозировка

Препоръчителната доза алемтузумаб е 12 mg/ден, приложена чрез интравенозна инфузия в 2 начални курса на лечение, с до 2 допълнителни курса на лечение при необходимост.

Начално лечение в 2 курса:

- Първи курс на лечение: 12 mg/ден в 5 последователни дни (обща доза 60 mg)
- Втори курс на лечение: 12 mg/ден в 3 последователни дни (обща доза 36 mg), приложена 12 месеца след първия курс на лечение.

Могат да се обмислят до два допълнителни курса на лечение при необходимост (вж. точка 5.1):

- Трети или четвърти курс: 12 mg/ден в 3 последователни дни (обща доза 36 mg), приложена най-малко 12 месеца след предишния курс на лечение при пациенти с активност на заболяването МС, определена чрез клинични или образни признаци (вж. точка 5.1).

Пропуснати дози не трябва да се прилагат в един и същи ден с насрочената редовна доза.

Проследяване на пациентите

Терапията се препоръчва като начално лечение с 2 курса, с до 2 допълнителни курса на лечение при необходимост (вж. дозировка), с проследяване на безопасността на пациентите от започване на първия курс на лечение до 48 месеца след последната инфузия на втория курс на лечение. Ако се прилага допълнителен трети или четвърти курс, проследяването на безопасността се продължава до 48 месеца след последната инфузия (вж. точка 4.4).

Подготвително лечение

На пациентите трябва да бъде приложено подготвително лечение с кортикостероиди непосредствено преди прилагането на LEMTRADA всеки ден през първите 3 дни на всеки лечебен курс. При клиничните изпитвания на пациентите е била прилагана премедикация с 1 000 mg метилпреднизолон през първите 3 дни от всеки курс на лечение с LEMTRADA.

Може да се има предвид и предварително лечение с антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на LEMTRADA.

На всички пациенти трябва да се прилага перорална профилактика срещу херпесни инфекции, която започва от първия ден на всеки лечебен курс и продължава минимум 1 месец след лечението с LEMTRADA (вж. също и в раздел "Инфекции" в точка 4.4). В клиничните изпитвания на пациентите е бил прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или еквивалентно лечение.

Специални популации

Старческа възраст

В клиничните проучвания не са участвали пациенти на възраст над 61 години. Не е било определено дали те реагират различно от по-млади пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане

LEMTRADA не е изпитвана при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на LEMTRADA при деца с МС на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Няма съответна употреба на алемтузумаб при деца на възраст от раждането до под 10 годишна възраст за лечение на множествена склероза. Липсват данни.

Начин на приложение

LEMTRADA трябва да се разрежда преди инфузията. Разреденият разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия за период от около 4 часа.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в

точка 6.1.

Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

Пациенти с тежка активна инфекция до отшумяването ѝ.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

LEMTRADA не се препоръчва при пациенти с неактивно заболяване или стабилизирани с настоящата си терапия.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, трябва да получат Листовка за пациента, Сигнална карта на пациента и Ръководство за пациента. Преди лечението пациентите трябва да бъдат информирани относно рисковете и ползите, както и за необходимостта да се ангажират с проследяване от началото на лечението до 48 месеца след последната инфузия на втория курс на лечение с LEMTRADA. Ако се прилага допълнителен курс, проследяването на безопасността трябва да се продължи до 48 месеца след последната инфузия.

Автоимунитет

Лечението може да има за резултат образуването на автоантитела и повишен риск от автоимунно медираны състояния, включително имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП), тиреоидни нарушения или рядко - нефропатии (например, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана) и автоимунен хепатит (АИХ). Трябва да се подхожда внимателно при пациенти с предхождащи автоимунни състояния, различни от МС, въпреки че наличните данни показват, че не настъпва влошаване на предхождащите автоимунни състояния след лечение с LEMTRADA.

Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)

Сериозни случаи на ИТП са наблюдавани при 12 (1%) от пациентите, лекувани в условията на контролирани клинични изпитвания при МС (съответстващо на годишна честота 4,7 събития/1 000 пациентогодини). Допълнително са наблюдавани 12 сериозни събития на ИТП с медиана 6,1 години (максимум 12 години) на проследяване (кумулятивна годишна честота 2,8 събития/1 000 пациентогодини). Един пациент е развил ИТП, която е останала неразпозната преди да се въведат изискванията за ежемесечно проследяване на кръвта и е починал от вътремозъчен кръвоизлив. При 79, 5% от случаите, началото на ИТП обикновено настъпва в рамките на 4 години след първата експозиция. В някои случаи обаче, ИТП се развива години по-късно. Симптомите на ИТП може да включват (но не се ограничават до) лесна поява на кръвонасядания, петехии, спонтанни кожно-лигавични кръвотечения (напр. епистаксис, хемоптиза), по-обилни от нормалните или неправилни менструални кръвотечения. Хемоптиза също може да насочва за болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест) (вж. по-долу) и трябва да се направи съответна диференциална диагноза. Напомняйте на пациентите, че трябва да следят активно за симптоми, които могат да се развият, и да търсят незабавно лекарска помощ, ако имат някакви притеснения.

Преди започване на лечението трябва да бъде направена пълна кръвна картина с диференциално броене, които след това се повтарят през интервали от един месец до 48 месеца след последната инфузия. След този период изследванията трябва да се извършват въз основа на клинични данни, насочващи към ИТП. При съмнение за ИТП трябва незабавно да се изследва пълна кръвна картина.

Ако се потвърди начало на ИТП, трябва своевременно да се предприеме съответна медицинска интервенция, включително незабавно насочване към специалист. Данните от клиничните изпитвания при МС показват, че спазването на изискванията за проследяване на кръвта и обучението за признаците и симптомите на ИТП водят до ранно откриване и лечение на ИТП като повечето случаи отговарят на терапията от първа линия.

Потенциалният риск, свързан с повторно лечение с LEMTRADA, след появата на ИТП не е известен.

Нефропатии

Нефропатии, включително болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ), са наблюдавани при 6 (0,4%) от пациентите в клинични проучвания при МС, с медиана на проследяване 6,1 години (максимум 12 години) и обичайно са настъпвали в рамките на 39 месеца след последното приложение на LEMTRADA. В клиничните изпитвания е имало 2 случая на анти-ГБМ болест. И двата случая са били сериозни, открити са рано чрез клинично и лабораторно проследяване и са били с положителен изход след лечение.

Клиничните прояви на нефропатия може да включват повишаване на серумния креатинин, хематурия и/или протеинурия. Въпреки че не е наблюдаван в клиничните изпитвания, при анти-ГБМ болест може да настъпи алвеоларен кръвоизлив, проявяващ се с хемоптиза. Хемоптиза също може да насочва за ИТП (вж. по-горе) и трябва да се направи съответна диференциална диагноза. Необходимо е на пациентите да се напомня, че трябва да следят активно за симптоми, които биха могли да се развият и да търсят незабавно лекарска помощ, ако имат някакви притеснения. Анти-ГБМ болестта може да доведе до бъбречна недостатъчност, която изисква хемодиализа и/или трансплантация, ако не бъде лекувана своевременно, и която може да бъде животозастрашаваща, ако остане нелекувана.

Трябва да бъдат изследвани нивата на серумния креатинин преди започване на лечението и след това - на интервали от един месец, до 48 месеца след последната инфузия. Аанализ на урината с микроскопско изследване трябва да се прави преди започване на лечението и на месечни интервали след това до 48 месеца след последната инфузия. Установяването на клинично значими промени спрямо изходното ниво в серумния креатинин, необяснима хематурия и/или протеинурия, налага по-задълбочено изследване за нефропатии, включително и незабавно насочване към специалист. Ранното откриване и лечение на нефропатиите може да намали риска от лош изход от болестта. След този период от време изследване трябва да се прави въз основа на клинични данни, насочващи към нефропатия.

Потенциалният риск, свързан с повторното лечение с LEMTRADA след възникване на нефропатия, не е известен.

Тиреоидни нарушения

Тиреоидни ендокринни нарушения, включително автоимунни тиреоидни нарушения са наблюдавани при 36,8% от пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg в клинични изпитвания при МС с медиана на проследяване 6,1 години (максимум 12 години) от първата експозиция на LEMTRADA. Честотата на събития от страна на щитовидната жлеза, е била по-висока при пациенти с анамнеза за тиреоидни нарушения и в двете терапевтични групи - на LEMTRADA и на интерферон бета 1a (IFNB-1a). При пациенти с настоящо тиреоидно нарушение LEMTRADA трябва да се прилага само ако потенциалната полза оправдава потенциалните рискове. Наблюдаваните автоимунни тиреоидни нарушения са включвали хипертиреозидизъм или хипотироидизъм. Повечето събития са били леки до умерени по тежест. Сериозни ендокринни събития са настъпили при 4,4% от пациентите, като само Базедова болест (известна още като болест на Graves'), хипертиреозидизъм, хипотироидизъм, автоимунен тиреоидит и гуша са възникнали при повече от 1 пациент. Болшинството от събитията от страна на щитовидната жлеза, са били овладяни с конвенционална терапия, но при някои пациенти се е наложила хирургична интервенция. В условията на клинични изпитвания на пациентите, които са развили тиреоидни събития, е било разрешено да получат повторно лечение с LEMTRADA. Въпреки ограничения опит, пациентите, които са лекувани повторно, като цяло не са получили влошаване на тежестта на тиреоидното нарушение. Последващото лечение с LEMTRADA трябва да се обмисля индивидуално за всеки пациент, като се вземе предвид клиничното състояние на съответния пациент.

Функционални изследвания на щитовидната жлеза, като нива на тиреоид стимулиращ хормон, трябва да бъдат провеждани преди започване на лечението и на всеки 3 месеца след това до 48 месеца след последната инфузия. След този период изследване трябва да се извършва въз основа на клиничните данни, насочващи към нарушена тиреоидна функция.

Заболяването на щитовидната жлеза представлява специален риск за жени, които са бременни (вж. точка 4.6).

В клинични изпитвания, 74% от пациентите с положителни анти-тиреоид пероксидазни (анти-ТРО) антитела на изходно ниво, са развили свързано с щитовидната жлеза нежелано събитие, в сравнение с 38% от пациентите с отрицателен статус на изходно ниво. Мнозинството (приблизително 80%) от пациентите, които са имали прояви на тиреоидно събитие след лечението, са били отрицателни за анти-ТРО-антитела на изходно ниво. Следователно, независимо от статуса за анти-ТРО-антитела преди лечението, пациентите могат да развият нежелана реакция от страна на щитовидната жлеза, и трябва периодично да правят всички изследвания, както е описано по-горе.

Цитопении

Случаи, съмнителни за автоимунни цитопении, като неутропения, хемолитична анемия и панцитопения, са били съобщавани нечесто в клиничните изпитвания при МС. За проследяване за цитопении трябва да се използват резултатите от пълна кръвна картина (вж. по-горе при ИТР). Ако се потвърди цитопения, незабавно трябва да започне прилагането на съответна медицинска интервенция, включително насочване към специалист.

Автоимунен хепатит и чернодробно увреждане

Има съобщения за случаи на чернодробно увреждане, включително повишаване на серумните трансаминази и автоимунен хепатит (включително случаи с летален изход) при пациенти, лекувани с LEMTRADA. Чернодробната функция трябва да се оценява преди и по време на лечението. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от чернодробно увреждане и свързаните с него симптоми. В случай на поява на тези симптоми, лечението трябва да се възобновява само след внимателна преценка.

