

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u suspenziji stanične kulture sisavaca (jajnici kineskog hrčka) u hranjivom mediju tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po infuziji, tj. zanemarive količine kalija.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po infuziji, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Bistar, bezbojan do blijedožuti koncentrat pH vrijednosti od 7,0 - 7,4.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

LEMTRADA je indicirana u liječenju odraslih bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) kada je bolest aktivna, što je definirano kliničkim ili slikovnim značajkama (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom LEMTRADA mora započeti i nadgledati neurolog koji ima iskustva u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom (MS). Specijalisti i oprema potrebni za pravovremenu dijagnozu i liječenje najčešćih nuspojava, naročito autoimunih stanja i infekcija, moraju biti dostupni.

Moraju biti dostupni osoblje i oprema za liječenje reakcija preosjetljivosti i/ili anafilaktičkih reakcija.

Bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA moraju dobiti Karticu za bolesnika i Vodič za bolesnike te moraju biti informirani o rizicima povezanim s lijekom LEMTRADA (vidjeti, također, Uputu o lijeku).

Doziranje

Preporučena doza alemtuzumaba je 12 mg/dan, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u 2 ciklusa liječenja, te ako je potrebno mogu se primijeniti do 2 dodatna ciklusa liječenja.

Početno liječenje od 2 ciklusa:

- Prvi ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (ukupna doza 60 mg)
- Drugi ciklus liječenja: 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza 36 mg) primijenjeno 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja.

Mogu se razmotriti najviše dva dodatna ciklusa liječenja ako je potrebno (vidjeti dio 5.1):

- Treći ili četvrti ciklus: 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza od 36 mg) primijenjeno najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja kod bolesnika s aktivnom multiplom sklerozom definiranom na temelju kliničkih ili slikovnih značajki (vidjeti dio 5.1).

Propuštene doze ne smiju se primijeniti istoga dana kada i doza predviđena po rasporedu.

Praćenje bolesnika

Preporučuje se liječenje u obliku početnog liječenja od 2 ciklusa te ako je potrebno do 2 dodatna ciklusa liječenja (vidjeti doziranje), uz praćenje bolesnika radi utvrđivanja sigurnosti od početka prvog ciklusa liječenja do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije drugog ciklusa liječenja. Ako se primjenjuje treći ili četvrti ciklus, praćenje sigurnosti nastavlja se do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Bolesnici moraju tijekom svakog od prvih 3 dana bilo kojeg ciklusa liječenja primiti premedikaciju kortikosteroidima neposredno prije primjene lijeka LEMTRADA. U kliničkim su ispitivanjima tijekom prvih 3 dana svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA bolesnici primili premedikaciju metilprednizolonom u dozi od 1000 mg.

Osim toga, može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima prije primjene lijeka LEMTRADA.

U svih se bolesnika mora primijeniti peroralna profilaksa za infekciju herpesom, koja počinje prvog dana svakog ciklusa liječenja i traje još najmanje mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA (vidjeti i "Infekcije" u dijelu 4.4). U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja nisu obuhvatila bolesnike starije od 61 godina. Nije utvrđeno reagiraju li stariji bolesnici drugačije od mladih bolesnika.

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

LEMTRADA nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA u djece s MS-om u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene alemtuzumaba kod djece u dobi od rođenja do manje od 10 godina za liječenje multiple skleroze. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

LEMTRADA se prije infuzije mora razrijediti. Razrijeđena otopina primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 4 sata.

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom sve do izlječenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

LEMTRADA se ne preporučuje za bolesnike kod kojih bolest nije aktivna ili za one koji su stabilni na trenutnoj terapiji.

Bolesnicima koji se liječe lijekom LEMTRADA mora se dati uputa o lijeku, Kartica za bolesnika i Vodič za bolesnika. Bolesnici prije liječenja moraju biti informirani o rizicima i koristima te o nužnosti da pristanu na praćenje od početka liječenja do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije u drugom ciklusu liječenja lijekom LEMTRADA. Ako se primjenjuje dodatni ciklus, praćenje sigurnosti se treba nastaviti do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije.

Autoimunost

Liječenje može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja autoimuno posredovanih stanja, uključujući imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), poremećaje štitnjače ili, rijetko, nefropatije (npr. bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu). Potreban je oprez u bolesnika s prethodnim autoimunim stanjima, a osim multiple skleroze, premda dostupni podaci upućuju da nakon liječenja lijekom LEMTRADA nije došlo do pogoršanja već postojećih autoimunih stanja.

Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)

Ozbiljni slučajevi ITP-a zabilježeni su u 12 (1%) liječenih bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze (odgovara godišnjoj stopi od 4,7 slučaja/1000 bolesnik-godina). Dodatnih 12 ozbiljnih slučajeva ITP-a opaženo je kroz medijan praćenja od 6,1 godine (maksimalno 12 godina) (kumulativna godišnja stopa od 2,8 događaja/1000 bolesnik-godina). U jednog se bolesnika razvio ITP koji je prepoznat tek nakon uvođenja mjesečnih kontrola krvne slike. Bolesnik je preminuo zbog krvarenja u mozak. U 79,5% slučajeva ITP se pojavljivao unutar 4 godine nakon prvog izlaganja. Međutim, u nekim slučajevima ITP se razvio godinama kasnije. Simptomi ITP-a mogu uključivati (no nisu ograničeni na) podložnost nastanku modrica, petehije, spontano krvarenje iz sluznica (npr. epistaksa, hemoptiza), menstrualno krvarenje koje je obilnije nego uobičajeno ili neredovito. Hemoptiza ujedno može biti indikacija za anti-GBM bolest (vidjeti dolje), te je potrebna odgovarajuća diferencijalna dijagnoza. Uputite bolesnika da pažljivo prati simptome koje bi mogao doživjeti i da u slučaju bilo kakve nedoumice odmah potraži liječničku pomoć.

Kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom treba napraviti prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Nakon tog vremenskog razdoblja, treba provesti testiranje, ovisno o kliničkim znakovima koji ukazuju na ITP. Ako se sumnja na ITP, treba odmah napraviti kompletnu krvnu sliku.

Ako se ITP potvrdi, treba odmah započeti s odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući trenutačno upućivanje bolesnika specijalistu. Podaci iz kliničkih ispitivanja multiple skleroze pokazali su da pridržavanje zahtjeva za redovitim kontrolom krvne slike te edukacija o znakovima i simptomima ITP-a dovodi do ranog otkrivanja i liječenja ITP-a, koji u većini slučajeva reagira na prvu liniju liječenja.

Nije poznat potencijalan rizik povezan s ponovnim liječenjem lijekom LEMTRADA nakon pojave ITP-a.

Nefropatije

U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze u 6 (0,4%) bolesnika kroz medijan praćenja od 6,1 godine (maksimalno 12 godina) primijećene su nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM), koje su se obično pojavljivale unutar 39 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka LEMTRADA. U kliničkim su ispitivanjima zabilježena dva slučaja anti-GBM bolesti.

Oba su slučaja bila ozbiljna, prepoznata rano kroz kliničko i laboratorijsko praćenje, a ishod im je nakon liječenja bio pozitivan.

Kliničke manifestacije nefropatije mogu uključivati povišene razine kreatinina u serumu, hematuriju i/ili proteinuriju. Iako nije zabilježeno u kliničkim ispitivanjima, uz anti-GBM bolest može se javiti alveolarno krvarenje u obliku hemoptize. Hemoptiza ujedno može biti indikacija za ITP (vidjeti gore), te je potrebna odgovarajuća diferencijalna dijagnoza. Bolesnika se mora podsjetiti da pažljivo prati simptome koje bi mogao doživjeti i da u slučaju bilo kakve nedoumice odmah potraži liječničku pomoć. Anti-GBM bolest može uzrokovati zatajenje bubrega, zbog čega će biti potrebna dijaliza i/ili transplantacija ako se odmah ne liječi, te može biti opasna po život ako se ne liječi.

Razine kreatinina u serumu treba utvrditi prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Mikroskopsku analizu mokraće treba provoditi prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga, do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Ako se primijete klinički značajne promjene kreatinina u serumu u odnosu na početne vrijednosti, nerazjašnjena hematurija i/ili proteinurija, moraju se provesti dodatne pretrage za nefropatije, uključujući i trenutačno upućivanje bolesnika liječniku specijalistu. Rano otkrivanje i liječenje nefropatija može smanjiti rizik od loših ishoda. Nakon tog razdoblja moraju se provesti testiranja na temelju kliničkih nalaza koji upućuju na nefropatije.

Nije poznat potencijalan rizik povezan s ponovnim liječenjem lijekom LEMTRADA nakon pojave nefropatija.

Poremećaji štitnjače

Endokrini poremećaji štitnjače uključujući autoimune poremećaje štitnjače zabilježeni su u 36,8% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg, u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, s medijanom praćenja od 6,1 godine (maksimalno 12 godina) od prvog izlaganja lijeku LEMTRADA. Incidencija događaja štitnjače bila je veća u bolesnika s poremećajima štitnjače u povijesti bolesti u obje liječene skupine, onoj na lijeku LEMTRADA i onoj na interferonu beta 1a (IFNB-1a). Kod bolesnika s postojećim poremećajem štitnjače, lijek LEMTRADA treba primijeniti ako potencijalna korist opravdava potencijalne rizike. Primijećeni autoimuni poremećaji štitnjače uključivali su hipertireozu ili hipotireozu. Većina događaja bila je blage do umjerene težine. Ozbiljni su se endokrini događaji javili u 4,4% bolesnika, a u više od 1 bolesnika javili su se Basedowljeva bolest (poznata i kao Gravesova bolest), hipertireoza, hipotireoza, autoimuni tireoiditis i gušavost. Većina događaja povezanih sa štitnjačom liječena je standardnom medikamentoznom terapijom, no u nekih je bolesnika bila potrebna kirurška intervencija. U kliničkim ispitivanjima, bolesnicima koji su razvili događaje povezane sa štitnjačom dopušteno je primati ponovno liječenje lijekom LEMTRADA. Premda je iskustvo ograničeno, bolesnici koji su ponovno liječeni općenito nisu doživjeli pogoršanje težine poremećaja štitnjače. Daljnje liječenje lijekom LEMTRADA mora se razmotriti prema individualnom slučaju, uzimajući u obzir kliničko stanje dotičnog pacijenta.

Pretrage funkcije štitnjače, poput određivanja razine hormona koji stimulira štitnjaču, treba provesti prije početka liječenja i svaka tri mjeseca nakon toga, sve do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Nakon tog razdoblja, pretrage treba provoditi na temelju kliničkih nalaza koju upućuju na poremećaj štitnjače.

Bolest štitnjače predstavlja poseban rizik u trudnica (vidjeti dio 4.6).

U kliničkim ispitivanjima, 74% bolesnika koji su na početku ispitivanja bili pozitivni na protutijela protiv tiroidne peroksidaze (anti-TPO) razvili su događaj štitnjače u usporedbi s 38% bolesnika koji su na početku ispitivanja bili negativni. Velika većina (približno 80%) bolesnika koji su iskusili događaj štitnjače nakon liječenja bili su negativni na protutijela anti-TPO na početku ispitivanja. Stoga, neovisno o statusu protutijela anti-TPO prije liječenja, bolesnici mogu razviti štetan događaj povezan sa štitnjačom pa se moraju provoditi redovito sva testiranja kako je prethodno opisano.