Реакции, свързани с инфузията (Infusion-associated Reactions, IARs)

В клинични изпитвания, реакциите, свързани с инфузията (IARs), са били дефинирани като всяко нежелано събитие, което настъпва по време на или до 24 часа след инфузията на LEMTRADA. Болшинството от тях може би се дължат на освобождаването на цитокини по време на инфузията. Повечето пациенти, лекувани с LEMTRADA в клинични изпитвания при МС, са получили леки до умерени IARs по време на и/или до 24 часа след прилагането на LEMTRADA 12 mg. Честотата на IARs е по-висока при 1-вия курс, отколкото при следващите курсове. По време на всички проследявания, включително на пациенти, които са получили допълнителни курсове на лечение, най-честите IARs включват главоболие, обрив, пирексия, гадене, уртикария, сърбеж, безсъние, втрисане, зачервяване на лицето, умора, диспнея, дисгеузия, дискомфорт в гръдния кош, генерализиран обрив, тахикардия, брадикардия, диспепсия, замайване и болка. Сериозни реакции са настъпили при 3% от пациентите и са включвали случаи на главоболие, пирексия, уртикария, тахикардия, предсърдно мъждене, гадене, дискомфорт в гръдния кош и хипотония. Клиничните прояви на анафилаксия могат да наподобяват клиничните прояви на реакциите, свързани с инфузията, но обикновено са по-тежки или потенциално животозастрашаващи. Реакции, които се отдават на анафилаксия, са съобщавани в редки случаи, за разлика от реакциите, свързани с инфузията.

Препоръчва се на пациентите да се приложи премедикация, за да се намалят ефектите на реакциите, свързани с инфузията (вж. точка 4.2).

Повечето пациенти в контролираните клинични изпитвания са получили антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на поне една инфузия с LEMTRADA. IARs могат да възникнат

при пациентите въпреки премедикацията. Препоръчва се наблюдение за реакции, свързани с инфузията, по време на и 2 часа след инфузията на LEMTRADA. При възникване на IAR трябва да се осигури подходящо симптоматично лечение според необходимостта. Ако инфузията не се понася добре, може да се удължи времетраенето на инфузията. При възникване на тежки реакции, свързани с инфузията, трябва да се има предвид незабавно прекратяване на интравенозната инфузия. В рамките на клиничните изпитвания анафилаксията или сериозни реакции, наложили прекратяване на лечението, са били много редки.

Лекарите трябва да са запознати с анамнезата за сърдечно заболяване на пациента, тъй като реакциите, свързани с инфузията, може да включват сърдечни симптоми, като например тахикардия.

Трябва да има на разположение средства за овладяване на анафилаксията или сериозните реакции.

Други сериозни реакции във времева връзка с инфузията LEMTRADA

По време на постмаркетинговата употреба са съобщени случаи на белодробен алвеоларен кръвоизлив, инфаркт на миокарда, инсулт (включително исхемичен и хеморагичен инсулт) и цервикцефална (напр. вертебрална, каротидна) артериална дисекция. Може да настъпят реакции след всяка от дозите по време на курса на лечение. В повечето случаи началото е в рамките на 1-3 дни след инфузията LEMTRADA. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите, и да бъдат посъветвани незабавно да потърсят спешна медицинска помощ, ако се появи някой от тези симптоми.

Жизнените показатели, включително измерване на кръвното налягане, трябва да се следят преди и периодически по време на инфузията LEMTRADA. Ако се наблюдават клинично значими промени в жизнените функции, трябва да се обмисли прекратяване на инфузията и допълнително наблюдение, включително ЕКГ.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ)

По време на постмаркетинговата употреба се съобщава за ХЛХ при пациенти, лекувани с LEMTRADA. ХЛХ е животозастрашаващ синдром на патологично имунно активиране, характеризиращо се с клинични признаци и симптоми на силно изразено системно възпаление. Тя е свързана с висока смъртност, ако не се разпознае рано и не се лекува. Има съобщения за поява на симптоми в рамките на няколко месеца до четири години след започване на лечението.

Пациентите, които развиват ранни прояви на патологична имунна активация, трябва да бъдат оценени незабавно и да се има предвид диагнозата ХЛХ.

Инфекции

Инфекции са възникнали при 71% от пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg, в сравнение с 53% от пациентите, лекувани с подкожен интерферон бета-1a [IFNB 1a](44mcg 3-пъти седмично), според данните от контролирани клинични изпитвания при МС с продължителност до 2 години и са били предимно леки до умерени по тежест. Инфекциите, които са настъпвали по-често при пациентите, лекувани с LEMTRADA, отколкото при пациентите с IFNB 1a, са включвали назофарингит, инфекции на пикочните пътища, инфекции на горните дихателни пътища, синусит, херпес в устната кухина, инфлуенца и бронхит. Сериозни инфекции са настъпили при 2,7% от пациентите, лекувани с LEMTRADA, в сравнение с 1% от пациентите, лекувани с IFNB-1a, в условията на контролираните клинични изпитвания при МС. Сериозните инфекции в групата на LEMTRADA са включвали: апендицит, гастроентерит, пневмония, херпес зостер и зъбни инфекции. Инфекциите най-общо са били с типичната си продължителност и са били излекувани след конвенционално лечение.

Кумулативната годишна честота на инфекции е 0,99 с медиана на проследяване 6,1 години (максимум 12 години) от първата експозиция на LEMTRADA, в сравнение с 1,27% при контролирани клинични изпитвания.

Сериозни инфекции с вируса на варицела-зостер, включително първична инфекция (варицела) и реактивация на варицела зостер, са настъпили по-често при пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg (0,4%), според данни от клиничните изпитвания, в сравнение с лекуваните с IFNB-1a (0%). Цервикални инфекции с човешки папиломен вирус (HPV), включително цервикална дисплазия и аногенитални брадавици, също са съобщавани при пациенти, лекувани с LEMTRADA 12 mg (2%). Препоръчва се завършване на ежегоден скрининг за HPV при пациентки от женски пол.

Инфекции, причинени от цитомегаловирус (CMV), включително случаи на реактивиране на CMV, са съобщени при пациенти, лекувани с LEMTRADA. Повечето случаи са настъпили в рамките на 2 месеца след прилагането на алемтузумаб. Преди започване на лечението трябва да се обмисли оценка на имунния серологичен статус в съответствие с местните насоки.

Туберкулоза се съобщава при пациенти, лекувани с LEMTRADA и с IFNB-1a, според данни от контролирани клинични изпитвания. Активна и латентна туберкулоза, включително няколко случая на дисеминирана туберкулоза, е съобщена при 0,3% от пациентите, лекувани LEMTRADA, по-често в ендемични райони. Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да бъдат оценени както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулозна инфекция съгласно местните препоръки.

Листериоза/листериозен менингит се съобщава при лекувани с LEMTRADA пациенти, обикновено в рамките на един месец от инфузия на LEMTRADA. За да се намали рискът от инфекция, пациентите, получаващи LEMTRADA, трябва да избягват прием на сурови или полусурови меса, меки сирена и непастеризирано мляко и млечни продукти до две седмици преди, по време на и в продължение на най-малко един месец след инфузията с LEMTRADA.

Повърхностни гъбични инфекции, особено кандидоза на устата и вагината, са били по-чести при пациентите, лекувани с LEMTRADA (12%), отколкото при пациентите, лекувани с IFNB-1a (3%), според данни от контролирани клинични изпитвания при MC.

Има съобщения за пневмонит при пациенти, които са получавали инфузии с LEMTRADA. Повечето случаи са настъпили през първия месец след лечението с LEMTRADA. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за симптоми на пневмонит, които могат да включват задых, кашлица, хрипове, болка в гърдите или стягане и хемоптиза.

Започването на лечението с LEMTRADA трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до отшумяването ѝ. Пациентите, получаващи LEMTRADA трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекар за симптоми на инфекция.

Профилактиката с перорален противохерпесен лекарствен продукт трябва да започне от първия ден на лечението с LEMTRADA и да продължи най-малко 1 месец след всеки курс на лечение. На пациентите в клиничните изпитвания е прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или еквивалентно лечение.

LEMTRADA не е прилагана за лечение на MC едновременно или след антинеопластични и имunosупресивни терапии. Както и при другите имуномодулаторни терапии, когато се обмисля прилагането на LEMTRADA, трябва да се има предвид потенциалният комбиниран ефект върху имунната система на пациента. Едновременното прилагане на LEMTRADA с някои от тези терапии би могло да повиши риска от имunosупресия.

Липсват данни относно връзката на LEMTRADA с реактивация на вируса на хепатит В (HBV) или вируса на хепатит С (HCV), тъй като пациентите с доказателства за активни или хронични инфекции са били изключвани от клиничните изпитвания. Трябва да се обмисли провеждането на скрининг при пациенти с висок риск от инфекция с HBV и/или HCV преди започване на LEMTRADA и трябва да се повишено внимание при предписването на LEMTRADA на пациенти, които са идентифицирани като носители на HBV и/или HCV, тъй като при тези пациенти може да

има риск от необратимо чернодробно увреждане, свързано с потенциално реактивиране на вируса в резултат от съществуващото им състояние.

Остър акалкулозен холецистит

LEMTRADA може да увеличи риска от поява на остър акалкулозен холецистит. В контролирани клинични проучвания, 0,2% от лекуваните с LEMTRADA пациенти с МС, развиват остър акалкулозен холецистит, в сравнение с 0% при пациентите, лекувани с INFB-1a. По време на постмаркетинговата употреба са съобщени допълнителни случаи на остър акалкулозен холецистит при лекувани с LEMTRADA пациенти. Времето до появата на симптомите варира от по-малко от 24 часа до 2 месеца след инфузията с LEMTRADA. Повечето пациенти са лекувани консервативно с антибиотици и са се възстановили без хирургична намеса, докато други са претърпели холецистектомия. Симптомите на остър акалкулозен холецистит включват коремна болка, чувствителност на корема, висока температура, гадене и повръщане. Остър акалкулозен холецистит е заболяване, което може да бъде свързано с висока честота на заболяемост и смъртност, ако не бъде диагностицирано рано и лекувано. Ако се подозира остър акалкулозен холецистит, трябва да се оцени и лекува незабавно.

Злокачествени заболявания

Както и при другите имуномодулиращи терапии, трябва да се подхожда внимателно при започване на терапията с LEMTRADA при пациенти с предшестващо и/или съпътстващо злокачествено заболяване. Понастоящем не е известно дали LEMTRADA допринася за повишаване на риска от развитие на злокачествени заболявания на щитовидната жлеза, тъй като е възможно тиреоидният автоимунитет сам по себе си да бъде рисков фактор за злокачествени заболявания на щитовидната жлеза.

Контрацепция

При мишки е наблюдавано преминаване на LEMTRADA през плацентата и потенциална фармакологична активност по време на бременността и след раждането. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение с LEMTRADA (вж. точка 4.6).

Ваксини

Препоръчва се пациентите да са завършили задължителните местни имунизации най-малко 6 месеца преди лечението с LEMTRADA. Не е проучвана възможността да се генерира имунен отговор към някоя ваксина след лечение с LEMTRADA.

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след курс на лечение с LEMTRADA не е изследвана в условията на контролирани клинични изпитвания при МС и те не трябва да се прилагат на пациенти с МС, на които неотдавна е приложен курс на лечение с LEMTRADA.

Изследване за антитела/ваксинация срещу вируса на Varicella zoster

Както и при останалите имунно-модулиращи лекарствени продукти, преди започване на курс на лечение с LEMTRADA пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу вируса на варицела-зостер (VZV), трябва да бъдат изследвани за антитела срещу VZV. Трябва да се обмисли ваксиниране срещу VZV на анти тяло-негативните пациенти преди започване на лечението с LEMTRADA. За да може да се прояви напълно ефектът на ваксинацията срещу VZV, лечението с LEMTRADA трябва да се отложи с 6 седмици след ваксинацията.