Citopenije

Suspektne autoimune citopenije, poput neutropenije, hemolitičke anemije i pancitopenije, nisu često prijavljene u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze. Pojava citopenije kontrolira se nalazima kompletne krvne slike (vidjeti gore pod ITP). Ako se citopenija potvrdi, treba odmah započeti s odgovarajućom medicinskom intervencijom, uključujući upućivanje bolesnika liječniku specijalistu.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima, reakcije povezane s infuzijom opisuju se kao bilo koja nuspojava koja se pojavi tijekom infuzije lijeka LEMTRADA ili unutar 24 sata nakon nje. Većina tih reakcija može biti uzrokovana otpuštanjem citokina tijekom infuzije. U većine bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze javile su se blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom tijekom i/ili unutar 24 sata nakon primjene lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom bila je veća u prvom ciklusu nego u sljedećim ciklusima. Kroz sva dostupna praćenja, uključujući bolesnike koji su primili dodatni ciklus liječenja, najčešće reakcije povezane s infuzijom uključivale su glavobolju, osip, pireksiju, mučninu, urtikariju, pruritus, nesanicu, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, umor, dispneju, disgeuziju, nelagodu u prsištu, generalizirani osip, tahikardiju, bradikardiju, dispepsiju, omaglicu i bol. U 3% bolesnika javile su se ozbiljne reakcije i uključivale su slučajeve glavobolje, pireksije, urtikarije, tahikardije, fibrilacije atrijske, mučnine, nelagode u prsištu i hipotenzije. Kliničke manifestacije anafilaksije mogu se pojaviti slično kao kliničke manifestacije reakcija povezanih s infuzijom, no imaju tendenciju biti teže ili potencijalno opasne po život. Reakcije koje se pripisuju anafilaksiji rijetko su prijavljene, za razliku od reakcija povezanih s infuzijom.

Kako bi se ublažile reakcije povezane s infuzijom, preporučuje se premedikacija bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Većina bolesnika u kontroliranim kliničkim ispitivanjima primala je antihistaminike i/ili antipiretike prije barem jedne infuzije lijeka LEMTRADA. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti u bolesnika unatoč premedikaciji. Preporučuje se motriti bolesnika tijekom infuzije i 2 sata nakon infuzije lijeka LEMTRADA, zbog pojave reakcija na infuziju. Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, treba prema potrebi započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Ako bolesnik ne podnosi dobro infuziju, može se produljiti njezino trajanje. U slučaju pojave ozbiljnih reakcija, treba razmotriti trenutni prekid intravenske infuzije. U kliničkim su ispitivanjima anafilaksija ili ozbiljne reakcije koje su zahtijevale prekid liječenja bile vrlo rijetke.

Liječnici moraju biti upoznati s kardiološkom poviješću bolesti bolesnika, jer reakcije povezane s infuzijom mogu uključivati srčane simptome, kao što je tahikardija.

Moraju biti dostupni osoblje i oprema za liječenje anafilaksije ili ozbiljnih reakcija.

Infekcije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, u trajanju do 2 godine, infekcije su se javile u 71% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg, u odnosu na 53% bolesnika liječenih supkutanim interferonom beta-1a [IFNB-1a] (44 µg triput tjedno), a pretežno su bile blage do umjerene. Infekcije, koje su se javljale češće u bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA nego u bolesnika koji su primali IFNB-1a, uključivale su nazofaringitis, infekciju mokraćnih putova, infekciju gornjih dišnih puteva, sinusitis, oralni herpes, gripu i bronhitis. Ozbiljne infekcije javile su se u 2,7% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, u usporedbi s 1% bolesnika koji su primali IFNB-1a u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze. Ozbiljne infekcije u skupini liječenoj lijekom LEMTRADA uključivale su: apendicitis, gastroenteritis, upalu pluća, herpes zoster i infekciju zuba. Infekcije su u načelu bile uobičajenog trajanja, a povukle su se nakon standardne terapije.

Kumulativna godišnja stopa infekcija bila je 0,99 kroz medijan praćenja od 6,1 godine (maksimalno 12 godina) od prvog izlaganja lijeku LEMTRADA, u usporedbi s 1,27 u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Ozbiljne infekcije virusom varičela zoster, uključujući primarnu varičelu i reaktivaciju varičela zoster virusa, javljale su se češće u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima liječeni lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg (0,4%), u usporedbi s bolesnicima koji su primali IFNB-1a (0%). U bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg također je zabilježena infekcija cerviksa humanim papiloma virusom (HPV), uključujući cervikalnu displaziju (2%). Preporučuje se jednom godišnje u bolesnika provesti probir na HPV.

U bolesnika, koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječeni lijekovima LEMTRADA i IFNB-1a, zabilježena je tuberkuloza. Aktivna i latentna tuberkuloza zabilježene su u 0,3% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, najčešće u endemskim regijama. Prije početka liječenja, svi se bolesnici moraju procijeniti na postojanje aktivne ili neaktivne („latentne“) infekcije tuberkulozom, u skladu s lokalnim smjernicama.

Listerioza/*meningitis uzrokovan listerijom* prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, uglavnom unutar jednog mjeseca nakon infuzije lijeka LEMTRADA. Kako bi se smanjio rizik, od infekcije bolesnici koji primaju lijek LEMTRADA trebali bi izbjegavati uzimanje sirovog ili nedovoljno kuhanog mesa, mekanih sireva i nepasteriziranih mliječnih proizvoda dva tjedna prije, tijekom i barem mjesec dana nakon infuzije lijeka LEMTRADA.

Površinske gljivične infekcije, naročito oralna i vaginalna kandidijaza, češće su se javljale u bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze liječeni lijekom LEMTRADA (12%), nego u onih koji su primali IFNB-1a (3%).

Pneumonitis je prijavljen u bolesnika koji su primili infuziju lijeka LEMTRADA. Većina slučajeva dogodila se u prvom mjesecu nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Bolesnike treba savjetovati da prijave simptome pneumonitisa, što može uključivati nedostatak zraka, kašalj, piskanje pri disanju, bol ili stezanje u prsnoj koži i hemoptizu.

Početak liječenja lijekom LEMTRADA treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom sve do izlječenja. Bolesnike koji primaju lijek LEMTRADA treba uputiti da prijave simptome infekcija liječniku

Profilaksa peroralnim lijekom protiv herpesa mora se uvesti prvoga dana liječenja lijekom LEMTRADA i primjenjivati najmanje mjesec dana nakon svakog ciklusa liječenja. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.

LEMTRADA se za liječenje multiple skleroze nije primjenjivala istodobno s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima, niti nakon njih. Kao i s ostalim imunomodulirajućim terapijama, potencijalni kombinirani učinak na imunološki sustav bolesnika mora se uzeti u obzir kada se razmatra primjena lijeka LEMTRADA. Istodobna primjena lijeka LEMTRADA s bilo kojim od navedenih lijekova može povećati rizik od imunosupresije.

Nema podataka o povezanosti lijeka LEMTRADA s reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV) ili virusa hepatitisa C (HCV), jer su bolesnici koji su pokazivali znakove aktivne ili kronične infekcije bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Prije početka primjene lijeka LEMTRADA, mora se razmotriti provođenje probira bolesnika s visokim rizikom od infekcije HBV-om i/ili HCV-om. Nužan je oprez pri propisivanju lijeka LEMTRADA bolesnicima za koje se utvrdilo da su nositelji HBV-a i/ili HCV-a, jer ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od ireverzibilnog oštećenja jetre povezanog s mogućom reaktivacijom virusa kao posljedicom svog postojećeg stanja.

Maligne bolesti

Kao i kod svih ostalih imunomodulirajućih terapija, potreban je oprez prilikom započinjanja liječenja lijekom LEMTRADA u bolesnika s prethodno postojećom i/ili aktivnom malignom bolešću. Trenutačno nije poznato uzrokuje li lijek LEMTRADA veći rizik za razvoj malignih bolesti štitnjače, budući da je sama tiroidna autoimunost rizični faktor za maligne bolesti štitnjače.

Kontracepcija

Opazeno je da LEMTRADA prolazi kroz placentu i ima potencijalno farmakološko djelovanje u miševa tijekom gestacije i nakon okota. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvorne kontracepcijske mjere tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA (vidjeti dio 4.6).

Cjepiva

Preporučuje se da bolesnici dovrše sva cijepljenja predviđena lokalnim programom najmanje 6 tjedana prije liječenja lijekom LEMTRADA. Nije ispitana sposobnost stvaranja imunološkog odgovora ni na koje cjepivo nakon liječenja lijekom LEMTRADA.

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA nije formalno ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, pa se takva cjepiva ne smiju primjenjivati u bolesnika s MS-om koji su nedavno primili terapiju lijekom LEMTRADA.

Testiranje na protutijela na virus varičela zoster/cijepljenje

Kao kod svakog imunomodulacijskog lijeka, prije početka ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, bolesnike koji prethodno nisu imali vodene kozice ili nisu cijepljeni protiv varičela zoster virusa (VZV), treba testirati na protutijela na VZV. U bolesnika koji nemaju protutijela, mora se razmotriti cijepljenje protiv VZV-a prije početka liječenja lijekom LEMTRADA. Da bi cijepljenje protiv VZV-a bilo potpuno učinkovito, liječenje lijekom LEMTRADA treba odgoditi za 6 tjedana nakon cijepljenja.

Preporučene laboratorijske pretrage za praćenje bolesnika

Do 48 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, treba periodički provoditi laboratorijske pretrage, kako bi se pratila pojava ranih znakova autoimune bolesti:

- Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga)
- Razine kreatinina u serumu (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga)
- Mikroskopska analiza mokraće (prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga)
- Pretraga funkcije štitnjače, kao što je razina hormona koji stimulira rad štitnjače (prije početka liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga)

Nakon tog razdoblja, moraju se provesti dodatna testiranja svih kliničkih nalaza koji upućuju na nefropatije ili poremećaje funkcije štitnjače.

Podaci o primjeni alemtuzumaba prije stavljanja u promet lijeka LEMTRADA prikupljene izvan ispitivanja koja je sponzorirala kompanija

Sljedeće su nuspojave utvrđene prije registracije lijeka LEMTRADA, tijekom primjene alemtuzumaba za liječenje B-stanične kronične limfocitne leukemije (B-KLL) kao i za liječenje drugih poremećaja, obično u većim i češćim dozama (npr. 30 mg) od one preporučene za liječenje multiple skleroze. S obzirom da su te nuspojave prijavljene dobrovoljno, u populaciji čija veličina nije sa sigurnošću utvrđena, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročnu povezanost s izlaganjem alemtuzumabu.