Препоръчителни лабораторни изследвания за проследяване на пациенти

Лабораторни изследвания трябва да се провеждат на периодични интервали до 48 месеца след последния курс на лечение с LEMTRADA, за да може да се проследят ранните признаци на автоимунна болест:

- Пълна кръвна картина с диференциално броене (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Нива на серумен креатинин (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Анализ на урина с микроскопия (преди започване на лечението и ежемесечно след това)
- Изследване за тиреоидна функция като нива на тиреостимулиращия хормон (преди започване на лечението и след това - на всеки 3 месеца)

След този период от време, всички клинични данни, които насочват към нефропатии или нарушение на тиреоидната функция изискват допълнително изследване.

Информация от употребата на алемтузумаб преди разрешаването за употреба на LEMTRADA извън спонсорираните проучвания

Следните нежелани реакции са били установени преди регистрацията на LEMTRADA, в периода на приложението на алемтузумаб за лечението на В-клетъчна хронична лимфоцитна левкемия (B-cell chronic lymphocytic leukaemia, B-CLL), както и за лечението на други заболявания, обикновено в по-високи и по-често прилагани дози (например 30 mg), отколкото тези, препоръчани за лечението на МС. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от популация с несигурна големина (численост), не винаги е възможно да се оцени надеждно честотата им или да се установи дали имат причинно-следствена връзка с експозицията на алемтузумаб.

Автоимунна болест

Автоимунните събития, съобщени при лекувани с алемтузумаб пациенти, включват неутропения, хемолитична анемия (в това число и един фатален случай), придобита хемофилия, анти-ГБМ-болест и тиреоидна болест. Сериозни и понякога фатални автоимунни феномени, включително автоимунна хемолитична анемия, автоимунна тромбоцитопения, апластична анемия, синдром на Guillain-Barré и хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, са съобщени при лекувани с алемтузумаб пациенти, които не страдат от МС. За положителен тест на Coombs е било съобщено при лекуван с алемтузумаб онкологично болен пациент. Фатално събитие, представляващо трансфузионно обусловена реакция на трансплантата срещу гостоприемника, е било съобщено при лекуван с алемтузумаб онкологично болен.

Реакции, свързани с инфузията

Сериозни и понякога фатални реакции, свързани с инфузията (IARs), включващи бронхоспазм, хипоксия, синкоп, белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром, респираторен арест, миокарден инфаркт, аритмии, остра сърдечна недостатъчност и спиране на сърдечната дейност са наблюдавани при нестрадащи от МС пациенти, лекувани с алемтузумаб в по-високи и по-често прилагани дози, отколкото дозите при МС. Съобщава се също за тежка анафилаксия и други реакции на свръхчувствителност, включително анафилактичен шок и ангиоедем.

Инфекции и инфестации

Сериозни и понякога фатални вирусни, бактериални, протозойни и гъбични инфекции, включително такива, дължащи се на реактивация на латентни инфекции, са били съобщени при нестрадащи от МС пациенти, лекувани с алемтузумаб в по-високи и по-често прилагани дози, отколкото дозите, използвани при МС. Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) е била съобщена при пациенти с B-CLL, които са били лекувани или не са били лекувани с алемтузумаб. Честотата на PML при пациенти с B-CLL, лекувани с алемтузумаб, не е била по-висока отколкото фоновата честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Тежки реакции на кръвене са съобщени при нестрадащи от МС пациенти.

Сърдечни нарушения

Застойна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия и намаляване на фракцията на изтласкване са били съобщени при лекувани с алемтузумаб, нестрадащи от МС, пациенти, които преди това са били лекувани с потенциално кардиотоксични лекарствени продукти.

Свързани с вируса на Epstein-Barr лимфопрролиферативни нарушения

Свързани с вируса на Epstein-Barr лимфопрролиферативни нарушения са били наблюдавани извън спонсорираните проучвания.

LEMTRADA съдържа натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа калий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с LEMTRADA при приложение на препоръчителната доза при пациенти с МС. В условията на контролирано клинично изпитване при пациенти с МС, които неотдава са били лекувани с бета интерферон и глатирамер ацетат, пациентите е трябвало да спрат лечението си 28 дни преди започване на лечението с LEMTRADA.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Серумните концентрации са били ниски или неустановими приблизително 30 дни след всеки курс на лечение. Поради това жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на провеждане на курса на лечение с LEMTRADA и до 4 месеца след всеки курс на лечение.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на алемтузумаб при бременни жени. LEMTRADA трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Известно е, че човешкият IgG преминава през плацентната бариера; алемтузумаб също може да преминава през плацентарната бариера и поради това представлява потенциален риск за плода. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не е известно дали алемтузумаб може да предизвика увреждане на плода, ако се приложи при жени по време на бременност, нито дали засяга репродуктивната способност.

Заболяване на щитовидната жлеза (вж. точка 4.4 *Тиреоидни нарушения*) представлява специален риск при бременни жени. Ако хипотиреоидизмът по време на бременност не се лекува, съществува повишен риск от спонтанен аборт и засягане на плода като умствена изостаналост и нанизъм. При майки с Базедова болест (болест на Graves) майчините антитела срещу рецептора за тиреоид стимулиращия хормон могат да преминат в развиващия се плод и могат да причинят преходна неонатална болест на Graves.

Кърмене

Алемтузумаб е открит в млякото и в поколението на женски мишки с лактация.

Не е известно дали алемтузумаб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за

новородените/кърмачетата. Поради това кърменето трябва да се преустанови по време на всеки курс на лечение с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след последната инфузия от всеки курс на лечение. Възможно е обаче ползите от пренесения с кърмата имунитет да надвишават рисковете от потенциална експозиция на алемтузумаб за новороденото/кърмачето.

Фертилитет

Липсват достатъчно клинични данни за безопасност относно ефекта на LEMTRADA върху фертилитета. В подпроучване при 13 пациенти от мъжки пол, лекувани с LEMTRADA (лекувани с 12 mg или 24 mg) не са установени данни за аспермия, азооспермия, трайно намален брой сперматозоиди, нарушена подвижност или повишаване на морфологичните аномалии на спермата.

Известно е, че CD52 съществува в тъканите на човека и на гризачите. Данните от проучвания при животни показват ефект върху фертилитета при хуманизирани мишки (вж. точка 5.3), но въз основа на наличните данни не е известно потенциалното отражение върху човешкия фертилитет през периода на експозицията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

LEMTRADA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Повечето пациенти получават реакции, свързани с инфузията, които се появяват до 24 часа след лечението с LEMTRADA. Някои реакции, свързани с инфузията, (IARs) (напр. замайване), могат временно да повлияят на способността на пациента да шофира или да работи с машини и е необходимо повишено внимание до отзвучаването на тези реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност при клинични изпитвания

Общо 1 486 пациенти, лекувани с LEMTRADA (12 mg или 24 mg), съставляват популацията за безопасност в сборен анализ на клинични проучвания при МС с медиана на проследяване 6,1 години (максимум 12 години), което води до 8 635 пациентогодини проследяване за безопасност.

Най-важните нежелани реакции са автоимунитет (ИТП, тиреоидни нарушения, нефропатии, цитопении), IARs и инфекции. Те са описани в точка 4.4.

Най-честите нежелани реакции при LEMTRADA (при $\geq 20\%$ от пациентите) са били обрив, главоболие, пирексия и инфекции на дихателните пътища.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица се базира на сборните данни за безопасност за всички пациенти, лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден по време на всички налични проследявания при клиничните изпитвания. Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация (System Organ Class, SOC) и предпочитан термин (Preferred Term, PT) на Медицински речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Честотите са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота, нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при проучвания 1, 2, 3 и 4, наблюдавани при пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg и при постмаркетинговото наблюдение

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища, херпес вирусна инфекция ¹	Херпес зостер инфекция ² , инфекции на долните дихателни пътища, гастроентерит , орална кандидоза, кандидоза на вулвата и вагината, инфлуенца, инфекция на ухото, пневмония, вагинална инфекция, инфекция на зъбите	Онихомикоза, гингивит, гъбична инфекция на кожата, тонзилит, остър синусит, целулит, пневмонит, туберкулоза, цитомегаловир усна инфекция		Листериоза/ листериозен менингит
Неоплазми – доброкачествени , злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Кожен папилом			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения, левкопения, включително неутропения	Лимфаденопа тия, имунна тромбоцитопе нична пурпура, тромбоцитопе ния, анемия, намален хематокрит, левкоцитоза	Панцитопения, хемолитична анемия	Хемофагоцит на лимфохистио цитоза	
Нарушения на имунната система		Синдром на освобождаван е на цитокини*, свръхчувстви телност, включително анафилаксия*			
Нарушения на ендокринната система	Базедова болест, хипертиреоид изъм, хипотиреоиди зъм	Автоимунен тиреоидит, включително подостър тиреоидит, гуша (струма),			

		позитивиране на антитиреоидни антитела			
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит		
Психични нарушения		Безсъние*, тревожност, депресия			
Нарушения на нервната система	Главоболие*	Пристъп на МС, замаяност*, хипестезия, парестезия, тремор, дисгеузия*, мигрена*	Сетивно нарушение, хиперестезия, тензионно главоболие		Инсулт (включително исхемичен и хеморагичен инсулт)** , цервикцефална артериална дисекация**
Нарушения на очите		Конюнктивит , ендокринна офталмопатия , замъглено зрение	Диплопия		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Болка в ухото		
Сърдечни нарушения	Тахикардия*,	Брадикардия* , палпитации*	Предсърдно мъждене*		Инфаркт на миокарда**
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето*	Хипотония*, хипертония*			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*, кашлица, епистаксис, хълцане, орофарингеална болка, астма	Стягане в гърлото, дразнене в гърлото		Белодробен алвеоларен кръвоизлив**
Стомашно-чревни нарушения	Гадене*	Коремна болка, повръщане, диария, диспепсия*, стоматит	Констипация, гастроезофагеална рефлуксна болест, кървене от венците, сухота в устата, дисфагия, гастроинтестинално нарушение, хематокезия		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин	Холецистит, включително акалкулозен холецистит и остър		

		аминотрансфераза	акалкулозен холецистит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария*, обрив*, сърбеж*, генерализиран обрив*	Еритема*, екхимоза, алоpecia, хиперхидроза, акне, кожни лезии, дерматит	Мехури, нощни изпотявания, подуване на лицето, екзема		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, болка в крайник, мускулни спазми, болка в шията, мускулно-скелетна болка	Мускулно-скелетна скованост, дискомфорт на крайниците		
Нарушения на бъбреците пикочните пътища		Протеинурия, хематурия	Нефролитиаза, кетонурия, нефропатии, включително анти-GBM заболяване		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия, нередовна менструация	Цервикална дисплазия, аменорея		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*, умора*, втрисане*	Дискомфорт в гръдния кош*, болка*, периферен оток, астения, грипоподобно заболяване, неразположение, болка на мястото на прилагане на инфузията			
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта	Намалено тегло, увеличено тегло, намален брой на червените кръвни клетки, положителен бактериален тест, повишена кръвна захар, увеличен		

			среден клетъчен обем		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Контузия, реакция, свързана с инфузията			
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит		
Неоплазми – доброкачествени , злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Папилом на кожата		

¹ Херпес вирусните инфекции включват РТ: орален херпес, херпес симплекс, генитален херпес, херпес вирусна инфекция, генитален херпес симплекс, херпесен дерматит, очен херпес симплекс, херпес симплекс с положителна серология.

² Херпес зостер инфекциите включват РТ: херпес зостер, дисеминирана кожна херпес зостер инфекция, очен херпес зостер, херпес офталмикус, херпес зостер инфекция с неврологични усложнения, херпес зостер с менингит.

Описание на избрани нежелани реакции

Термините, маркирани със звезда (*) в Таблица 1, включват нежелани реакции, съобщени като "реакции, свързани с инфузията".