Autoimuna bolest

Autoimuni događaji prijavljeni u bolesnika liječenih alemtuzumabom uključuju neutropeniju, hemolitičku anemiju (uključujući smrtni slučaj), stečenu hemofiliju, anti-GBM bolest i bolest štitnjače. U bolesnika liječenih alemtuzumabom, koji nemaju multiplu sklerozu, prijavljene su ozbiljne i ponekad smrtonosne autoimune pojave, uključujući autoimunu hemolitičku anemiju, autoimunu trombocitopeniju, aplastičnu anemiju, Guillain-Barréov sindrom i kroničnu upalnu demijelinizirajuću poliradikuloneuropatiju. U jednog je onkološkog bolesnika liječenog alemtuzumabom zabilježen

pozitivan nalaz Coombsova testa. U jednog je onkološkog bolesnika liječenog alemtuzumabom prijavljena smrt prilikom transfuzije povezana s reakcijom presatka protiv primatelja.

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze, a liječeni su alemtuzumabom u dozama većim ili učestalijim od doza koje se primjenjuju za liječenje MS-a, primijećene su ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, koje su ponekad imale smrtni ishod, uključujući bronhospazam, hipoksiju, sinkopu, plućne infiltrate, sindrom akutnog respiratornog distresa, respiratorni arrest, infarkt miokarda, aritmije, akutno zatajenje srca i srčani arrest. Također su prijavljeni teška anafilaksija i druge reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktički šok i angioedem.

Infekcije i infestacije

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze, a liječeni su alemtuzumabom u dozama većim ili učestalijim od doza koje se primjenjuju za liječenje multiple skleroze, primijećene su ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije virusima, bakterijama, protozoama i gljivicama, uključujući i one nastale uslijed reaktivacije latentnih infekcija. U bolesnika s B-staničnom kroničnom limfocitnom leukemijom (B-KLL) prijavljena je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), neovisno o liječenju alemtuzumabom. Učestalost PML-a u bolesnika s B-KLL-om liječenih alemtuzumabom nije veća od osnovne učestalosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

U bolesnika koji ne boluju od multiple skleroze prijavljene su teške reakcije krvarenja.

Srčani poremećaji

U bolesnika bez multiple skleroze, koji su liječeni alemtuzumabom, a prethodno su primali potencijalno kardiotoksične lijekove, prijavljeni su kongestivno zatajenje srca, kardiomiopatija i smanjena ejakcijska frakcija.

Limfoproliferacijski poremećaji povezani s Epstein-Barrovim virusom

Izvan opsega ispitivanja koje je sponzorirala kompanija primijećeni su limfoproliferacijski poremećaji povezani s Epstein-Barrovim virusom.

LEMTRADA sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po infuziji, tj. zanemarive količine kalija.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po infuziji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija drugih lijekova s lijekom LEMTRADA kod primjene preporučene doze u bolesnika s multiplom sklerozom. U kontroliranom kliničkom ispitivanju, bolesnici s MS-om nedavno liječeni beta interferonom ili glatiramer acetatom, morali su prekinuti liječenje 28 dana prije početka liječenja lijekom LEMTRADA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Koncentracije u serumu bile su niske ili nemjerljive unutar približno 30 dana nakon svakog ciklusa liječenja. Stoga žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom LEMTRADA i do 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja.

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni alemtuzumaba u trudnica. LEMTRADA se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod.

Poznato je da humani IgG prelazi placentarnu barijeru; alemtuzumab također može prijeći placentarnu barijeru i tako potencijalno predstavljati rizik za plod. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznato može li alemtuzumab uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica niti utječe li na sposobnost reprodukcije.

Bolest štitnjače (vidjeti dio 4.4 *Poremećaji štitnjače*) predstavlja poseban rizik za trudnice. Ako se hipotireoza tijekom trudnoće ne liječi, postoji povećan rizik od spontanog pobačaja i štetnih učinaka na plod, kao što su mentalna retardacija i patuljast rast. U majki s Gravesovom bolešću, majčina protutijela koja stimuliraju receptore hormona štitnjače mogu se prenijeti na plod u razvoju i uzrokovati prolaznu neonatalnu Gravesovu bolest.

Dojenje

Alemtuzumab je otkriven u mlijeku i mladunčadi ženki miševa tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se alemtuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad. Stoga dojenje treba prekinuti tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA i 4 mjeseca nakon posljednje infuzije u sklopu svakog ciklusa liječenja. Međutim, koristi od imuniteta stečenog kroz majčino mlijeko mogu nadilaziti rizike od potencijalne izloženosti dojenog novorođenčeta/dojenčeta alemtuzumabu.

Plodnost

Nema odgovarajućih kliničkih sigurnosnih podataka o učinku lijeka LEMTRADA na plodnost. U podispitivanju, u kojem je sudjelovalo 13 bolesnika muškoga spola liječenih lijekom LEMTRADA (u dozama od 12 mg ili 24 mg), nisu pronađeni dokazi aspermije, azoospermije, stalno smanjenog broja spermija, poremećaja pokretljivosti niti povećanja morfoloških anomalija spermija.

Poznato je da je CD52 prisutan u reproduktivnim tkivima ljudi i glodavaca. Podaci dobiveni na životinjama pokazali su učinke na plodnost u humaniziranih miševa (vidjeti dio 5.3), no na temelju dostupnih podataka nije poznat potencijalan utjecaj na plodnost u ljudi tijekom razdoblja izloženosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

LEMTRADA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Većina bolesnika doživljava reakcije povezane s infuzijom, koje se pojavljuju tijekom ili unutar 24 sata nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Neke od reakcija povezanih s infuzijom (npr. omaglica) mogle bi privremeno utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, pa je potreban oprez do prestanka istih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u kliničkim ispitivanjima

Ukupno je 1486 bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA (12 mg ili 24 mg) sačinjavalo populaciju iz koje su prikupljeni podaci o sigurnosti primjene za objedinjenu analizu kliničkih ispitivanja multiple skleroze s medijanom praćenja od 6,1 godine (maksimalno 12 godina), u kojima je ukupno praćenje sigurnosti iznosilo 8635 bolesnik-godina.

Najvažnije nuspojave su autoimunost (imuna trombocitopenična purpura (ITP), poremećaji štitnjače, nefropatije, citopenije), reakcije povezane s infuzijom i infekcije. One su opisane u dijelu 4.4.

Najčešće nuspojave lijeka LEMTRADA ($u \geq 20\%$ bolesnika) bile su osip, glavobolja, pireksija i infekcije dišnih puteva.

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku temelji se na objedinjenim podacima o sigurnosti primjene u svih bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg tijekom svih dostupnih praćenja u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave koje su se javile u $\geq 0,5\%$ bolesnika navedene su prema klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) i preporučenom pojmu (engl. *Preferred Term*, PT) Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA). Učestalost pojavljivanja definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave u ispitivanjima 1, 2, 3 i 4 primijećene u $\geq 0,5\%$ bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg i nadzor nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, infekcija herpes virusom ¹ , infekcija herpesom zosterom ²	infekcije donjih dišnih putova, gastroenteritis, oralna kandidijaza, vulvovaginalna kandidijaza, gripa, upala uha, pneumonija, vaginalna infekcija	infekcija zuba, absces zuba, onihomikoza, virusni gastroenteritis, gingivitis, gljivična infekcija kože, tonsilitis, akutni sinusitis, bakterijska vaginoza, celulitis, pneumonitis	listerioza/meningitis uzrokovan listerijom
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			papilomi na koži	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija, leukopenija	Limfadenopatija, imuna trombocitopenijska purpura, trombocitopenija, povišen broj bijelih krvnih stanica, anemija, smanjene vrijednosti hematokrita, neutrofilija, povišen broj eozinofila	monocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava		sindrom otpuštanja citokina	preosjetljivost	
Endokrini poremećaji	Basedowljeva bolest, hipertireoza, hipotireoza	autoimuni tireoiditis, guša, pozitivna protutijela na štitnjaču		
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjeni apetit	

Psihijatrijski poremećaji		nesanica*, anksioznost, depresija		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*	relaps multiple skleroze, omaglica*, hipoestezija, parestezija, tremor, disgeuzija*	poremećaj osjeta, hiperestezija	
Poremećaji oka		konjunktivitis, endokrina oftalmopatija, zamagljen vid	diplopija	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	bol u uhu	
Srčani poremećaji	tahikardija*	bradikardija*, palpitacije		
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine*	hipotenzija*, hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		dispneja*, kašalj, epistaksa, štucanje, bol u ustima i ždrijelu	stezanje u grlu, nadraženost grla, astma, produktivni kašalj	
Poremećaji probavnog sustava	mućnina*	bol u abdomenu, povraćanje, proljev, dispepsija*, stomatitis	konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, krvarenje iz desni, suha usta, disfagija, poremećaj probavnog sustava, hematoheziya	
Poremećaji jetre i žući		povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikariya*, osip*, pruritus*, generalizirani osip*	eritem, ekhimoza, alopecija, hiperhidroza, akne	mjehurići, noćno znojenje, kožne lezije, oticanje lica, ekcem, dermatitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija, slabost mišića, artralgiya, bol u leđima, bol u udovima, grćenje mišića, bol u vratu	mišićno-koštana bol, mišićno-koštana ukoćenost, mišićno-koštana bol u prsnom košu, nelagoda u udovima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija, hematurija	nefrolitijaza, ketonurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		menoragija, neredovite mjesećnice	cervikalna displazija, amenoreja	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija*, umor*, zimica*	nelagoda u prsištu*, bol*, periferni edem, astenija, bolest nalik gripi, malaksalost, bol na mjestu infuzije			
Pretrage		povišena vrijednost kreatinina u krvi, povišen broj limfocita, urin pozitivan na leukocitnu esterazu	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, smanjen broj crvenih krvnih stanica, pozitivan test na bakterije, smanjen omjer CD4/CD8, povišena vrijednost glukoze u krvi, povećan srednji volumen stanice		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		kontuzija, reakcija povezana s infuzijom			

¹ infekcije virusom herpesa uključuju preporučene pojmove: oralni herpes, herpes simplex, genitalni herpes, infekcija virusom herpesa, genitalni herpes simplex, dermatitis uzrokovan herpesom, očni herpes simplex, pozitivan serološki nalaz na herpes simplex.

² infekcije uzrokovane herpes zosterom uključuju preporučene pojmove: herpes zoster, diseminirani kožni herpes zoster, očni herpes zoster, neurološka infekcija uzrokovana herpes zosterom, meningitis uzrokovan herpes zosterom

Opis odabranih nuspojava

Pojmovi označeni zvjezdicom (*) u Tablici 1 obuhvaćaju nuspojave prijavljene kao reakcije povezane s infuzijom. Reakcije povezane s infuzijom također uključuju fibrilaciju atriya i anafilaksiju, ali se one javljaju u manje od 0,5% bolesnika, što je određeno kao granična vrijednost iznad koje se nuspojavu smatra povezanom s primjenom lijeka (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil u dugoročnom praćenju

Vrste nuspojava, uključujući ozbiljnost i težinu, zapažene u skupinama liječenim lijekom LEMTRADA kroz sva dostupna praćenja uključujući bolesnike koji su primili dodatni ciklus liječenja bile su slične onima iz aktivno kontroliranih ispitivanja. Incidencija reakcija povezanih s infuzijom bila je viša u prvom ciklusu nego u narednim ciklusima.