Термините, маркирани с две звезди (**) в таблица 1 включват нежелани реакции, наблюдавани при постмаркетинговата употреба, които в повечето случаи са настъпили в рамките на 1-3 дни от инфузията LEMTRADA, след някоя от дозите по време на курса на лечение.

Неутропения

Съобщени са случаи на тежка (включително с летален изход) неутропения в рамките на 2 месеца от инфузията LEMTRADA.

Профил на безопасност при продължително проследяване

Видът на нежеланите реакции, включително сериозността и тежестта им, наблюдавани в групите на лечение с LEMTRADA при всички налични проследявания, включително при пациенти, които са получавали допълнителни курсове на лечение, са подобни на тези при контролираните с активен сравнителен продукт проучвания. Честотата на реакциите, свързани с инфузията е била по-висока в 1 курс, в сравнение със следващите курсове.

При пациенти, които продължават от контролирани клинични проучвания и не са получавали допълнително LEMTRADA след първоначалните 2 курса на лечение, честотата (събития на пациентогодина) на повечето нежелани реакции е сравнима или по-ниска в периода от 3-тата до 6-тата година, в сравнение с 1-вата и 2-рата години. Честотата на нежеланите реакции от страна на щитовидната жлеза е най-висока през третата година и намалява след това.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В контролирани клинични изпитвания двама пациенти с МС инцидентно са получили до 60 mg LEMTRADA (т.е. общата доза за началния курс на лечение) в единична инфузия и са изпитали сериозни реакции (главоболие, обрив и хипотония или синусова тахикардия). Дози на LEMTRADA, по-високи от тестовите изследвания в клиничните проучвания, могат да повишат интензитета и/или продължителността на нежеланите реакции, свързани с инфузията, или имунните ефекти на лекарството.

Не е известен антидот при предозиране на алемтузумаб. Лечението се състои в прекратяване на приложението на лекарствения продукт и поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA34

Механизъм на действие

Алемтузумаб е рекомбинантно, получено от ДНК хуманизирано моноклонално антитяло, насочено срещу 21-28 kD клетъчния повърхностен гликопротеин CD52. Алемтузумаб е IgG1 капа антитяло с човешка вариабилна верига и константни региони, както и комплементарни детерминанти региони от моноклонално антитяло на мишка (плъх). Антитялото има приблизително молекулно тегло 150 kD.

Алемтузумаб се свързва с CD52, повърхностен клетъчен антиген, който се открива във високи нива върху Т (CD3⁺) и В (CD19⁺) лимфоцитите и в по-ниски нива върху естествените клетки-убийци (natural killer cells), моноцитите и макрофагите. CD52 се открива в малки количества или не се открива върху неутрофилите, плазматичните клетки и стволовите клетки на костния мозък. Алемтузумаб действа чрез антитяло-зависима клетъчна цитолiza и комплемент-медирана лиза след свързване с клетъчната повърхност на Т и В лимфоцитите.

Механизмът на действие, по който LEMTRADA осъществява терапевтичния си ефект при МС, не е напълно изяснен. Научни изследвания показват обаче имуномодулаторни ефекти чрез изчепване и възстановяване на лимфоцитите, включително:

- Промени в броя, съотношенията и свойствата на някои лимфоцитни субпопулации след лечението
- Повишено представяне на регулаторни Т-клетъчни субпопулации
- Повишено представяне на паметови Т- и В-лимфоцити
- Преходни ефекти върху компонентите на вродения имунитет (т.е. неутрофили, макрофаги, NK клетки)

Намаляването на нивата на циркулиращите В и Т клетки от LEMTRADA и последващото възстановяване на популацията им може би намалява потенциала за нов пристъп, което в резултат забавя прогресията на болестта.

Фармакодинамични ефекти

LEMTRADA води до изчерпване на циркулиращите Т и В лимфоцити след всеки курс на лечение, като най-ниските наблюдавани стойности се достигат 1 месец след курс на лечение (най-ранната

пост-терапевтична времева точка при проучванията фаза 3). Лимфоцитите възстановяват популацията си с течение на времето, като възстановяването на В-клетките обикновено завършва в рамките на 6 месеца. Броят на CD3+ и CD4+ лимфоцитите нараства по-бавно до нормалните си стойности, но обикайно не достига изходните стойности по-рано от 12 месеца след лечението. При приблизително 40% от пациентите общият брой на лимфоцитите достига долната граница на нормата (ДГН) до 6-ия месец след всеки курс на лечение и при 80% от пациентите общият брой лимфоцити достига ДГН до 12 месеца след всеки курс на лечение.

Неутрофили, моноцити, еозинофили, базофили и естествени клетки-убийци се засягат само преходно от LEMTRADA.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на алемтузумаб при МС са оценени в 3 рандомизирани, заслепени за оценяващия, контролирани с активен сравнителен продукт клинични изпитвания и 1 неконтролирано, заслепено за оценяващия разширено проучване при пациенти с ПРМС.

Дизайнът/демографските данни за проучвания 1, 2, 3 и 4 са представени в Таблица 2

Таблица 2: Дизайн на проучването и изходни характеристики на проучвания 1, 2, 3 и 4			
	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Име на проучването	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Дизайн на проучването	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия и доза-заслепено	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия
История на заболяването	Пациенти с активна МС, дефинирана като най-малко 2 рецидива в рамките на предходните 2 години.		Пациенти с активна МС, дефинирана като най-малко 2 рецидива в рамките на предходните 2 години и 1 или повече усилващи контраста лезии
Продължителност	2 години		3 години [†]
Проучвана популация	Нелекувани пациенти	Пациенти с недостатъчен отговор към предшестваща терапия*	Нелекувани досега пациенти
Изходни характеристики			
Средна възраст (години)	33	35	32
Средна/медианна продължителност на болестта	2,0/1,6 години	4,5/3,8 години	1,5/1,3 години
Средна продължителност на предходната терапия за МС (≥ 1 приложено лекарство)	Не	36 месеца	Не
% пациенти, получили ≥ 2 предшестващи терапии за МС	Неприложимо	28%	Неприложимо
Среден скор по EDSS на изходно ниво	2,0	2,7	1,9
	Проучване 4		
<u>Име на проучването</u>	CAMMS03409		
<u>Дизайн на проучването</u>	Неконтролирано, заслепено за оценяващия, разширено проучване		
<u>Популация на проучването</u>	Пациенти, участвали в CAMMS223, CAMMS323, или CAMMS32400507 (вж. изходните характеристики по-горе)		

Таблица 2: Дизайн на проучването и изходни характеристики на проучвания 1, 2, 3 и 4			
	Проучване 1	Проучване 2	Проучване 3
Име на проучването	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Дизайн на проучването	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия и доза- заслепено	Контролирано, рандомизирано, заслепено за оценяващия
История на заболяването	Пациенти с активна МС, дефинирана като най-малко 2 рецидива в рамките на предходните 2 години.		Пациенти с активна МС, дефинирана като най-малко 2 рецидива в рамките на предходните 2 години и 1 или повече усилващи контраста лезии
Продължителност	2 години		3 години [‡]
Проучвана популация	Нелекувани пациенти	Пациенти с недостатъчен отговор към предшестваща терапия*	Нелекувани досега пациенти
Изходни характеристики			
Средна възраст (години)	33	35	32
Средна/медианна продължителност на болестта	2,0/1,6 години	4,5/3,8 години	1,5/1,3 години
Средна продължителност на предходната терапия за МС (≥ 1 приложено лекарство)	Не	36 месеца	Не
% пациенти, получили ≥ 2 предшестващи терапии за МС	Неприложимо	28%	Неприложимо
Среден скор по EDSS на изходно ниво	2,0	2,7	1,9
<u>Продължителност на разширението</u>	4 години		

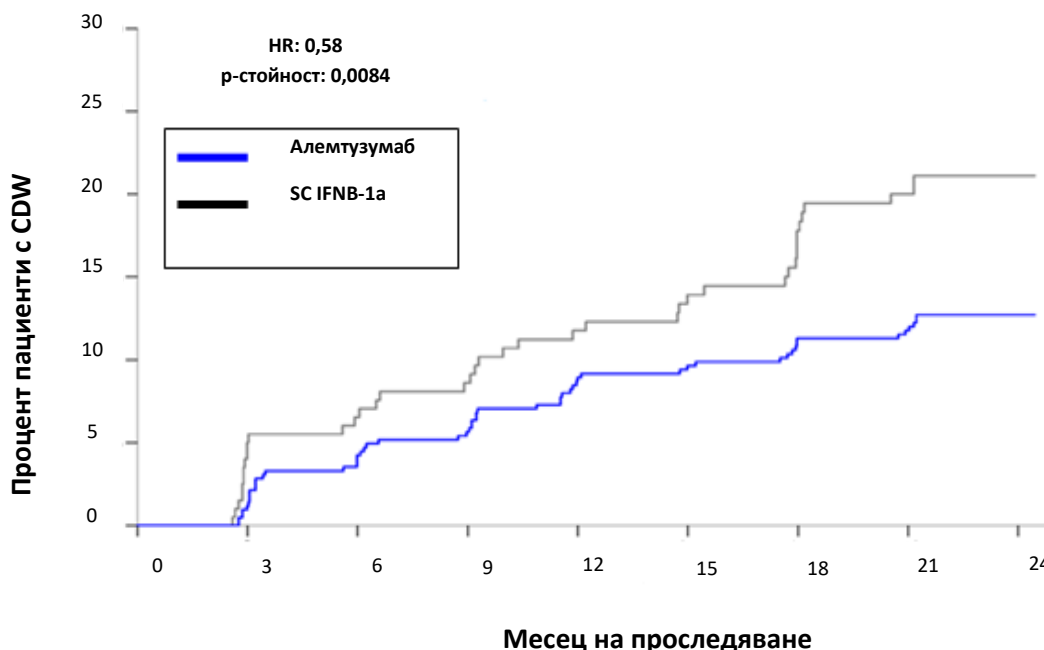
* Дефинират се като пациенти, които са получили най-малко 1 пристъп по време на лечение с бета интерферон или глатирамер ацетат, след като са били на лечение с лекарствения продукт най-малко 6 месеца.

[‡] Първичната крайна точка на проучването е изчислена на 3 години. Допълнително са представени данни за проследяване с медиана 4,8 години (максимум 6,7).

Резултатите от проучвания 1 и 2 са показани в Таблица 3.

Таблица 3: Ключови клинични и ЯМР крайни точки от проучвания 1 и 2				
	Проучване 1		Проучване 2	
Име на проучването	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Клинични крайни точки	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Честота на рецидивите ¹ Честота на рецидивите на годишна база (Annualised Relapse rate, ARR) (95%CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Съотношение на честотите (95%CI) Намаляване на риска	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Инвалидност ¹ Потвърдено влошаване на инвалидността (Confirmed Disability Worsening [CDW]) ² Пациенти с 6-месечно CDW (95%CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Коефициент на риск (95%CI)	0,70 (0,40;1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38;0,87) (p=0,0084)	
Пациенти без рецидив на Година 2 (95%CI)	77,6% (72,9; 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Промяна спрямо изходното ниво в EDSS на Година 2 ³ Резултат (95%CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
ЯМР критерии за оценка (0-2 години)				
Медиана на % промяна в обема на MPT-T2 лезии	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Пациенти с нови или увеличаване обема на T2 лезии през Година 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Пациенти с контрастно усилен с гадолиний лезии през Година 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Пациенти с нови T1 хипоинтензни лезии през Година 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Медиана на % промяна в Паренхимната фракция на мозъка	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Съвместни първични крайни точки: ARR и CDW. Проучването се обявява за успешно, ако се постигне поне една от двете съвместни крайни точки. 2 CDW се дефинира като нарастване с поне 1 точка на скората по разширената скалата за статуса на инвалидност (expanded disability status scale, EDSS) спрямо изходен скор по EDSS $\geq 1,0$ (нарастване с 1,5 точка при пациенти с изходния скор 0 по EDSS), което се е запазило в продължение на 6 месеца. 3 Изчислено с помощта на смесен модел на многократни измервания.				

Фигура 1: Време до 6-месечно потвърдено влошаване на инвалидността в проучване 2



Тежест на повторния пристъп

В съответствие с ефекта върху честотата на рецидиви допълнителни анализи от Проучване 1 (CAMMS323) показват, че лечението с LEMTRADA 12 mg/ден води до статистически значимо по-малък брой пациенти, с тежки рецидиви (61% намаление, $p=0,0056$) и до статистически значимо по-малък брой рецидиви, лекувани със стероиди (58% намаление, $p<0,0001$) в сравнение с IFNB-1a.

Допълнителният анализ от Проучване 2 (CAMMS32400507) показва, че лечението с LEMTRADA 12 mg/ден води до статистически значимо по-малък брой пациенти с тежки рецидиви (48% намаление, $p=0,0121$) и до статистически значимо по-малък брой рецидиви, които водят до лечение със стероиди (56% намаление, $p<0,0001$) или до хоспитализация (55 % намаление, $p=0,0045$) в сравнение с IFNB-1a.

Потвърдено подобряване на инвалидността (CDI)

Времето до начало на CDI е дефинирано като намаляване с най-малко една точка по EDSS спрямо скор на изходно ниво по EDSS ≥ 2 , което се е запазило в продължение на минимум 6 месеца. CDI е мярка за трайно подобряване на инвалидността. 29% от пациентите, лекувани с LEMTRADA, са постигнали CDI в проучване 2, докато само 13% от лекуваните със подкожен IFNB-1a са постигнали тази крайна цел. Разликата е статистически значима ($p=0,0002$).

Проучване 3 (фаза 2, CAMMS223) оценява безопасността и ефикасността на LEMTRADA при пациенти с РРМС в продължение на 3 години. Пациентите са имали оценка по EDSS от 0-3.0, най-малко 2 клинични епизода на МС през предходните 2 години и ≥ 1 контрастно усилени с гадолиний лезии при включване в проучването. Пациентите не са получавали предшествашо лечение за МС. Пациентите са били лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден ($N=108$) или 24 mg/ден ($N=108$), прилагани веднъж дневно в продължение на 5 дни на месец 0 и в продължение на 3 дни на месец 12 или със подкожен IFNB-1a 44 μg ($N=107$), приложен 3 пъти седмично в продължение на 3 години. Четиресет и шест пациенти са получили трети курс на лечение с LEMTRADA по 12 mg/ден или 24 mg/ден в продължение на 3 дни на месец 24.

На 3-тата година, LEMTRADA намалява риска от 6-месечно CDW със 76% (съотношение на риска 0,24 [95%CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) и намалява ARR с 67% (съотношение на честотите 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) в сравнение със подкожен IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/ден води до значимо по-ниски оценки по EDSS (подобрене в сравнение с изходното ниво) през 2-те години на проследяване, в сравнение с IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Данни за дългосрочна ефикасност

Проучване 4 е фаза 3, многоцентрово, отворено, заслепено за оценяващия, разширено проучване за ефикасност и безопасност при пациенти с ПРМС, които са участвали в проучване 1, 2, или 3 (предходна фаза 3 и 2 проучвания) за оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на LEMTRADA. Проучването дава данни за ефикасност и безопасност с медиана 6 години от влизането в проучвания 1 и 2. Пациентите в разширеното проучване (проучване 4) отговарят на условията да получават при нужда допълнителни курсове на лечение с LEMTRADA при документиране на възобновяването на активността на заболяването, дефинирана като поява на поне един рецидив на МС и/или ≥ 2 нови или увеличаващи се мозъчни или спинални лезии при ядрено-магнитен резонанс (ЯМР). Допълнителен(и) курс(ове) LEMTRADA са прилагани в доза 12 mg/ден за 3 последователни дни (обща доза 36 mg) най-малко 12 месеца след предходния курс на лечение.

91,8% от пациентите, лекувани с LEMTRADA 12 mg в проучвания 1 и 2, са включени в проучване 4. 82,7% от тези пациенти са завършили проучването. Приблизително половината (51,2%) от пациентите, първоначално лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден в проучване 1 или 2, които са включени в проучване 4, са получили само началните 2 курса на лечение с LEMTRADA и никаква друга болест-модифицираща терапия през 6-те години на проследяване.

46,6% от пациентите, първоначално лекувани с LEMTRADA 12 mg/ден в проучване 1 или 2 са получили допълнителни курсове при документирані данни за активност на заболяването МС (рецидив и/или ЯМР) и решение на лекуващия лекар за повтаряне на лечението. При включване в проучването няма характерни особености за идентифициране на пациентите, които по-късно ще получат един или повече допълнителни курсове.

През 6-те години от началното лечение с LEMTRADA, пациентите, продължили в периода на проследяване, показват честота на рецидив на МС, образуване на мозъчни лезии, установени чрез ЯМР и загуба на мозъчен обем, съответстващи на ефектите от лечението с LEMTRADA по време на проучвания 1 и 2, както и преобладаващо стабилни или подобрени скорове за инвалидност. Включвайки проследяването в проучване 4, пациентите, лекувани първоначално с LEMTRADA съответно в проучвания 1 и 2, са имали ARR 0,17 и 0,23, CDW е наблюдавано при 22,3% и 29,7%, докато 32,7% и 42,5% са постигнали CDI. При всяка година от проучване 4, пациентите от двете проучвания продължават да показват нисък риск от образуване на нови T2 (27,4% до 33,2%) или контрастно усилені с гадолиний лезии (9,4% до 13,5%), а медианата на годишна процентна промяна в паренхимната фракция на мозъка варира от 0,19% до -0,09%.

Сред пациентите, които са получили един или два допълнителни курса на лечение с LEMTRADA, са наблюдавани подобрения в честотата на рецидивите, активността при ЯМР и средните скорове за инвалидност след първо или второ повторно лечение с LEMTRADA (курсове 3 и 4), в сравнение с резултатите от предходната година. При тези пациенти, ARR намалява от 0,79 в годината преди курс 3 на 0,18 една година след това, а средният EDSS скор – от 2,89 на 2,69. Процентът на пациентите с нови или увеличаващи се T2 лезии намалява от 50,8% в годината преди курс 3 на 35,9% една година след това, а новите контрастно усилені с гадолиний лезии – от 32,2% на 11,9%. Подобни подобрения в ARR, средния EDSS скор и T2 и контрастно усилені с гадолиний лезии са наблюдавани след курс 4, в сравнение с предходната година. Тези подобрения впоследствие са се запазили, но не може да се направят категорични заключения по отношение на дългосрочната ефикасност (например 3 и 4 години след допълнителни курсове на лечение), тъй като много пациенти са завършили проучването преди да достигнат тези времеви точки.

Ползите и рисковете от 5 или повече курса на лечение не са установени.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциален риск от имуногенност. Данните отразяват процента на пациентите, чиито резултати от изследванията са приети за положителни за антитела срещу алемтузумаб чрез използване на ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA) и са потвърдени чрез изследване за конкурентно свързване. Положителните проби допълнително са оценявани за доказателства за *in vitro* инхибиране чрез флоуцитометричен анализ. Пациентите в клиничните изпитвания при МС са със серумни проби, взети 1, 3 и 12 месеца след всеки курс на лечение, за определяне на антитела срещу алемтузумаб. Приблизително 85% от пациентите, получавали LEMTRADA, са имали положителни резултати от изследването за анти-алемтузумаб антитела по време на проучването, като $\geq 90\%$ от тези пациенти са имали също и положителни резултати от изследването за антитела, които инхибират свързването на алемтузумаб *in vitro*. При пациентите, които са развили анти-алемтузумаб антитела, това е настъпило до 15 месеца след първата експозиция. По време на 2-та курса на лечение, не е имало връзка между наличието на анти-алемтузумаб антитела или на инхибиторни анти-алемтузумаб антитела и намаляване на ефикасността, промяна във фармакодинамиката или поява на нежелани реакции, включително на реакции, свързани с инфузията. Високият титър на анти-алемтузумаб антитела, наблюдаван при някои пациенти е свързан с недостатъчно изчерпване на лимфоцитите след третия или четвъртия курс на лечение, но липсва категорично влияние на антителата срещу алемтузумаб върху клиничната ефикасност или профил на безопасност на LEMTRADA. Честотата на антителата в много голяма степен зависи от чувствителността и специфичността на метода за изследване. В допълнение, наблюдаваната честота на позитивиране за антитела (включително инхибиторни антитела) при дадено изследване може да се повлияе от няколко фактора, включително методологията на изследването, начина на обработване на пробите, времето на вземане на пробите, приеманите едновременно лекарства и съпътстващи заболявания. По тези причини сравняването на честотата на антитела срещу LEMTRADA с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с алемтузумаб при деца на възраст от раждането до под 10 години за лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с LEMTRADA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ПРМС (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на алемтузумаб са оценени при общо 216 пациента с ПРМС, получавали интравенозни инфузии от 12 mg/ден или 24 mg/ден в продължение на 5 последователни дни, последвани от 3 последователни дни 12 месеца след началния курс на лечение. Серумните концентрации са нараствали с всяка от последователните дози в рамките на един курс на лечение, като най-високите наблюдавани концентрации са настъпили след последната инфузия от курса на лечение. Прилагането на 12 mg/ден е довело до средна C_{max} от 3014 ng/ml на ден 5 от началния курс на лечение и 2276 ng/ml на ден 3 от втория курс на лечение. Алфа-полуживотът е приблизително 4-5 дни, като е сравним между отделните курсове, което води до ниски или неустановими серумни концентрации приблизително 30 дни след всеки курс на лечение.

Алемтузумаб е протеин, за който очакваният метаболитен път е разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини чрез широко разпространените протеолитични ензими. Не са провеждани стандартни проучвания за биотрансформация.

Въз основа на наличните данни не може да се направи заключение относно ефекта на расата и пола върху фармакокинетиката на алемтузумаб. Фармакокинетиката на алемтузумаб при ПРМС не е проучвана при пациенти на възраст на и над 55 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза и мутагенеза

Не са правени проучвания за оценка на карциногенния и мутагенния потенциал на алемтузумаб.

Фертилитет и репродуктивност

Лечение с интравенозен алемтузумаб в дози до 10 mg/kg/ден, приложен в продължение на 5 последователни дни (AUC е 7,1 пъти по-висока от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза), няма ефект върху фертилитета и репродуктивните способности при мъжки трансгенни huCD52 мишки. Броят на нормалните сперматозоиди е значимо понижен (<10%) в сравнение с контролите и процентът на абнормни сперматозоиди (отделени главички или липса на главички) е значимо повишен (до 3%). Тези промени обаче не са засегнали фертилитета, поради което се смята, че не са неблагоприятни.

При женски мишки, на които е прилаган интравенозен алемтузумаб до 10 mg/kg/ден (AUC е била 4,7 пъти по-висока от човешката експозиция на препоръчителните дневни дози) в продължение на 5 последователни дни преди съжителство с мъжки мишки от див вид, средният брой на жълти тела и места на имплантиране на мишка, са били значимо намалени в сравнение с животните, на които е прилаган вехикулум. Намалено наддаване на тегло по време на бременност в сравнение с контролите, на които е прилаган с вехикулум, е наблюдавано при бременни мишки, на които е прилагана доза 10 mg/kg/ден.

Проучване за репродуктивната токсичност при бременни мишки с експозиция на интравенозен алемтузумаб в дози до 10 mg/kg/ден (AUC 2,4 пъти по-голяма от човешката експозиция при препоръчителната доза от 12 mg/ден) в продължение на 5 последователни дни по време на бременност, показва значимо повишаване на броя майките, при които всички зародиши са мъртви или резорбирани, с едновременно намаляване на броя на майките с жизнеспособни зародиши. Не е имало външни, мекотъканни или скелетни малформации или промени при дози до 10 mg/kg/ден.