U bolesnika koji su nastavili liječenje iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, a koji nisu dodatno primili lijek LEMTRADA nakon početna 2 ciklusa liječenja, stopa (nuspojave po osobi-godina) najčešćih nuspojava bila je usporediva ili smanjena od 3.do 6.godine u usporedbi s 1.i 2.godinom. Stopa nuspojava povezanih sa štitnjačom bila je najveća u trećoj godini nakon koje se smanjila.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima dva bolesnika oboljela od multiple skleroze primila su do 60 mg lijeka LEMTRADA (tj. ukupnu dozu za početni ciklus liječenja) u jednoj infuziji te su se u njih javile ozbiljne reakcije (glavobolja, osip i hipotenzija ili sinusna tahikardija). Doze lijeka LEMTRADA veće od onih ispitivanih u kliničkim ispitivanjima mogu pojačati intenzitet i/ili produljiti trajanje reakcija povezane s infuzijom ili njihove učinke na imunološki sustav.

Za predoziranje alemtuzumabom ne postoji poznati protulijek. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka i suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA34

Mehanizam djelovanja

Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK, usmjereno na glikoprotein CD52 molekularne težine 21-28 kD, koji se nalazi na staničnoj površini. Alemtuzumab je IgG1 kapa protutijelo s humanim varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te komplementarnim određenim regijama murinog (štakorskog) monoklonskog protutijela. Približna molekularna težina protutijela iznosi 150 kD.

Alemtuzumab se veže na CD52, antigen na površini stanice prisutan u visokim koncentracijama na T (CD3⁺) i B limfocitima (CD19⁺) i u nižim koncentracijama na NK stanicama, monocitima i makrofagima. CD52 nije uopće prisutan ili je prisutan u vrlo maloj mjeri na neutrofilima, stanicama plazme ili matičnim stanicama u koštanoj srži. Alemtuzumab djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini stanice.

Mehanizam kojim LEMTRADA ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. No istraživanja ukazuju na imunomodulatorne učinke putem deplecije i repopulacije limfocita, uključujući:

- Promjene u broju, udjelima i svojstvima nekih podskupina limfocita nakon liječenja
- Povećanje udjela podskupina regulatornih T stanica
- Povećanje udjela memorijskih T i B limfocita
- Prolazne učinke na komponente urođenog imuniteta (tj. neutrofile, makrofage, NK stanice)

Smanjenje razine cirkulirajućih B i T stanica primjenom lijeka LEMTRADA, te njihova kasnija repopulacija, mogu smanjiti mogućnost relapsa, što u konačnici usporava napredovanje bolesti.

Farmakodinamički učinci

LEMTRADA smanjuje broj cirkulirajućih T i B limfocita nakon svakog ciklusa liječenja, pri čemu se najniže vrijednosti bilježe mjesec dana nakon ciklusa liječenja (najranija vremenska točka nakon liječenja u ispitivanjima faze 3). S vremenom dolazi do repopulacije limfocita ,uz oporavak B-stanica koji obično završava u roku od 6 mjeseci. Broj CD3⁺ i CD4⁺ limfocita bilježi sporiji rast prema normalnim vrijednostima, a na početne se vrijednosti u načelu ne vraća do 12 mjeseci nakon liječenja. U približno 40% bolesnika, ukupan broj limfocita doseže donju granicu normale (DGN) do 6. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja, a u otprilike 80% bolesnika ukupan broj limfocita doseže DGN do 12. mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja.

LEMTRADA tek prolazno utječe na neutrofile, monocite, eozinofile, bazofile i NK stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost alemtuzumaba kod multiple skleroze (MS) ocijenjena je u tri randomizirana klinička ispitivanja s bolesnicima oboljelima od RRMS-a, u kojima ocjenjivači nisu znali koji bolesnik prima koji lijek i u kojima je primjenjivan aktivni usporedni lijek i u jednom nekontroliranom nastavku ispitivanja u kojem ocjenjivači nisu znali koji bolesnik prima koji lijek.

Plan ispitivanja/demografski podaci za ispitivanja 1, 2, 3 i 4 prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2: Dizajn ispitivanja i početna obilježja bolesnika u Ispitivanjima 1, 2, 3 i 4			
	Ispitivanje 1	Ispitivanje 2	Ispitivanje 3
Naziv ispitivanja	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Dizajn ispitivanja	kontrolirano, randomizirano, ocjenjivači ne znaju koji bolesnik prima koji lijek	kontrolirano, randomizirano, ocjenjivači ne znaju koji bolesnik prima koji lijek i u kojoj dozi	kontrolirano, randomizirano, ocjenjivači ne znaju koji bolesnik prima koji lijek
Povijest bolesti	Bolesnici s aktivnom multiplom sklerozom, definiranom kao najmanje 2 relapsa unutar prethodne dvije godine		Bolesnici s aktivnom multiplom sklerozom, definiranom kao najmanje 2 relapsa unutar prethodne dvije godine i 1 ili više lezija naglašenih kontrastom
Trajanje	2 godine		3 godine [‡]
Ispitivana populacija	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni	Bolesnici koji nisu dovoljno dobro reagirali na prethodno liječenje*	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni
Početna obilježja bolesnika			
Prosječna dob (godine)	33	35	32
Prosječno/medijan trajanje bolesti	2/1,6 godine	4,5/3,8 godina	1,5/1,3 godina
Prosječno trajanje prethodnog liječenja multiple skleroze (≥ 1 lijeka)	Nema	36 mjeseci	Nema
% bolesnika koji su prethodno primali ≥ 2 lijeka za multiplu sklerozu	Nije primjenjivo	28%	Nije primjenjivo
Prosječan EDSS rezultat na početku liječenja	2,0	2,7	1,9
Ispitivanje 4			
Naziv ispitivanja	CAMMS03409		
Dizajn ispitivanja	nekontrolirani nastavak ispitivanja u kojem ocjenjivači ne znaju koji bolesnik prima koji lijek		
Ispitivana populacija	bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima CAMMS223, CAMMS323 ili CAMMS32400507 (vidjeti gore navedena početna obilježja)		
Trajanje nastavka	4 godine		

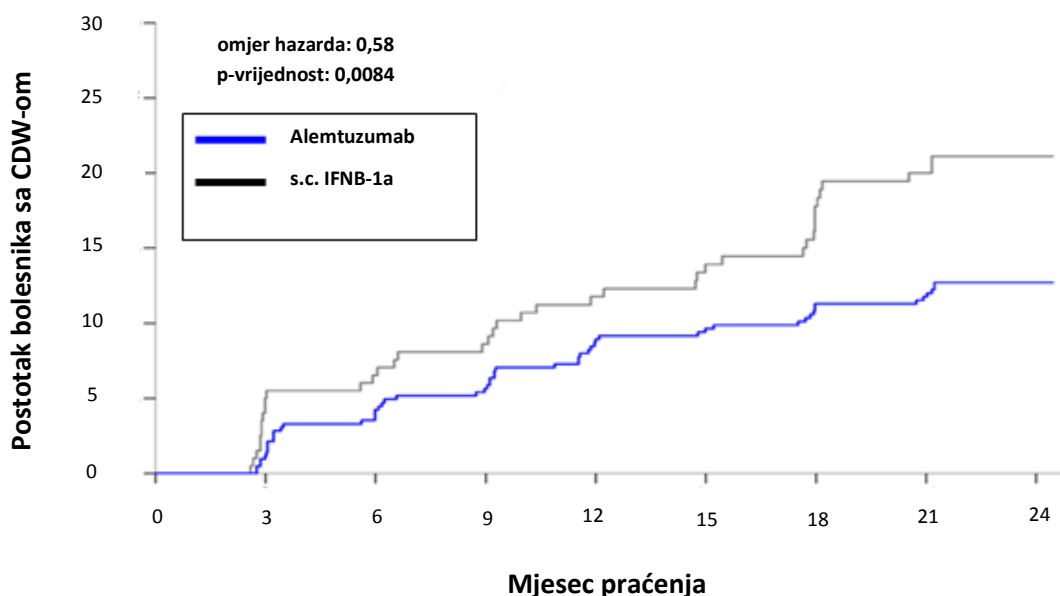
* Definirani kao bolesnici koji su doživjeli najmanje jedan relaps tijekom liječenja beta interferonom ili glatiramer acetatom, nakon što su prethodno najmanje 6 mjeseci primali lijek.

‡ Mjera primarnog ishoda ispitivanja je postignuta u 3 godine. Dodatno praćenje pružilo je podatke kroz medijan od 4,8 godina (maksimalno 6,7).

Rezultati Ispitivanja 1 i 2 prikazani su u Tablici 3

Tablica 3: Ključni klinički i MRI ishodi iz Ispitivanja 1 i 2				
	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
Naziv ispitivanja	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinički ishodi	LEMTRADA 12 mg (N=376)	s.c. IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	s.c. IFNB-1a (N=202)
Stopa relapsa ¹ Godišnja stopa relapsa (engl. <i>Annualised Relapse rate</i> , 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)
Omjer stopa (95% CI) Smanjenje rizika	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Onesposobljenost ¹ (Potvrđeno pogoršanje onesposobljenosti [eng. <i>Confirmed Disability Worsening</i> , CDW] ²)				
Bolesnici sa 6-mjesečnim CDW-om (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Bolesnici koji nisu imali relaps u 2. godini (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)
Promjena u odnosu na početne vrijednosti EDSS-a u 2. godini ³ (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)
MRI ishodi (0-2 godine)				
Medijan % promjene volumena T2 lezije na MR-u	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Bolesnici s novim ili povećanim T2 lezijama tijekom 2. godine	48,5% (p=0,0352)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Bolesnici s lezijama naglašenima gadolinijem tijekom 2. godine	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Bolesnici s novim hipointenzivnim T1 lezijama tijekom 2. godine	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Medijan % promjene frakcije moždanog parenhima	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Primarni ishodi: ARR i CDW. Ispitivanje se smatralo uspješnim ako je ispunjen najmanje jedan od dva primarna ishoda.</p> <p>2 CDW je definiran kao povećanje od najmanje 1 boda na ljestvici proširenja stupnja onesposobljenosti (engl. <i>expanded disability status scale</i>, EDSS) u odnosu na početni rezultat na EDSS ljestvici $\geq 1,0$ (povećanje od 1,5 boda u bolesnika u kojih je početni rezultat na EDSS ljestvici iznosio 0) koje se održalo tijekom 6 mjeseci.</p> <p>3 Procijenjeno korištenjem mješovitog modela za ponovljena mjerenja</p>				

Slika 1: Vrijeme do 6 mjesečnog potvrđenog pogoršanja CDW u Ispitivanju 2



Težina relapsa

U skladu s učinkom na stopu relapsa, suportivne analize iz Ispitivanja 1 (CAMMS323) pokazale su da je primjena lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kojih je došlo do teških relapsa (smanjenje za 61%, $p=0,0056$) kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje steroidima (smanjenje za 58%, $p<0,0001$) u usporedbi s primjenom IFNB-1a.

Suportivne analize iz Ispitivanja 2 (CAMMS32400507) pokazale su da je primjena lijeka LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broja bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u kojih je došlo do ozbiljnih relapsa (smanjenje za 48%, $p=0,0121$) kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje steroidima (smanjenje za 56% $p<0,0001$) ili hospitalizaciju (smanjenje za 55%, $p=0,0045$) u usporedbi s IFNB-1a.