Преминаване през плацентата и потенциална фармакологична активност на алемтузумаб са наблюдавани по време на бременността и след раждането при мишки. В проучвания при мишки са наблюдавани промени в броя на лимфоцитите при новородени, изложени на експозиция с алемтузумаб по време на бременността в дози 3 mg/kg/ден в продължение на 5 последователни дни (AUC 0,6 пъти повече от експозицията при хора при препоръчителната доза от 12 mg/ден). Когнитивното, физическото и сексуалното развитие на потомството, изложено на експозиция с алемтузумаб по време на лактация, не са били засегнати при дози до 10 mg/kg/ден алемтузумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат (E339)
Динатриев едетат
Калиев хлорид (E508)
Калиев дихидроген фосфат (E340)
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

Концентрат

3 години

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 8 часа при температура 2°C - 8°C. От микробиологична гледна точка се препоръчва продуктът да се прилага незабавно. Ако не бъде използван незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа при температура 2°C - 8°C, при защита от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Концентрат

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

LEMTRADA се доставя в прозрачен стъклен флакон от 2 ml със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с чупеца се пластмасова капачка.

Вид опаковка: картонена кутия с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да бъде огледано за видими частици или промяна на цвета. Не използвайте, ако има твърди частици или видима промяна на цвета. Не разклащайте флаконите преди употреба.

За интравенозно приложение изтеглете 1,2 ml LEMTRADA от флакона в спринцовка, като използвате асептична техника. Инжектирайте в 100 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Лекарственият продукт не трябва да се разрежда с други разредители. Сакът трябва да се обърне леко, за да се размеси разтворът.

Трябва да се внимава, за да се гарантира стерилност на готовия разтвор. Препоръчва се разреденият продукт да се приложи незабавно. Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/869/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 12 септември 2013

Дата на последно подновяване: 2 юли 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Обединено кралство

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **Временни мерки**

Ново лечение трябва да се започва само при възрастни пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза въпреки пълния и адекватен курс на лечение с поне две други болест-модифициращи лекарства, или при възрастни пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза, при които всички други болест-модифициращи лечения са противопоказани или неподходящи.

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще съгласува с компетентните национални власти обучителна програма за медицински специалисти (МС) и за пациенти.

ПРУ гарантира, че след съгласуване с компетентните национални власти във всяка държава членка, в която се продава LEMTRADA, при и след пускането ѝ на пазара всички лекари, които възнамеряват да предписват LEMTRADA, ще бъдат снабдени с актуализиран обучителен пакет за лекари, който съдържа следните елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти
- Контролен лист за предписващите
- Ръководство за пациента
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Описание на рисковете, свързани с употребата на LEMTRADA, а именно:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, включително болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
2. Препоръки относно начините за намаляване на тези рискове чрез подходящи съвети за пациента, наблюдение и комплексни грижи за болния.
3. Раздел „Често задавани въпроси“

Списъкът с елементи за проверка от предписващите трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Списък с изследванията, които трябва да се проведат при началния скрининг на пациента
2. Курсът с ваксинации трябва да бъде завършен 6 седмици преди лечението

3. Проверка на премедикация, общо здравословно състояние, бременност и контрацепция непосредствено преди лечението
4. Дейности по наблюдението на пациента по време на лечението и в продължение на 4 години след последното прилагане на лечението
5. Изрично уточнение, че пациентът е информиран и разбира рисковете от сериозни автоимунни нарушения, инфекции и злокачествени заболявания, както и мерките за свеждането им до минимум

Ръководството за пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Описание на рисковете, свързани с употребата на LEMTRADA, а именно:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
 - Сериозни инфекции
2. Описание на признаците и симптомите на рисковете от автоимунитет
3. Описание на най-подходящия начин на поведение, ако се появят самите признаци и симптоми на тези рискове (например, Как да се свържете с Вашите лекари)
4. Препоръки за планиране на графика за наблюдение

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

1. Предупредителен текст към медицинските специалисти, лекуващи пациента в който и да е момент, включително при спешни състояния, че пациентът е лекуван с LEMTRADA
2. Лечението с LEMTRADA може да повиши риска от:
 - Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)
 - Нефропатии, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест)
 - Тиреоидни нарушения
 - Сериозни инфекции
3. Точни данни за връзка с предписващия LEMTRADA

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ/ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор
алемтузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб в 1,2 ml (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

E339, динатриев едетат, E508, E340, E433, натриев хлорид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
12 mg/1,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение.
Да се прилага до 8 часа след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона във външната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява-или разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/869/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LEMTRADA 12 mg стерилен концентрат
алемтузумаб (alemtuzumab)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор алемтузумаб (alemtuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LEMTRADA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи LEMTRADA
3. Как ще се приложи LEMTRADA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LEMTRADA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LEMTRADA и за какво се използва

LEMTRADA съдържа активното вещество алемтузумаб, което се използва за лечението на една форма на множествена склероза (МС) при възрастни, наричана пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). LEMTRADA не води до излекуване на МС, но може да намали броя на пристъпите на МС. Освен това може да помогне за забавянето или за обратното развитие на някои от признаците и симптомите на МС. В условията на клинични изпитвания пациентите, лекувани с LEMTRADA, имат по-малко рецидиви и вероятността при тях за влошаване на инвалидността е по-малка, в сравнение с пациентите, лекувани с бета-интерферон, инжектиран няколко пъти седмично.

Какво представлява множествената склероза?

МС е автоимунна болест, която засяга централната нервна система (главен и гръбначен мозък). При МС Вашата имунна система погрешно атакува защитния слой (миелин) около нервните влакна, като причинява възпаление. Когато възпалението причинява симптоми, това често се нарича "атака" или "пристъп". Пациентите с ПРМС получават пристъпи, последвани от периоди на възстановяване.

Симптомите, които изпитвате, се определят от това коя част от Вашата централна нервна система е засегната. Увреждането, причинено на Вашите нерви по време на това възпаление, може да бъде обратимо, но с напредване на заболяването Ви, уврежданията може да се натрупат и да станат постоянни.

Как действа LEMTRADA

LEMTRADA регулира Вашата имунна система, за да ограничи атаките й върху Вашата нервна система.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA

Не приемайте LEMTRADA:

- ако сте алергични към алемтузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV).

- ако страдате от тежка инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемате LEMTRADA. След провеждането на курса на лечение с LEMTRADA е възможно да сте изложени на по-голям риск от развитие на други автоимунни състояния или на сериозни инфекции. Много важно е да осъзнавате тези рискове и да знаете как да следите за тях. Ще Ви бъдат дадени Сигнална карта на пациента и Ръководство за пациента с допълнителна информация. Важно е да носите със себе си Сигналната карта на пациента по време на лечението и в продължение на 4 години след последната Ви инфузия на LEMTRADA, тъй като нежелани реакции могат да настъпят много години след лечение. Когато приемате лечение, дори и то да не е по повод на болестта множествена склероза, показвайте на лекаря Вашата Сигнална карта на пациента.

Преди да започнете лечение с LEMTRADA, Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания. Тези изследвания се правят с цел да се провери дали можете да приемате LEMTRADA. Освен това, преди да започнете лечението с LEMTRADA, Вашият лекар ще пожелае да се увери, че не страдате от някои болести или нарушения.

• Автоимунни състояния

Лечението с LEMTRADA може да повиши риска от автоимунни състояния. Това са състояния, при които Вашата имунна система погрешно атакува Вашия собствен организъм. Информация за някои определени състояния, които са наблюдавани при пациенти с МС, лекувани с LEMTRADA, е представена по-долу.

Автоимунните състояния могат да възникнат много години след лечението с LEMTRADA. Поради това са необходими редовни периодични изследвания на кръв и урина, които се правят до 4 години след последната инфузия. Изследванията са необходими дори ако се чувствате добре и при Вас симптомите на МС са овладяни. В допълнение, има определени признаци и симптоми, за които самите Вие трябва да се наблюдавате. Подробни данни за признаците и симптомите, изследванията и действията, които трябва да предприемете, са описани в точка 4 – *автоимунни състояния*.

Повече полезна информация относно тези автоимунни състояния (и изследванията за тях) може да бъде намерена в **Ръководство на пациента за LEMTRADA**.

О Иmunна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)

Често пациентите развиват **нарушение на кръвосъсирването**, причинено от намален брой на тромбоцитите, което се нарича имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП). Тя трябва да бъде диагностицирана и лекувана навреме, тъй като в противен случай ефектите може да са **сериозни и дори фатални**. Признаците и симптомите на ИТП са описани в точка 4.

О Бъбречни заболявания (като например анти-ГМБ болест)

В редки случаи пациентите са получавали автоимунносвързани проблеми с **бъбреците**, като например болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана (анти-ГБМ болест). Признаците и симптомите на бъбречната болест са описани в точка 4. Ако не бъде лекувана, може да причини бъбречната недостатъчност, която изисква диализа или трансплантация и може да доведе до смърт.

О Тиреоидни нарушения

Много често пациентите са получавали автоимунно нарушение на **щитовидната жлеза**, засягащо способността ѝ да произвежда или контролира хормони, които са важни за метаболизма.

LEMTRADA може да причини различни типове тиреоидни нарушения, включително:

- **Свърхактивна щитовидна жлеза** (хипертиреозидизъм), когато щитовидната жлеза произвежда прекалено много хормон

- **Слабо активна щитовидна жлеза** (хипотиреозидизъм), когато щитовидната жлеза не произвежда достатъчно хормон.

Признаците и симптомите на тиреоидните нарушения са описани в точка 4.

Ако получите нарушение на функцията на щитовидната жлеза, в повечето случаи ще е необходимо да се лекувате до края на живота си с лекарства за контролиране на Вашето нарушение на щитовидната жлеза, а в някои случаи може да се наложи щитовидната Ви жлеза да бъде отстранена.

Много важно е нарушението на щитовидната Ви жлеза да бъде правилно лекувано, особено ако забременеете след прилагането на LEMTRADA. Наличието на нелекувано нарушение на функцията на щитовидната жлеза може да увреди Вашето дете още по време на бременността или след раждането.

О Чернодробно възпаление

Някои пациенти са развили чернодробно възпаление след получаване на LEMTRADA. Уведомете Вашия лекар, ако получите един или повече от следните симптоми: гадене, повръщане, коремна болка, умора, загуба на апетит, пожълтяване на кожата или очите, потъмняване на урината, или кървене или по-лесно получаване на синини от нормалното.

О Други автоимунни състояния

Нечесто пациентите са получавали автоимунни състояния, засягащи **червените кръвни клетки или белите кръвни клетки**. Те може да се диагностицират по резултатите от кръвните изследвания, които ще ви се правят редовно след лечението с LEMTRADA. Ако развиете някое от тези състояния, Вашият лекар ще Ви съобщи това и ще предприеме подходящи мерки за лечението им.

• Инфузионни реакции

Повечето от лекуваните с LEMTRADA пациенти получават нежелани реакции по време на инфузията или до 24 часа след инфузията. В опит да намали инфузионните реакции, Вашият лекар ще Ви даде други, едно или повече, лекарства (вж. точка 4 – *инфузионни реакции*).

• Други сериозни реакции, настъпващи скоро след инфузията с LEMTRADA

Някои пациенти са имали сериозни или животозастрашаващи реакции след инфузията с LEMTRADA, включително кръвоизлив в белия дроб, инфаркт на миокарда, инсулт или разкъсване на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка. Реакциите може да настъпят след всяка от дозите по време на курса на лечение. В повечето случаи, реакциите настъпват в рамките на 1-3 дни след инфузията. Вашият лекар ще следи жизнените показатели, включително кръвното налягане, преди и по време на инфузията. Потърсете помощ веднага, ако имате някои от следните симптоми: затруднено дишане, болка в гърдите, увисване на лицето, внезапно силно главоболие, слабост в едната половина на тялото, затруднения с говора или болка във врата.

• Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Лечението с LEMTRADA може да увеличи риска от прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), което може да завърши със смърт, ако не се диагностицира и лекува рано. Ако получите множество симптоми, като повишена температура, подути жлези, синини или кожен обрив, свържете се незабавно с Вашия лекар.

• Инфекции

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, са изложени на по-голям риск от развитие на **сериозна инфекция** (вж. точка 4 – *инфекции*). По принцип инфекциите могат да се лекуват със стандартни лекарства.

За да се намали рискът от поява на инфекция, Вашият лекар ще проверява дали другите лекарства, които приемате, могат да засегнат имунната Ви система. Поради това **е важно да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които вземате.**

Освен това, информирайте Вашия лекар, ако страдате от сериозна инфекция преди започване на лечението с LEMTRADA, тъй като **Вашият лекар трябва да отложи лечението до излекуване на инфекцията.**

При пациентите, лекувани с LEMTRADA, има по-висок риск от развитие на херпесна инфекция (напр. **херпес на устната**). Най-общо, пациентите, които веднъж са имали херпесна инфекция, имат и повишен риск от развитие на друга такава инфекция. Също така е възможно херпесната инфекция да се развие за първи път. Препоръчва се Вашият лекар да Ви предпише лекарство за намаляване на вероятността за развитие на херпесна инфекция, което трябва да се приема в дните, в които Ви се прилага лечението с LEMTRADA и в продължение на един месец след лечението.

В допълнение, възможно е инфекциите да имат за резултат **цервикални аномалии** (на шийката на матката). Поради това се препоръчва всички пациенти от женски пол да се подложат на ежегоден скрининг, като например цервикална намазка. Вашият лекар ще Ви обясни какви изследвания ще Ви бъдат необходими.

Инфекции с вирус, наречен **цитомегаловирус**, са съобщени при пациенти, лекувани с LEMTRADA. Повечето случаи са настъпили в рамките на два месеца след прилагането на алектумаб. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате симптоми на инфекция, като повишена температура или подуване на жлезите.

Пациентите, лекувани с LEMTRADA, имат също по-висок риск от развитие на **инфекция с листерия** (бактериална инфекция, причинена от поглъщане на замърсени храни). Инфекцията с листерия може да причини сериозно заболяване, включително менингит, но може да бъде лекувана с подходящи лекарства. За да се намали този риск, Вие трябва да избягвате консумацията на сурови или полусурови меса, меки сирена и непастеризирано мляко и млечни продукти две седмици преди лечението, по време на лечението и в продължение на най-малко един месец след лечението с LEMTRADA.

Има съобщения за пневмонит (възпаление на белодробната тъкан) при пациенти, лекувани с LEMTRADA. Повечето случаи са настъпили в рамките на първия месец след лечението с LEMTRADA. Трябва да съобщите на Вашия лекар симптоми като задух, кашлица, хрипове, болка в гръдния кош или стягане и изкашляне на кръв, тъй като причината за тях може да е пневмонит.

Ако живеете в регион, в който инфекциите от **туберкулоза** се срещат често, може да сте изложени на по-висок риск от туберкуозна инфекция. Вашият лекар ще уреди да Ви направят скрининг изследване за туберкулоза.

Ако сте носител на **инфекция от хепатит В или хепатит С** (те засягат черния дроб), ще бъде необходимо по-голямо внимание преди да получите лечението с LEMTRADA, тъй като не е известно дали лечението може да доведе до активиране на хепатитната инфекция, което от своя страна може да увреди черния дроб.

- **Възпаление на жлъчния мехур**

LEMTRADA може да увеличи вероятността да получите възпаление на жлъчния мехур. Това може да се окаже сериозно заболяване, което може да бъде животозастрашаващо. Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако имате симптоми като болка в стомаха или дискомфорт, висока температура, гадене или повръщане.

- **Диагностицирано преди това раково заболяване**

Ако в миналото Ви е поставена диагноза раково заболяване, моля, информирайте Вашия лекар за това.

- **Ваксини**

Не е известно дали LEMTRADA повлиява Вашият отговор към ваксини. Ако не сте си направили всички задължителни стандартни ваксинации, Вашият лекар ще прецени дали трябва да Ви бъдат направени преди лечението с LEMTRADA. По-точно, Вашият лекар ще обмисли дали да Ви ваксинира срещу варицела (лещенка), ако не сте боледували от нея. Всички ваксини, от които се нуждаете, трябва да Ви бъдат направени най-малко 6 седмици преди започване на курса на лечение с LEMTRADA.

На Вас НЕ трябва да Ви се поставят определени видове ваксини (**живи вирусни ваксини**), ако наскоро сте лекувани с LEMTRADA.

Деца и юноши

LEMTRADA не е предназначена за прилагане при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е изпитвана при пациенти с МС на възраст под 18 години.

Други лекарства и LEMTRADA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства (включително всякакви ваксинации или билкови лекарства).

Освен LEMTRADA, съществуват и други лечения (включително такива за МС или за лечение на други болести), които могат да засегнат имунната Ви система и по този начин да повлияят способността Ви да се борите с инфекциите. Ако използвате такова лекарство, Вашият лекар може да Ви каже да спрете това лекарство преди да започнете лечението с LEMTRADA.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на всеки курс на лечение с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение.

Ако забременеете след лечението с LEMTRADA и получите нарушение на щитовидната жлеза по време на бременността, трябва да бъдете много внимателни. Нарушенията на щитовидната жлеза могат да бъдат вредни за бебето (вж. точка 2 *Предупреждения и предпазни мерки – автоимунни състояния*).

Кърмене

Не е известно дали LEMTRADA може да премине в кърмачето през кърмата, но има такава вероятност. Препоръчва се да не кърмите по време на всеки курс от лечението с LEMTRADA и в продължение на 4 месеца след всеки курс на лечение. Въпреки това от майчиното мляко може да има ползи (които помагат бебето да се предпази от инфекции), следователно трябва да говорите с Вашия лекар, ако планирате да кърмите бебето си. Той/тя ще Ви посъветва кое е най-добро за Вас и за Вашето бебе.

Фертилитет

По време на курса на лечение и в продължение на 4 месеца след това LEMTRADA може да се задържи в тялото Ви. Липсват данни дали LEMTRADA има някакви ефекти върху фертилитета през този период. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате планове да се опитате да забременеете. Няма данни, че LEMTRADA оказва влияние върху фертилитета при мъже.

Шофиране и работа с машини

Много пациенти получават нежелани реакции по време на инфузията или до 24 часа след инфузията на LEMTRADA, като някои от тях - например замаяване, може да не са безопасни при шофиране и работа с машини. Ако сте засегнати, спрете тези дейности, докато не се почувствате по-добре.

LEMTRADA съдържа калий и натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol **калий** (39 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа калий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol **натрий** (23 mg) на инфузия, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате LEMTRADA

Вашият лекар ще Ви обясни как ще Ви се прилага LEMTRADA. Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар.

Първоначалното лечение, което ще получите, ще се състои от една инфузия дневно в продължение на 5 дни (курс 1) и една инфузия дневно за 3 дни една година по-късно (курс 2). Между двата курса на лечение, няма да се провежда лечение с LEMTRADA. Два курса на лечение могат да намалят активността на МС до 6 години.

Някои пациенти, ако имат симптоми или признаци на заболяването МС след първите два курса, може да получат един или два допълнителни курса на лечение, състоящи се от една инфузия дневно в продължение на 3 дни. Тези допълнителни курсове на лечение ще бъдат приложени дванадесет месеца или повече след предходното лечение.

Максималната дневна доза е една инфузия.

LEMTRADA ще Ви се прилага като инфузия във вена. Всяка инфузия ще продължава приблизително 4 часа. Проследяването за нежелани реакции и редовното провеждане на изследвания трябва да продължи 4 години след последната инфузия.

За да Ви е по-лесно да разберете продължителността на ефектите от лечението и продължителността на изискващото се проследяване, моля вижте следната диаграма.



Проследяване след лечение с LEMTRADA

След като сте получили LEMTRADA, трябва да Ви се правят редовни изследвания, за да се гарантира, че потенциални нежелани реакции ще могат да бъдат диагностицирани своевременно и незабавно лекувани. Извършването на тези изследвания трябва да продължи до 4 години след Вашата последна инфузия, а те са описани в точка 4 – *най-важни нежелани реакции*.

Ако сте получили повече от необходимата доза LEMTRADA

Пациентите, на които погрешно е приложена повече от необходимата доза LEMTRADA в една инфузия, са получили сериозни нежелани реакции като главоболие, обрив, ниско кръвно налягане или ускорена сърдечна честота. Дози, които надвишават препоръчителната доза, могат да доведат до по-сериозни или по-продължителни инфузионни реакции (вж. точка 4) или до по-силен ефект върху имунната система. Лечението се състои в спиране на прилагането на LEMTRADA и лекуване на симптомите.

Пропуснати дози LEMTRADA

Малко е вероятно Вашата доза да бъде пропусната, тъй като се прилага от медицински специалист. Въпреки това, моля, имайте предвид, че в случай на пропусната доза, тя не трябва да се прилага в същия ден, като планираната доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-важните сериозни нежелани реакции са автоимунните състояния, описани в т. 2, които включват:

- **ИТП (нарушение в кръвосъсирването)**, (чести – могат да засегнат до 1 на 10 души): може да се прояви като малки разпръснати червени, розови или лилави точки върху кожата Ви; лесно получаване на подкожни синини (кръвонасядания); кръвотечение от порязване, което е по-трудно да бъде спряно; по-обилен, по-продължителен или по-чест от обикновено менструален цикъл, или кръвотечение в периода между две менструации; кръвотечение от венците или носа, което е новопоявило се или което изисква повече от обичайното време, за да спре; или изхрачване на кръв при кашлица.
- **нарушения на бъбреците**, (редки – могат да засегнат до 1 на 1 000 души): могат да се проявят като кръв в урината (урината Ви може да се оцвети в червено или в цвят на чай), или като подуване на краката и ходилата. Може също така да доведе до увреждане на белите дробове, което води до изхрачване на кръв при кашлица.

Ако забележите някои от тези признаци или симптоми на кръвотечение или нарушения на бъбреците, обадете се веднага на Вашия лекар, за да му съобщите симптомите. Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, трябва да потърсите спешна медицинска помощ.

- **нарушения на щитовидната жлеза**, (много чести – могат да засегнат повече от 1 на 10 души): могат да се проявят като прекомерно усилено потене; необяснено отслабване или наддаване на тегло; подуване на очите; нервност; ускорен пулс; чувство на студ; задълбочаваща се умореност; новопоявил се запек.
- **нарушения на червените и белите кръвни клетки**, (нечести – могат да засегнат до 1 на 100 души), които се диагностицират чрез направените Ви изследвания на кръв.

Всички тези сериозни нежелани реакции могат да започнат много години след като сте лекувани с LEMTRADA. Ако забележите някои от тези признаци и симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар, за да му ги съобщите. Освен това ще Ви се правят редовни изследвания на кръв и урина, за да се гарантира, че ако получите някое от тези състояния, те ще бъдат лекувани навреме.