Potvrđeno poboljšanje onesposobljenosti (engl. confirmed disability improvement, CDI)

Vrijeme do nastupa CDI-a definirano je kao smanjenje za najmanje 1 bod na ljestvici proširenja stupnja onesposobljenosti (EDSS) u odnosu na početni rezultat na EDSS ljestvici ≥ 2 koje se održalo tijekom najmanje 6 mjeseci. CDI je mjera za trajno poboljšanje onesposobljenosti. U Ispitivanju 2 CDI je postiglo 29% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA, dok je isti ishod postiglo samo 13% bolesnika liječenih supkutano primijenjenim IFNB-1a (s.c. IFNB-1a). Razlika je bila statistički značajna ($p=0,0002$).

U Ispitivanju 3 (ispitivanje faze 2 CAMMS223) ocjenjivala se sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA u bolesnika oboljelih od RRMS-a tijekom razdoblja od 3 godine. U trenutku uključivanja u ispitivanje bolesnici su imali EDSS rezultat 0-3,0, najmanje 2 kliničke epizode multiple skleroze tijekom prethodne 2 godine i ≥ 1 lezije naglašene gadolinijem. Bolesnici prije nisu primali terapiju za MS. Bolesnici su liječeni lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan ($N=108$) ili 24 mg/dan ($N=108$) primijenjenim jedanput dnevno tijekom 5 dana u 0. mjesecu i tijekom 3 dana u 12. mjesecu ili interferonom beta-1a (IFNB-1a) u dozi od 44 μg ($N=107$) primijenjenim supkutano triput tjedno tijekom 3 godine. Četrdeset i šest bolesnika primilo je treći ciklus liječenja lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan ili 24 mg/dan tijekom tri dana u 24. mjesecu.

Nakon 3 godine LEMTRADA je smanjila rizik od 6-mjesečnog CDW-a za 76% (omjer hazarda 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) i ARR-a za 67% (omjer stopa 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) u usporedbi sa supkutano primijenjenim IFNB-1a. Lijek LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan je tijekom 2 godine kontrolnog praćenja doveo do značajno nižeg EDSS rezultata (poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti) u usporedbi s IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti

Ispitivanje 4 bilo je multicentrični, otvoreni nastavak ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti faze 3 u kojem ocjenjivači nisu znali koji bolesnik prima koji lijek u bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom koji su sudjelovali u Ispitivanjima 1, 2 i 3 (prethodna ispitivanja faze 3 i 2) kako bi se procijenila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka LEMTRADA. Ispitivanje osigurava podatke o djelotvornosti i sigurnosti kroz medijan od 6 godina od početka Ispitivanja 1 i 2. Bolesnici u nastavku ispitivanja (ispitivanje 4) ispunjavali su uvjete za primanje po potrebi dodatnog/ih ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA nakon dokumentiranih dokaza o ponovnoj aktivnosti bolesti, definiranoj kao pojava ≥ 1 relapsa multiple skleroze i/ili ≥ 2 nove ili povećane lezije na mozgu ili kralježničkoj moždini vidljive magnetskom rezonancijom (MR). Dodatni ciklus(i) liječenja lijekom LEMTRADA primijenjeni su u dozi od 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza od 36 mg) najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja.

91,8% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg u Ispitivanjima 1 i 2 pristupili su Ispitivanju 4. 82,7% tih bolesnika završilo je ispitivanje. Približno polovina (51,2%) bolesnika početno liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan u Ispitivanjima 1 i 2 koji su pristupili Ispitivanju 4 primila je samo početna 2 ciklusa lijeka LEMTRADA i niti jedno drugo liječenje koje modificira tijek bolesti tijekom 6 godina praćenja.

46,6% bolesnika početno liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg/dan u Ispitivanjima 1 i 2 primili su dodatni ciklus nakon dokumentiranih dokaza o aktivnosti multiple skleroze (relaps i/ili magnetska rezonancija) i odluke liječnika o ponovnom liječenju. Nikakve karakteristike na početku ispitivanja nisu identificirale bolesnike koji će kasnije primiti jedan ili više dodatnih ciklusa.

Kroz 6 godina od početka liječenja lijekom LEMTRADA, bolesnici koji su nastavili s praćenjem pokazali su stope relapsa multiple skleroze, stvaranje lezija na mozgu na magnetskoj rezonanciji i gubitak volumena mozga u skladu s učincima liječenja lijekom LEMTRADA tijekom Ispitivanja 1 i 2 kao i pretežno stabilne ili poboljšane rezultate onesposobljenosti. Uključujući praćenje u Ispitivanju 4, bolesnici koji su inicijalno liječeni sa lijekom LEMTRADA u Ispitivanju 1 odnosno 2, imali su ARR 0,17 odnosno 0,23, CDW je uočen u 22,3% odnosno 29,7%, dok je 32,7% odnosno 42,5% postiglo CDI. U svakoj godini tijekom Ispitivanja 4, bolesnici iz oba ispitivanja su nastavili pokazivati smanjen rizik od stvaranja novih T2 lezija (27,4% do 33,2%) ili lezija naglašanih gadolinijem (9,4% do 13,5%), te je medijan godišnje postotne promjene frakcije moždanog parenhima bio u rasponu od 0,19% do -0,09%.

Među bolesnicima koji su primili jedan ili dva dodatna ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, poboljšanja su bila vidljiva u stopi relapsa, aktivnosti na MR-u i srednoj vrijednosti rezultata onesposobljenosti nakon prvog ili drugog ponovnog liječenja lijekom LEMTRADA (ciklusi 3 i 4) kad se usporede s ishodima u prethodnoj godini. Za te bolesnike, ARR se smanjio od 0,79 u godini prije početka ciklusa 3 do 0,18 nakon jedne godine, te se srednja vrijednost EDSS rezultata smanjila od 2,89 na 2,69. Postotak bolesnika sa novim ili povećanim T2 lezijama se smanjio se s 50,8% u godini prije početka ciklusa 3 na 35,9% nakon jedne godine, i nove lezije naglašene gadolinijem sa 32,2% na 11,9%. Slična poboljšanja ARR-a, srednje vrijednosti EDSS rezultata, te T2 lezija i lezija naglašanih gadolinijem uočena su nakon ciklusa 4 u usporedbi sa prethodnom godinom. Ta poboljšanja su naknadno održana, ali ne mogu se donijeti čvrsti zaključci koji se odnose na dugoročnu djelotvornost (npr. 3 i 4 godine nakon dodatnog ciklusa liječenja) jer je velik broj bolesnika završio sa ispitivanjem prije nego što su dostignute te vremenske točke.

Koristi i rizici 5 ili više ciklusa liječenja nisu ustanovljeni.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj je lijek potencijalno imunogen. Podaci odražavaju postotak bolesnika u kojih su rezultati imunoenzimskog testa (ELISA) bili pozitivni na protutijela na alemtuzumab i potvrđeni testom kompetitivnog vezivanja. Pozitivni uzorci dodatno su ocijenjeni testom protočne citometrije, s ciljem pronalaženja dokaza moguće inhibicije *in vitro*. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze u bolesnika su 1, 3 i 12 mjeseci nakon svakog ciklusa liječenja, prikupljeni uzorci seruma radi utvrđivanja prisutnosti protutijela na alemtuzumab. Tijekom ispitivanja je približno 85% bolesnika koji su primali lijek LEMTRADA bilo pozitivno na protutijela na alemtuzumab, a $\geq 90\%$ tih bolesnika bilo je također pozitivno na protutijela koja su sprječavala vezivanje alemtuzumaba *in vitro*. U bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela na alemtuzumab, ona su se razvila do 15 mjeseci nakon prvog izlaganja lijeku. Tijekom 2 ciklusa liječenja nije zabilježena veza između prisutnosti protutijela na alemtuzumab ili inhibicijskih protutijela na alemtuzumab i smanjena djelotvornosti, promjene farmakodinamike ili pojave nuspojava, uključujući reakcije povezane s infuzijom. Visok titar protutijela na alemtuzumab opažen kod nekih bolesnika bio je povezan s nepotpunom deplecijom limfocita nakon trećeg i četvrtog ciklusa liječenja, ali nije bilo jasnog utjecaja protutijela na alemtuzumab na kliničku djelotvornost i sigurnosni profil lijeka LEMTRADA.

Incidencija protutijela izrazito je ovisna o osjetljivosti i specifičnosti testa. Osim toga, na opaženu incidenciju pozitivnih nalaza protutijela (uključujući inhibicijska protutijela) može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući metodologiju testiranja, rukovanje uzorkom, vrijeme prikupljanja uzorka, istodobno primijenjeni lijekovi te osnovna bolest. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na lijek LEMTRADA s incidencijom protutijela na druge lijekove može odvesti na krivi trag.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s alemtuzumabom kod djece od rođenja do manje od 10 godina u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka LEMTRADA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u RRMS-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alemtuzumaba ocijenjena je u ukupno 216 bolesnika s RRMS-om koji su primali intravenske infuzije u dozi od 12 mg/dan ili 24 mg/dan u 5 uzastopnih dana, te zatim tijekom 3 uzastopna dana 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja. Koncentracije u serumu povećavale su se sa svakom uzastopnom dozom u sklopu jednog ciklusa liječenja, a najveće su koncentracije zabilježene nakon posljednje infuzije u ciklusu liječenja. Nakon primjene doze od 12 mg/dan srednja vrijednost C_{max} iznosila je 3014 ng/ml 5. dana prvog ciklusa liječenja te 2276 ng/ml 3. dana drugog ciklusa liječenja. Alfa poluvijek iznosio je približno 4-5 dana i bio je sličan u ciklusima liječenja, rezultirajući niskim ili nemjerljivim koncentracijama u serumu u roku od oko 30 dana nakon svakog ciklusa liječenja.

Alemtuzumab je protein za koji se očekuje metabolizam razgradnjom u male peptide i pojedinačne aminokiseline putem široko rasprostranjenih proteolitskih enzima. Nisu provedena klasična ispitivanja biotransformacije.

Na temelju dostupnih podataka nije moguće donijeti zaključak o učinku rase i spola na farmakokinetiku alemtuzumaba. Farmakokinetika alemtuzumaba u relapsno-remitentnoj multiploj sklerozi (RRMS) nije ispitivana u bolesnika u dobi od 55 godina i starijih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza i mutageneza

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio kancerogeni ili mutageni potencijal alemtuzumaba.

Plodnost i reprodukcija

Liječenje intravenskim alemtuzumabom u dozama do 10 mg/kg na dan tijekom 5 uzastopnih dana (AUC 7,1 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi) nije utjecalo na plodnost ni reproduktivnu sposobnost mužjaka transgeničnih miševa soja huCD52. Broj normalnih spermija bio je značajno smanjen (< 10%) u odnosu na kontrolnu skupinu i postotak abnormalnih spermija (s odvojenim glavama ili bez glava) bio značajno povećan (do 3%). Ipak, te promjene nisu utjecale na plodnost i ne smatra ih se štetnima.

U ženki miševa, koje su primale intravenski alemtuzumab u dozama do 10 mg/kg na dan (AUC 4,7 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi) tijekom 5 uzastopnih dana prije kohabitacije s mužjacima miševa divljeg tipa, prosječan broj žutih tijela i mjesta usadnje po ženki bio je značajno manji nego u životinja koje su primale vehikulum. U skotnih ženki miševa, koje su primale doze od 10 mg/kg na dan, opažen je smanjen gestacijski prirast težine u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primala vehikulum.

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti na skotnim ženkama miševa, koje su primale intravenski alemtuzumab u dozama do 10 mg/kg na dan (AUC 2,4 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi od 12 mg/dan) tijekom 5 uzastopnih dana za vrijeme gestacije, uzrokovalo je značajno povećanje broja ženki u kojih su svi plodovi odumrli ili su bili resorbirani te istodobno smanjenje broja ženki s vijabilnim plodovima. Pri dozama do 10 mg/kg na dan nisu primijećene malformacije ni varijacije vanjskih struktura, mekoga tkiva ni kostiju.

Opaženo je da alemtuzumab prolazi kroz placentu i ima potencijalno farmakološko djelovanje u miševa tijekom gestacije i nakon okota. U istraživanjima na miševima zabilježene su promjene broja limfocita u mladunaca koji su tijekom gestacije bili izloženi alemtuzumabu u dozama od 3 mg/kg na dan tijekom 5 uzastopnih dana (AUC 0,6 puta veći od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi od 12 mg/dan). Doze alemtuzumaba do 10 mg/kg na dan nisu utjecale na kognitivni, tjelesni ni seksualni razvoj mladunaca koji su alemtuzumabu bili izloženi tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Koncentrat

3 godine

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 8 sati na temperaturi od 2°C - 8°C. S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se lijek odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C - 8°C i zaštićen od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Koncentrat

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

LEMTRADA se isporučuje u prozirnoj staklenoj bočici od 2 ml, s butilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom flip-off kapicom.

Veličina pakiranja: kutija s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sadržaj bočice prije primjene treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ne smije se upotrijebiti ako su prisutne čestice ili je koncentrat promijenio boju. Nemojte tresti bočicu prije uporabe.

Za intravensku primjenu izvucite 1,2 ml lijeka LEMTRADA iz bočice u štrcaljku primjenom aseptičke tehnike. Ubrizgajte u 100 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%) ili u 100 ml otopine glukoze za infuziju (5%). Lijek se ne smije razrjeđivati drugim otapalima. Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu.

Oprez je neophodan kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine. Preporučuje se odmah primijeniti razrijeđeni lijek. Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ujedinjeno Kraljevstvo

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/869/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. rujna 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Ujedinjeno Kraljevstvo

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti edukacijski program za zdravstvene djelatnike i bolesnike.

U skladu s dogovorom s nadležnim nacionalnim tijelom u svakoj državi članici gdje se LEMTRADA nalazi na tržištu, prilikom stavljanja lijeka u promet i nakon stavljanja lijeka u promet, nositelj odobrenja mora osigurati da svi liječnici koji će propisivati lijek LEMTRADA imaju najnoviji edukacijski paket za liječnike, koji sadrži sljedeće elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene djelatnike
- Popis za provjeru namijenjen liječnicima koji propisuju lijek
- Vodič za bolesnika
- Kartica s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvenog djelatnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka LEMTRADA, posebice:
 - Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)
 - Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaji štitnjače
2. Preporuke o načinima smanjivanja tih opasnosti putem odgovarajućeg savjetovanja, praćenja i liječenja bolesnika.
3. Odjeljak s "Često postavljanim pitanjima"

Popis za provjeru namijenjen liječnicima koji propisuju lijek mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Popis pretraga koje je potrebno provesti za početni probir bolesnika
2. Kalendar cijepljenja se mora dovršiti 6 tjedana prije liječenja
3. Premedikaciju, opće zdravstveno stanje, trudnoću i kontracepciju potrebno je provjeriti neposredno prije liječenja
4. Praćenje aktivnosti tijekom liječenja i 4 godine nakon posljednjeg tretmana
5. Izrijekom navedenu činjenicu da je bolesnik informiran i da razumije rizike ozbiljnih autoimunih poremećaja, infekcija i malignih bolesti i mjere kojima ih može minimizirati

Vodič za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka LEMTRADA, posebice:
 - Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)

- Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaji štitnjače
 - Ozbiljne infekcije
2. Opis znakova i simptoma autoimunih rizika
 3. Opis najboljeg načina liječenja ako dođe do znakova i simptoma tih rizika (npr. kako stupiti u kontakt s liječnicima)
 4. Preporuke za planiranje rasporeda praćenja

Kartica s upozorenjima za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

1. Poruku upozorenja za zdravstvene djelatnike koji liječe bolesnika u bilo koje vrijeme, uključujući u hitnim slučajevima, da je bolesnik liječen lijekom LEMTRADA
2. Da liječenje lijekom LEMTRADA može povećati rizik od:
 - Imune trombocitopenijske purpore (ITP)
 - Nefropatije, uključujući bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM)
 - Poremećaja štitnjače
 - Ozbiljnih infekcija
3. Podatke za kontakt osobe koja je propisala lijek LEMTRADA

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE/PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju
alemtuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

12 mg/1,2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena.

Primijeniti unutar 8 sati nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati niti tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ujedinjeno Kraljevstvo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/869/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA/BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

LEMTRADA 12 mg sterilni koncentrat
alemtuzumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

LEMTRADA 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju alemtuzumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je LEMTRADA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA
3. Kako primjenjivati lijek LEMTRADA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek LEMTRADA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je LEMTRADA i za što se koristi

LEMTRADA sadrži djelatnu tvar alemtuzumab, koji se upotrebljava za liječenje onog oblika multiple skleroze (MS) u odraslih osoba, koji nazivamo relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS). LEMTRADA ne može izliječiti multiplu sklerozu, no može smanjiti broj relapsa multiple skleroze. Također može pomoći usporiti napredak nekih znakova i simptoma multiple skleroze ili ih ukloniti. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA imali smanjen broj relapsa te je kod njih postojala manja vjerojatnost pogoršanja onesposobljenosti u usporedbi s bolesnicima liječenim injekcijama beta-interferona više puta tjedno.

Što je multipla skleroza?

Multipla skleroza je autoimuna bolest koja utječe na središnji živčani sustav (mozak i kralježničnu moždinu). Kod multiple skleroze imunološki sustav greškom napada zaštitni sloj (mijelin) oko živčanih vlakana, što uzrokuje upalu. Kada upala uzrokuje simptome, to se često naziva "napadajem" ili "relapsom". Bolesnici s RRMS-om doživljavaju relapse nakon kojih slijede razdoblja oporavka.

Koji će se simptomi javiti ovisi o tome koji dio središnjeg živčanog sustava bolest zahvaća. Šteta koju Vaš živčani sustav pretrpi tijekom te upale može biti privremena, no s napretkom bolesti oštećenja se mogu nakupiti i postati trajna.

Kako LEMTRADA djeluje

LEMTRADA prilagođava Vaš imunološki sustav na način da se ograniče njegovi napadi na Vaš živčani sustav.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA

Nemojte primjenjivati lijek LEMTRADA:

- ako ste alergični na alemtuzumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- ako bolujete od ozbiljne infekcije

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku prije nego primite lijek LEMTRADA. Nakon ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, može postojati povećan rizik od razvoja drugih autoimunih stanja ili ozbiljnih infekcija. Važno je da razumijete te rizike i kako prepoznati njihovu pojavu. Dobit ćete Karticu za bolesnika i Vodič za bolesnika s dodatnim informacijama. Važno je da tijekom liječenja i 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA sa sobom nosite Karticu za bolesnika, jer se nuspojave mogu pojaviti i više godina nakon liječenja. Kada budete podvrgnuti liječenju, čak i ako se ne radi o liječenju multiple skleroze, pokažite liječniku Karticu za bolesnika.

Prije nego započnete liječenje lijekom LEMTRADA, Vaš će liječnik napraviti krvne pretrage. Te se pretrage provode kako bi se utvrdilo možete li uzimati lijek LEMTRADA. Vaš će liječnik također htjeti isključiti postojanje određenih zdravstvenih stanja ili poremećaja prije nego što započnete liječenje lijekom LEMTRADA.

• Autoimune bolesti

Liječenje lijekom LEMTRADA može povećati rizik od razvoja autoimunih bolesti. To su bolesti kod kojih imunološki sustav greškom napada vlastito tijelo. Informacije o nekim specifičnim bolestima koje su primijećene u oboljelih od multiple skleroze liječenih lijekom LEMTRADA navedene su u nastavku.

Autoimune bolesti mogu se pojaviti i više godina nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Stoga je potrebno provoditi redovite pretrage krvi i mokraće još 4 godine nakon posljednje infuzije. Pretrage su potrebne čak i ako se osjećate dobro i ako su Vam simptomi multiple skleroze pod kontrolom. Osim toga, postoje određeni znakovi i simptomi na čiju biste pojavu i sami trebali obratiti pozornost. Pojednosti o znakovima i simptomima te pretragama i mjerama koje trebate provoditi opisane su u dijelu 4. - *autoimune bolesti*.

Više korisnih informacija o navedenim autoimunim bolestima (i pretragama za njihovo otkrivanje) možete pronaći u **Vodiču za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA**.

○ **Imuna trombocitopenijska purpura (ITP)**

Bolesnici su često razvili **poremećaj krvarenja** poznat kao imuna trombocitopenijska purpura (ITP), koji uzrokuje niska koncentracija trombocita u krvi. Treba je rano dijagnosticirati i liječiti, jer u suprotnom njezini učinci mogu biti **ozbiljni ili čak smrtonosni**. Znakovi i simptomi ITP-a opisani su u dijelu 4.

○ **Bolest bubrega (poput anti-GBM bolesti)**

U bolesnika su se rijetko javile autoimune tegobe povezane s **bubrežima**, poput bolesti s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM). Znakovi i simptomi bolesti bubrega opisani su u dijelu 4. Ako se ne liječi, može uzrokovati zatajenje bubrega, radi čega će biti potrebna dijaliza ili transplantacija, te može uzrokovati smrt.

○ **Poremećaji štitnjače**

U bolesnika se vrlo često javio autoimuni poremećaj **štitnjače** koji je utjecao na njezinu sposobnost stvaranja ili kontrole hormona važnih za metabolizam.

LEMTRADA može uzrokovati različite vrste poremećaja štitnjače, uključujući:

- **prekomjernu aktivnost štitnjače** (hipertireozu), kod koje štitnjača stvara previše hormona
- **premalu aktivnost štitnjače** (hipotireozu), kod koje štitnjača ne stvara dovoljno hormona.

Znakovi i simptomi poremećaja štitnjače opisani su u dijelu 4.

Ako razvijete poremećaj štitnjače, u većini ćete slučajeva do kraja života morati uzimati lijekove za kontrolu poremećaja štitnjače, a u nekim slučajevima će Vam štitnjača morati biti uklonjena.

Vrlo je važno da se poremećaj štitnjače pravilno liječi, osobito ako zatrudnite nakon što ste uzimali lijek LEMTRADA. Poremećaj štitnjače koji se ne liječi može naškoditi nerođenu djetetu ili mu može naškoditi nakon rođenja.