Кратко описание на изследванията за автоимунни болести, които ще Ви бъдат правени:

Изследване	Кога?	Колко дълго време?
Кръвни изследвания (за диагностициране на всички важни сериозни нежелани реакции, описани по-горе)	Преди започване на лечението и всеки месец след лечението	До 4 години след Вашата последна инфузия на LEMTRADA
Изследване на урина (допълнително изследване за диагностициране на нарушения на бъбреците)	Преди започване на лечението и всеки месец след лечението	До 4 години след Вашата последна инфузия на LEMTRADA

Ако имате симптоми на ИТП, бъбречно или тиреоидно нарушение след този период, Вашият лекар ще Ви направи още изследвания. Вие трябва също така да продължите да следите за признаци и симптоми на нежелани реакции и след четирите години, както подробно е описано във Вашето Ръководство за пациента, а освен това трябва да продължите да носите в себе си и Сигналната Карта на пациента.

Друга **важна нежелана реакция е повишаването на риска от инфекции** (вижте по-долу за информация колко често пациентите получават инфекции). В повечето случаи те са леки, но могат да настъпят и **сериозни инфекции**.

Съобщете веднага на Вашия лекар, ако имате някои от следните признаци на инфекция

- висока температура и/или втрисане (студени тръпки)
- подути лимфни възли

За да помогне за намаляване на риска от някои инфекции, Вашият лекар може да обмисли да Ви ваксинира срещу варицела (лещенка) и/или други болести, срещу които според него е необходимо във Вашия случай (вж. точка 2: *Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA - Ваксини*). Наред с това Вашият лекар може да Ви предпише лекарство срещу херпес на устните (вж. точка 2: *Какво трябва да знаете, преди да приемете LEMTRADA - Инфекции*).

Най-честите нежелани лекарствени реакции са инфузионни реакции (вижте по-долу за информация колко често пациентите получават такива реакции), които могат да възникнат по време на вливане на инфузията или до 24 часа след инфузията. В повечето случаи те са леки, но е възможно някои от реакциите да бъдат сериозни. Може да настъпят и алергични реакции.

За да се опита да намали инфузионните реакции, Вашият лекар ще Ви даде лекарство (кортикостероид) преди всяка от първите 3 . инфузии на курса на лечение с LEMTRADA. Може да се дадат и други лечения за ограничаване на тези реакции, което става преди инфузията или след като получите симптоми. В допълнение, Вие ще бъдете наблюдавани по време на инфузията и в продължение на 2 часа след приключване на инфузията. В случай на сериозни реакции може да се намали скоростта на инфузията или инфузията да бъде спряна.

Моля, за повече информация вижте **Ръководство на пациента за LEMTRADA** относно посочените събития.

Това са **нежеланите реакции**, които може да получите:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- **Инфузионни реакции**, които могат да настъпят по време на вливане на инфузията или до 24 след инфузията: промени в сърдечната честота, главоболие, обрив, обрив по цялото тяло, висока температура, уртикария (копривна треска), втрисане, сърбеж, зачервяване на лицето и шията, чувство на умора, гадене
- **Инфекции**: инфекции на дихателните пътища, като например простуда и инфекции на синусите, инфекции на пикочните пътища, херпесни инфекции
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (лимфоцити, левкоцити, неутрофили)
- Нарушена функция на щитовидната жлеза, като повишена или намалена активност на щитовидната жлеза

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- **Инфузионни реакции**, които могат да настъпят по време на вливане на инфузията или до 24 часа след инфузията: нарушено храносмилане, дискомфорт в гръдния кош, болка, замаяване, променен вкус, трудно заспиване, затруднено дишане или недостиг на въздух, ниско кръвно налягане, болка на мястото на инфузията.
- **Инфекции**: кашлица, инфекции на ухото, грипоподобно заболяване, бронхит, пневмония, кандидоза (гъбична инфекция) на устата или на влагалището, херпес зостер, херпес на устните, подути или уголемени лимфни възли, грип, херпес зостер инфекция, инфекции на зъбите
- Увеличаване броя на белите кръвни клетки, като неутрофили, еозинофили (различни видове бели кръвни клетки), анемия, намаляване на процента на червените кръвни клетки, лесно или прекомерно образуване на синини или кръвене, подуване на лимфните възли
- прекомерен имунен отговор
- болка в гърба, шията или ръцете и краката, мускулна болка, мускулни спазми, ставна болка, болезненост в устата или гърлото
- възпаление на устата/венците/езика
- общ дискомфорт, слабост, повръщане, диария, коремна болка, стомашен грип, хълцане
- отклонения в чернодробните тестове
- киселини
- нарушения, които могат да бъдат открити при изследванията: кръв или белтък в урината, забавена сърдечна дейност, неритмична или необичайна сърдечна дейност, високо кръвно налягане, нарушена бъбречна функция, бели кръвни клетки в урината
- контузия
- пристъп на МС
- треперене, загуба на чувствителност, чувство на парене или боцкане (бодежи)
- автоимунно обусловена свръхактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза, тиреоидни антитела или гуша (подуване на щитовидната жлеза в областта на шията)
- подуване на ръцете и/или краката
- нарушения на зрението, конюнктивит, заболяване на очите, свързано с щитовидната жлеза
- световъртеж или загуба на равновесие, мигрена
- чувство на тревожност, депресия
- необичайно обилна, продължителна или нередовна менструация
- акне, зачервяване на кожата, прекомерно потене, промяна в цвета на кожата, кожни лезии, дерматит
- кръвотечение от носа, кръвонасядания (синини) под кожата
- косопад
- астма
- мускулна и костна болка, дискомфорт в гърдите

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- **Инфекции**: зъбен абсцес, стомашен грип, възпаление на венците, гъбички по ноктите, възпаление на сливиците, остър синусит, бактериална кожна инфекция, пневмонит, цитомегаловирусна инфекция
- гъбична инфекция на стъпалото
- абнормна вагинална намазка

- повишена чувствителност, сетивни нарушения като скованост, изтръпване и болка, тензионно главоболие
- двойно виждане
- болка в ухото
- трудно преглъщане, възпаление на гърлото, продуктивна кашлица
- намалено тегло, повишаване на теглото, намаляване на броя на червените кръвни клетки, повишена кръвна захар, увеличаване на размера на червените кръвни клетки
- запек, връщане на стомашна киселина в хранопровода (рефлукс), сухота в устата
- кръвене от ректума
- кръвене от венците
- намален апетит
- мехури, нощно изпотяване, подуване на лицето, екзема
- скованост, дискомфорт в ръцете и краката
- камъни в бъбреците, отделяне на кетонни тела в урината, бъбречно заболяване
- намален/отслабен имунитет
- туберкулоза
- възпаление на жлъчния мехур, със или без камъни в жлъчката
- брадавици

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- прекомерно активирание на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- листериоза/листериозен менингит
- кръвоизлив в белия дроб
- сърдечен удар (инфаркт)
- мозъчен удар
- разкъсване на сънната или гръбначната артерия (кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка)

Показвайте Сигналната карта на пациента и тази листовка на всеки лекар, който участва във Вашето лечение, не само на невролога си.

Тази информация ще намерите и в Сигналната карта на пациента и в Ръководството за пациента, които са Ви дадени от Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LEMTRADA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте този лекарствен продукт след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на флакона след съкращението "Годен до" и "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Препоръчва се този продукт да се използва веднага след разреждане поради възможен риск от микробно замърсяване. Ако не бъде използван веднага, времето и условията за съхранение преди приложение са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа на 2°C до 8°C, при защитени от светлина условия.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LEMTRADA

Активното вещество е алемтузумаб.

Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб в 1,2 ml.

Другите съставки са:

- динатриев фосфат дихидрат (E339)
- динатриев едетат
- калиев хлорид (E508)
- калиев дихидрогенфосфат (E340)
- полисорбат 80 (E433)
- натриев хлорид
- вода за инжекция

Как изглежда LEMTRADA и съдържание на опаковката

LEMTRADA е прозрачен, безцветен до леко жълтеникав концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат), който се предлага в стъклен флакон със запушалка.

Всяка кутия съдържа по 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Белгия

Производител

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Обединено кралство

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

С цел да се подпомогне обучението на пациентите относно възможните нежелани реакции и инструкциите какво да се прави в случай на определени нежелани реакции са налични следните материали за свеждане на риска до минимум,:

- 1 Сигнална карта на пациента: Предназначена е да бъде представяна от пациента на други медицински специалисти, за да ги предупреди за прилагането на LEMTRADA при този пациент
- 2 Ръководство за пациента: За допълнителна информация относно автоимунните реакции, инфекциите и друга информация.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Информация относно намаляване на риска – автоимунни състояния

- Изключително важно е Вашият пациент да разбере ангажимента си да се подлага на периодични изследвания (в продължение на 4 години след последната инфузия), дори при пациентите да няма симптоми и заболяването им от МС да е добре контролирано.
- Вие ще трябва да планирате и контролирате тези периодични наблюдения заедно с Вашия пациент.
- Ако не спазват указанията, възможно е пациентите да се нуждаят от допълнително съветване, за да се изтъкнат рисковете от пропускане на насрочени изследвания за проследяване.
- Вие трябва да наблюдавате техните резултати от изследванията и активно да следите за симптоми на нежелани събития.
- Разгледайте заедно с пациента Ръководството на пациента за LEMTRADA и Листовката за пациента. Напомняйте на пациента да бъде бдителен за симптоми, свързани с автоимунни състояния, и да търси медицинска помощ, ако има някакви опасения.

Предлагат се също така и обучителните материали за медицински специалисти:

- Ръководство за медицинския специалист за LEMTRADA
- Модул за обучение за LEMTRADA
- Контролен лист за предписващия LEMTRADA

За повече информация прочетете кратката характеристика на лекарствения продукт (достъпна е на уебсайта на ЕМА, посочен по-горе).

Информация за подготовка за прилагане на LEMTRADA и наблюдение на пациента

- На пациентите трябва да се направи премедикация с кортикостероиди непосредствено преди инфузията на LEMTRADA през първите 3 дни от всеки курс на лечение. Може също да се обмисли и премедикация с антихистамини и/или антипиретици преди прилагането на LEMTRADA.
- На всички пациенти по време на лечението и в продължение на 1 месец след лечението трябва да се прилага перорален антихерпесен продукт. В условията на клинични изпитвания на пациентите е прилаган ацикловир 200 mg два пъти дневно или негов еквивалент.
- Пълни изследвания на изходното ниво и скрининг, както е описано в КХП, точка 4.
- Преди прилагане съдържанието на флакона трябва да се огледа за наличие на видими частици и промяна на цвета. Не използвайте, ако са налице твърди (неразтворени) частици или ако концентратът е с променен цвят.
НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ ФЛАКОНИТЕ ПРЕДИ УПОТРЕБА.
- Използвайте антисептична техника, за да изтеглите 1,2 ml LEMTRADA от флакона и да ги инжектирате в 100 ml инфузионен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Сакът трябва леко да се обръща нагоре-надолу, за да се смеси разтворът. Трябва да се внимава, за да се гарантира стерилност на готовия разтвор.
- Прилагайте LEMTRADA инфузионен разтвор чрез интравенозно въвеждане в продължение на около 4 часа.
- В инфузионния разтвор с LEMTRADA не трябва да се добавят други лекарства, нито такива да се прилагат едновременно през същата интравенозна линия (система).
- Препоръчва се този продукт да се използва веднага след разреждане поради възможен риск от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди приложението са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 8 часа при температура 2°C до 8°C, при защитени от светлина условия.
- Трябва да се спазват процедурите за правилна работа и изхвърляне. Всякакви разлети количества или отпадъчни материали трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните изисквания
- След всяка инфузия пациентът трябва да бъде под наблюдение в продължение на 2 часа за свързани с инфузията реакции. Ако е необходимо, може да се започне симптоматично лечение – вж. КХП. Продължете да изследвате пациента всеки месец за автоимунни състояния до 4 години след последната инфузия. За повече информация вижте Ръководството за медицински специалисти за LEMTRADA или прочетете кратката характеристика на продукта, която можете да намерите на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA), посочен по-горе.