○ **Ostale autoimune bolesti**

U bolesnika su se manje često javile autoimune bolesti koje zahvaćaju **crvene krvne stanice ili bijele krvne stanice**. One se mogu dijagnosticirati na temelju pretraga krvi koje ćete redovito **provoditi** nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Ako se razvije neka od tih bolesti, liječnik će Vam to reći i poduzeti odgovarajuće mjere za liječenje.

● **Reakcije na infuziju**

U većine bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA javit će se nuspojave tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje. Kako bi pokušao umanjiti reakcije na infuziju, liječnik će Vam dati druge lijekove (vidjeti dio 4. - *reakcije na infuziju*).

● **Infekcije**

U bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA postoji veći rizik od razvoja **ozbiljne infekcije** (vidjeti dio 4. - *infekcije*). Infekcije se u načelu mogu liječiti standardnim lijekovima.

Kako bi smanjio mogućnost razvoja infekcije, liječnik će provjeriti utječu li možda drugi lijekovi koje uzimate na Vaš imunološki sustav. Stoga je važno da **obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate**.

Isto tako, obavijestite svog liječnika ako prije početka liječenja lijekom LEMTRADA postoji ozbiljna infekcija zbog koje bi **liječnik trebao odgoditi liječenje sve dok se infekcija ne izliječi**.

Bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA imaju veći rizik od razvoja infekcije herpesom (npr. **mjehuriće na usnama**). Općenito, ukoliko je bolesnik u prošlosti dobio infekciju herpesom, sada ima povećani rizik od razvoja druge infekcije. Ujedno je moguće razviti infekciju herpesom prvi put. Preporučuje se da Vam liječnik propiše lijekove za sprječavanje mogućnosti nastanka infekcije herpesom, koje trebate uzimati onih dana kada primete liječenje lijekom LEMTRADA, te mjesec dana nakon liječenja.

Osim toga, moguće su i infekcije koje mogu dovesti do **poremećaja na cerviksu** (grliću maternice). Stoga se preporučuje da se u svih bolesnica jednom godišnje provede probir, primjerice uzme bris cerviksa. Liječnik će Vam objasniti koje će Vam pretrage biti potrebne.

Bolesnici liječeni lijekom LEMTRADA također imaju veći rizik od razvoja infekcije uzrokovane listerijom (bakterijska infekcija uzrokovana gutanjem zaražene hrane). Infekcija uzrokovana listerijom može uzrokovati ozbiljnu bolest, uključujući meningitis, ali može se liječiti odgovarajućim lijekovima. Kako biste smanjili ovaj rizik, trebate izbjegavati uzimanje sirovog ili nedovoljno kuhanog mesa, mekanih sireva i nepasteriziranih mliječnih proizvoda dva tjedna prije liječenja, tijekom liječenja i barem mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA.

Pneumonitis (upala plućnog tkiva) prijavljen je u bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA. Većina slučajeva dogodila se u prvom mjesecu nakon liječenja lijekom LEMTRADA. Trebate prijaviti svom liječniku simptome kao što su nedostatak zraka, kašalj, zviždanje pri disanju, bol ili stezanje u prsnom košu i iskašljavanje krvi jer oni mogu biti uzrokovani pneumonitisom.

Ako živite u području u kojem je česta **tuberkuloza**, rizik da dobijete tuberkulozu za Vas može biti povećan. Vaš će liječnik organizirati probir na tuberkulozu.

Ako ste nositelj **infekcije hepatitisom B ili hepatitisom C** (oni utječu na jetru), potreban je poseban oprez prije nego što primete liječenje lijekom LEMTRADA, jer nije poznato može li liječenje dovesti do aktivacije hepatitisa koji bi zatim mogao oštetiti jetru.

- **Prethodno dijagnosticiran karcinom**

Ako vam je u prošlosti bio dijagnosticiran karcinom, molimo obavijestite svojeg liječnika o tome.

- **Cjepiva**

Nije poznato utječe li LEMTRADA na Vaš odgovor na cjepivo. Ako niste primili sva standardna obavezna cijepljenja, Vaš će liječnik razmotriti trebate li ih primiti prije liječenja lijekom LEMTRADA. Vaš će liječnik osobito razmotriti cijepljenje protiv vodenih kozica ako ih nikada niste preboljeli. Bilo koje cjepivo morat ćete primiti najmanje 6 tjedana prije početka ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA.

Ako ste nedavno primili lijek LEMTRADA, NE smijete primiti određene vrste cjepiva (**živa virusna cjepiva**).

Djeca i adolescenti

LEMTRADA nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, jer nije ispitivana u bolesnika s multiplom sklerozom mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i LEMTRADA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući sva cijepljenja ili biljne lijekove).

Osim lijeka LEMTRADA, postoje drugi lijekovi (uključujući one za multiplu sklerozu ili za liječenje drugih bolesti) koji mogu djelovati na imunološki sustav i samim time na Vašu sposobnost borbe protiv infekcija. Ako primjenjujete takav lijek, liječnik može zatražiti da prekinete s upotrebom tog lijeka prije početka liječenja lijekom LEMTRADA.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom svakog ciklusa liječenja i 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja.

Ako zatrudnite nakon liječenja lijekom LEMTRADA i tijekom trudnoće dođe do poremećaja štitnjače, potreban je dodatni oprez. Poremećaji štitnjače mogu biti štetni za dijete (pogledajte dio 2.

Upozorenja i mjere opreza - autoimune bolesti).

Dojenje

Nije poznato može li se LEMTRADA prenijeti na dijete putem majčina mlijeka, no takva mogućnost postoji. Preporučuje se prekinuti dojenje tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA i tijekom 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja. Međutim, majčino mlijeko može biti korisno (može zaštititi dijete od infekcija), stoga razgovarajte sa svojim liječnikom ako planirate dojit dijete. On/ona će Vas savjetovati o tome što je ispravno za Vas i Vaše dijete.

Plodnost

LEMTRADA se u tijelu može nalaziti tijekom ciklusa liječenja i do 4 mjeseca nakon njega. Nije poznato hoće li LEMTRADA u tom razdoblju utjecati na plodnost. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako razmišljate o tome da pokušate zatrudnjeti. Nema dokaza da LEMTRADA utječe na plodnost u muškaraca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mnogi bolesnici doživjeli su nuspojave u vrijeme infuzije ili unutar 24 sata nakon infuzije lijeka LEMTRADA, a neke od tih nuspojava, primjerice omaglica, mogu upravljanje vozilima i strojevima učiniti nesigurnim. Ako do toga dođe, prekinite s tim aktivnostima dok se ne budete osjećali bolje.

LEMTRADA sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) **kalija** po infuziji, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) **natrija** u po infuziji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek LEMTRADA

Liječnik će Vam objasniti kako ćete primiti lijek LEMTRADA. U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku.

Početno liječenje koje ćete primiti sastojat će se od jedne infuzije na dan tijekom 5 dana (1. ciklus) i jedne infuzije na dan tijekom 3 dana godinu kasnije (2. ciklus).

Između ta dva ciklusa nećete biti liječeni lijekom LEMTRADA. Dva ciklusa liječenja mogu smanjiti aktivnost multiple skleroze (MS) do 6 godina.

Neki bolesnici, ukoliko imaju simptome ili znakove multiple skleroze nakon početna dva ciklusa, mogu primiti jedan ili dva dodatna ciklusa liječenja koji se sastoje od jedne infuzije na dan tijekom 3 dana. Ovi dodatni ciklusi liječenja mogu se primijeniti dvanaest ili više mjeseci nakon prethodnog liječenja.

Maksimalna dnevna doza je jedna infuzija.

Lijek LEMTRADA primat ćete u obliku infuzije u venu. Svaka infuzija trajat će približno 4 sata. Praćenje zbog mogućih nuspojava i redovite pretrage moraju se provoditi još 4 godine nakon posljednje infuzije.

Da biste bolje razumjeli trajanje učinaka liječenja i duljinu potrebnog razdoblja praćenja, pogledajte dijagram u nastavku.



*NAPOMENA : Ispitivanje koje je pratilo bolesnike tijekom 6 godina nakon prve infuzije (ciklus 1) je pokazalo kako većina bolesnika ne zahtijeva daljnje liječenje nakon 2 početna ciklusa liječenja.

Praćenje nakon liječenja lijekom LEMTRADA

Nakon što primite lijek LEMTRADA, morat ćete obavljati redovite pretrage kako bi se sve moguće nuspojave mogle pravodobno dijagnosticirati i liječiti. Te se pretrage moraju provoditi tijekom 4 godine nakon posljednje infuzije, a opisane su u dijelu 4. - *najvažnije nuspojave*.

Ako primite više lijeka LEMTRADA nego što ste trebali

U bolesnika koji su slučajno primili previše lijeka LEMTRADA u jednoj infuziji javile su se ozbiljne reakcije, poput glavobolje, osipa, niskog krvnog tlaka ili ubrzanih otkucaja srca. Doze veće od preporučenih mogu prouzročiti ozbiljnije ili dugotrajnije reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.) ili jači utjecaj na imunološki sustav. Liječenje se sastoji od prekida primjene lijeka LEMTRADA i liječenja tih simptoma.

Propuštena doza lijeka LEMTRADA

Nije vjerojatno da ćete propustiti dozu budući da vam ju primjenjuje zdravstveni radnik. Usprkos tome, molimo imajte na umu da u slučaju propuštene doze, ne smijete ju primijeniti isti dan kao i planiranu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najvažnije ozbiljne nuspojave su autoimune bolesti opisane u dijelu 2., koje obuhvaćaju sljedeće:

- **ITP (poremećaj krvarenja)** (često – može se javiti u manje od 1 na 10 osoba): može se manifestirati kao male, mjestimične crvene, ružičaste ili ljubičaste točkice na koži, lako stvaranje modrica; krvarenje iz posjekotine koje se teško zaustavlja; obilnije, dulje ili češće mjesečnice nego obično; krvarenje između mjesečnica; krvarenje iz desni ili nosa koje je novo ili treba dulje nego obično da se zaustavi; ili iskašljavanje krvi.
- **poremećaji bubrega** (rijetko – mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): može se manifestirati kao krv u mokraći (mokraća može biti crvena ili boje čaja), ili kao oticanje nogu ili stopala. Moguće je, također, oštećenje pluća, što će rezultirati iskašljavanjem krvi.

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma poremećaja krvarenja ili bubrega, odmah nazovite svog liječnika kako biste mu prijavili simptome. Ako Vaš liječnik nije dostupan, morate odmah zatražiti liječničku pomoć.

- **poremećaji štitnjače** (vrlo često – mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): može se manifestirati kao pojačano znojenje; neobjašnjivo smanjenje ili povećanje tjelesne težine; oticanje očiju; nervoza; ubrzani otkucaji srca; osjećaj hladnoće; pogoršanje umora; ili novonastali zatvor.
- **poremećaji crvenih i bijelih krvnih stanica** (manje često – mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): dijagnosticiraju se na temelju krvnih pretraga

Sve te ozbiljne nuspojave mogu se pojaviti i više godina nakon što primite lijek LEMTRADA. **Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova ili simptoma, odmah nazovite svog liječnika kako biste mu ih prijavili.** Također ćete redovito morati obavljati pretrage krvi i mokraće kako bi se omogućilo **pravodobno liječenje** u slučaju pojave bilo kojega od navedenih stanja.

Sažetak pretraga koje ćete obavljati radi otkrivanja autoimunih bolesti:

Pretraga	Kada?	Koliko dugo?
Krvne pretrage (za dijagnosticiranje svih prethodno navedenih važnih ozbiljnih nuspojava)	Prije početka liječenja i svakog mjeseca nakon liječenja	Do 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA
Pretrage mokraće (dodatne pretrage za dijagnosticiranje poremećaja rada bubrega)	Prije početka liječenja i svakog mjeseca nakon liječenja	Do 4 godine nakon posljednje infuzije lijeka LEMTRADA

Nakon tog razdoblja, ako imate simptome ITP-a, poremećaja bubrega ili štitnjače, Vaš liječnik će provesti više pretraga. Morate nastaviti pratiti pojavu znakova i simptoma nuspojava nakon više od

četiri godine, kao što je detaljno opisano u Vašem vodiču za bolesnika, te morate i dalje sa sobom nositi karticu za bolesnika.

Još jedna **nuspojava** je **povećan rizik od infekcija** (pogledajte u nastavku informacije o tome koliko često se u bolesnika javljaju infekcije). U većini su slučajeva blage, no mogu se razviti i **ozbiljne infekcije**.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od sljedećih znakova infekcije

- temperaturu i/ili zimicu
- otečene žlijezde

Da bi smanjio rizik od određenih infekcija, liječnik će možda razmotriti da Vas cijepi protiv vodenih kozica i/ili primijeni druga cjepiva za koja smatra da su Vam potrebna (pogledajte dio 2.: *Što morate znati prije nego počnete primati lijek LEMTRADA - cjepiva*). Liječnik Vam također može propisati lijek za herpes (pogledajte dio 2.: *Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA - infekcije*).

Najčešće nuspojave su reakcije na infuziju (pogledajte u nastavku informacije o tome koliko se često javljaju u bolesnika), koje se mogu pojaviti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje. U većini su slučajeva one blage, no moguće su i neke ozbiljne reakcije. Povremeno je moguća pojava alergijskih reakcija.

Da bi pokušao ublažiti reakcije na infuziju, liječnik će Vam dati lijekove (kortikosteroide) prije svake od prve 3 infuzije u sklopu ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA. Za ograničavanje navedenih reakcija mogu se dati i drugi lijekovi, i to prije infuzije ili kada se pojave simptomi. Osim toga, bit ćete pod nadzorom tijekom infuzije i 2 sata po njezinu završetku. U slučaju ozbiljnih reakcija, infuzija se može usporiti ili čak prekinuti.

Više informacija o navedenim događajima molimo potražite u **Vodiču za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA**.

Nuspojave koje se mogu javiti su sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- **Reakcije na infuziju**, koje se mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje: promjene u otkucajima srca, glavobolja, osip, osip po tijelu, vrućica, koprivnjača, zimica, svrbež, crvenilo lica i vrata, umor, mučnina
- **Infekcije**: infekcije dišnih puteva, kao što su prehlade i infekcije sinusa, infekcije mokraćnih putova, infekcije herpesom uključujući infekcije herpes zosterom
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica (limfocita, leukocita)
- Poremećaji štitnjače kao npr. prekomjerno aktivna ili premalo aktivna štitnjača.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- **reakcije na infuziju**, koje se mogu javiti tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon nje: probavne smetnje, nelagoda u prsištu, bol, omaglica, izmijenjen osjet okusa, tegobe sa spavanjem, otežano disanje ili nedostatak zraka, nizak krvni tlak, bol na mjestu infuzije.
- **infekcije**: kašalj, infekcija uha, bolest nalik gripi, bronhitis, upala pluća, mliječac u ustima ili gljivična infekcija u vagini, herpes zoster, groznica (herpes) na usnama, otečene ili povećane žlijezde, gripa
- povišen broj bijelih krvnih stanica kao što su neutrofilni, eozinofili (različite vrste bijelih krvnih stanica), anemija, smanjen udio crvenih krvnih stanica, lagano ili pretjerano stvaranje modrica ili krvarenje, oticanje limfnih čvorova
- bol u leđima, vratu ili u rukama ili nogama, bol u mišićima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima, bolna usta ili grlo
- upala usta/desni/jezika
- općenita nelagoda, slabost, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, želučana viroza, štućanje

- poremećaj nalaza jetrenih testova
- žgaravica
- nepravilnosti koje se mogu pronaći tijekom pretraga: krv ili bjelančevine u urinu, usporeni otkucaji srca, neredoviti ili nepravilni otkucaji srca, visok krvni tlak, smanjena funkcija bubrega, bijele krvne stanice prisutne u mokraći
- kontuzija
- relaps multiple skleroze
- drhtanje, gubitak osjeta, osjećaj bockanja ili žarenja
- autoimuna prekomjerno aktivna ili premalo aktivna štitnjača, protutijela štitnjače ili gušavost (oticanje štitnjače u vratu)
- oticanje ruku i/ili nogu
- tegobe s vidom, upala očne spojnice (konjunktivitis), bolesti oka povezane s bolesti štitnjače
- osjećaj vrtnje ili gubitak ravnoteže
- osjećaj tjeskobe, depresija
- preobilna, dugotrajna ili neredovita mjesečnica
- akne, crvenilo kože, prekomjerno znojenje, promjena boje kože
- krvarenja iz nosa, modrice
- gubitak kose.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- **infekcije:** infekcija zuba, gnojna upala zuba, želučana viroza, upala desni, gljivice na noktima, upala krajnika, akutna upala sinusa, bakterijska infekcija kože, pneumonitis
- atletsko stopalo
- pretjeran imunološki odgovor
- poremećaj nalaza vaginalnog brisa, vaginalna bakterijska infekcija
- pojačani osjeti, poremećaj osjeta kao npr. utrnulost, trnci i bol
- dvostruki vid
- bol u uhu
- otežano gutanje, nadraženosć grla, astma, iskašljavanje
- smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, smanjenje broja crvenih krvnih stanica, povećanje vrijednosti glukoze u krvi, povećane crvene krvne stanice
- zatvor, vraćanje kiseline, suha usta
- krvarenje iz rektuma
- krvarenje iz desni
- smanjen apetit
- mjehurići, noćno znojenje, oticanje lica, dermatitis, ekcem, oštećenje kože
- bol u mišićima i kostima, ukočenost, nelagoda u rukama i nogama, mišićna bol u prsnom košu
- bubrežni kamenci, izlučivanje ketonskih tijela u mokraći
- oslabljen/slab imunološki sustav
- povišen broj bijelih krvnih stanica: monocitoza.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- listerioza/meningitis uzrokovan listerijom

Pokažite Karticu za bolesnika i ovu Uputu o lijeku svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju, a ne samo svom neurologu.

Ove informacije pronaći ćete i u Kartici za bolesnika te Vodiču za bolesnike koje Vam je dao liječnik.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek LEMTRADA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Zbog mogućeg rizika od mikrobiološkog onečišćenja, preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrijeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka do uporabe odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićen od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što LEMTRADA sadrži

Djelatna tvar je alemtuzumab.

Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml.

Drugi sastojci su:

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

Kako LEMTRADA izgleda i sadržaj pakiranja

LEMTRADA je bistar, bezbojan do blijedožut koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat), koji se nalazi u staklenoj bočici s čepom.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ujedinjeno Kraljevstvo

Proizvođač

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Ujedinjeno Kraljevstvo

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Ireland

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Kao pomoć u edukaciji bolesnika o mogućim nuspojavama i uputama o tome što treba napraviti u slučaju pojave određenih nuspojava, dostupni su sljedeći materijali za minimizaciju rizika:

- 1 Kartica s upozorenjima za bolesnika: Bolesnik je mora pokazati drugim zdravstvenim radnicima, kako bi znali da taj bolesnik prima lijek LEMTRADA.
- 2 Vodič za bolesnika: Za dodatne informacije o autoimunim reakcijama i infekcijama te ostale informacije

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**Informacije o minimizaciji rizika – autoimuna stanja**

- Iznimno je važno da bolesnik razumije svoju obvezu da provodi periodične pretrage (tijekom 4 godine nakon posljednje infuzije), čak i ako nema simptoma i ako mu je multipla skleroza pod kontrolom.
- Zajedno s bolesnikom morate isplanirati i provoditi periodične kontrole.
- Ako se toga ne pridržavaju, bolesnicima je možda potrebno dodatno savjetovanje, kako bi se naglasili rizici propuštanja zakazanih kontrolnih pretraga.
- Morate kontrolirati nalaze njihovih pretraga i pažljivo pratiti moguću pojavu simptoma nuspojava.
- Zajedno s bolesnikom pregledajte Vodič za bolesnike koji se liječe lijekom LEMTRADA i Uputu o lijeku. Podsjetite bolesnika da pripazi na pojavu simptoma povezanih s autoimunim stanjima i da potraži liječničku pomoć u slučaju bilo kakvih pitanja.

Dostupni su i edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

- Vodič o lijeku LEMTRADA za zdravstvene radnike

- Modul za obuku o lijeku LEMTRADA
- Kontrolni popis za liječnika koji propisuje lijek LEMTRADA

Za više informacija pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na prethodno navedenoj internetskoj stranici Europske Agencije za lijekove).

Informacije o pripremi za primjenu lijeka LEMTRADA i praćenje bolesnika

- Bolesnici moraju primiti premedikaciju kortikosteroidima neposredno prije primjene infuzije lijeka LEMTRADA tijekom prva 3 dana svakog ciklusa liječenja. Može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima prije primjene lijeka LEMTRADA.
- Svi bolesnici moraju tijekom liječenja i 1 mjesec nakon njega uzimati peroralni lijek protiv herpesa. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput na dan ili ekvivalent.
- Treba provesti sve početne pretrage i probire, kako je opisano u dijelu 4. Sažetka opisa svojstava lijeka.
- Sadržaj bočice prije primjene treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte primijeniti koncentrat ako sadrži čestice ili ako je promijenio boju.
NE TRESTI BOČICE PRIJE UPORABE.
- Primjenom aseptičke tehnike izvucite 1,2 ml lijeka LEMTRADA iz bočice i ubrizgajte ga u 100 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za infuziju (5%). Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu. Oprez je neophodan kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine.
- Primijenite LEMTRADA otopinu za infuziju intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 4 sata.
- Drugi lijekovi ne smiju se miješati s LEMTRADA otopinom za infuziju niti istodobno primjenjivati istom intravenskom linijom.
- Zbog mogućeg rizika od mikrobiološkog onečišćenja, preporučuje se da lijek upotrijebite odmah nakon razrijeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka do uporabe odgovornost su korisnika. Razrijeđeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićen od svjetlosti.
- Treba se pridržavati postupaka za pravilno rukovanje i zbrinjavanje. Sve izljeve ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- Nakon svake infuzije bolesnika treba promatrati tijekom 2 sata zbog moguće pojave reakcija na infuziju. Po potrebi se može uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje - vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka. Nastavite provoditi mjesečne pretrage za autoimune bolesti još 4 godine nakon posljednje infuzije. Za daljnje informacije pročitajte Vodič o lijeku LEMTRADA za zdravstvene radnike ili pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka dostupan na prethodno navedenoj internetskoj stranici Europske agencije za lijekove.