

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LEMTRADA 12-il mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 12-il mg ta' alemtuzumab f'1.2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab hu antikorp monklonali li jiġi magħmul f' sospensjoni ta' kultura ta' ċelluli mammiferi (Ovarju tal-Hamster Ċiniż) f'sustanza ta' nutrijenti minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' potassju (39 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tghid li hija 'hielsa mill-potassju'.

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodju (23 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tghid li hija 'hielsa mis-sodju'.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (koncentrat sterili).

Koncentrat ċar, bla kulur sa ftit isfar, b'pH ta' 7.0 – 7.4.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LEMTRADA hu indikat f'pazjenti adulti bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS) bil-marda attiva definita permezz ta' karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'LEMTRADA għandha tinbeda u tiġi mmaniġġjata minn newroloġista b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti b' sklerozi multipla (*MS-multiple sclerosis*). Speċjalisti u tagħmir meħtieġ għad-dijanjozi f' waqtha kif ukoll għall-immaniġġar tal-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti, speċjalment kundizzjonijiet u infezzjonijiet awtoimmuni, għandhom ikunu disponibbli.

Riżorsi għall-immaniġġjar ta' sensitività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi għandhom ikunu disponibbli.

Pazjenti kkurati b'LEMTRADA jridu jingħataw il-Kard tal-Pazjent u l-Gwida tal-Pazjent u jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' LEMTRADA (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Pozoloġija

Id-doża rakkomandata ta' alemtuzumab hi ta' 12-il mg/jum mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini għal 2 korsijiet inizjali ta' kura, b'sa 2 korsijiet addizzjonali ta' kura jekk ikun meħtieġ.

Trattament inizjali ta' 2 korsijiet:

- L-ewwel kors ta' kura: 12-il mg/jum f'5 ijiem konsekuttivi (doża totali ta' 60 mg)
- It-tieni kors ta' kura: 12-il mg/jum f'3 ijiem konsekuttivi (doża totali ta' 36 mg) mogħtija 12-il xahar wara l-ewwel l-kors ta' kura.

Jistgħu jitqiesu sa żewġ korsijiet addizzjonali ta' kura, skont il-bżonn (ara sezzjoni 5.1):

- It-tielet jew ir-raba' kors: 12-il mg/jum fuq 3 ijiem konsekuttivi (doża totali ta' 36 mg) mogħtija mill-inqas 12-il xahar wara l-kors ta' trattament preċedenti f'pazjenti b'attività tal-marda ta' MS ddefinita b'fatturi kliniċi jew minn immaġini (ara sezzjoni 5.1).

Doži li jkunu nqabżu m'għandhomx jingħataw fl-istess jum tad-doża skedata.

Segwir ta' pazjenti

It-terapija hi rakkomandata bħala trattament inizjali ta' 2 korsijiet b'sa 2 korsijiet ta' trattament addizzjonali jekk ikun meħtieġ (ara pozoloġija) b'segwir ta' sigurtà tal-pazjenti mill-bidu tal-ewwel kors ta' trattament u sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni tat-tieni kors ta' trattament. Jekk jingħata it-tielet jew ir-raba' kors, kompli s-segwitu ta' sigurtà sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Kura minn Qabel

Il-pazjenti għandhom jingħata kura minn qabel b'kortikosteroidi immedjatament qabel l-ghoti ta' LEMTRADA f'kull waħda mill-ewwel 3 ijiem ta' kwalunkwe kors ta' kura. Fil-provi kliniċi, il-pazjenti ġew ikkurati minn qabel b'1,000 mg ta' methylprednisolone għall-ewwel 3 ijiem ta' kull kors ta' kura b'LEMTRADA.

Il-kura minn qabel b'antiistamini u/jew mediċini kontra d-deni qabel l-ghoti ta' LEMTRADA tista' wkoll tiġi kkunsidrata.

Profilassi orali għal infezzjoni bl-erpete għandha tingħata lil pazjenti kollha fl-ewwel jum tal-kura ta' kull kors ta' kura u titkompla għal mill-inqas xahar wara l-kura b'LEMTRADA (ara wkoll taħt 'Infezzjonijiet' f'sezzjoni 4.4). Fil-provi kliniċi, il-pazjenti ngħataw aciclovir 200 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-istudji kliniċi ma kienu jinkludu l-ebda pazjenti li kellhom iktar minn 61 sena. Ma ġiex stabbilit jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

LEMTRADA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' LEMTRADA fit-tfal b'MS minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' alemtuzumab fi tfal mit-twelid sa inqas minn 10 snin għall-kura ta' sklerozi multipla. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

LEMTRADA jrid jigi dilwit qabel l-infuzjoni. Is-soluzzjoni dilwita ghandha tinghata permezz ta' infuzjoni ġol-vini fuq perjodu ta' madwar 4 sigħat.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (HIV).

Pazjenti b'infezzjoni attiva severa sakemm tgħaddi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

LEMTRADA mhux irrakkomandat f'pazjenti b'marda li mhijiex attiva jew li huma stabbli fuq it-terapija kurrenti.

Pazjenti kkurati b'LEMTRADA jridu jinghataw il-Fuljett ta' Taghrif, il-Kard tal-Pazjent u l-Gwida għall-Pazjent. Qabel il-kura, il-pazjenti jridu jigu infurmati dwar ir-riskji u l-benefiċċji, u l-htieġa li jikkommettu ruhhom għal segwitu mill-bidu tat-trattament sa 48 xahar wara l-aħħar infuzjoni tat-tieni kors ta' LEMTRADA. Jekk jinghata kors addizzjonali, s-segwitu ta' sigurtà għandu jitkompla sa 48 xahar wara l-aħħar infuzjoni.

Awtoimmunità

Il-kura tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' awtoantikorpi u żżid ir-riskju ta' kundizzjonijiet medjati awtoimmuni li jinkludu purpura tromboċitopenika immuni (ITP), disturbi tat-tirojde jew, b'mod rari, nefropatiji (eż., marda tal-membrana basement antiglomerulari). Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'kundizzjonijiet awtoimmuni fil-passat li ma kinux MS, għalkemm dejta disponibbli tissuġġerixxi li ma jkunx hemm aggravament ta' kundizzjonijiet awtoimmuni li jkunu jeżistu minn qabel wara l-kura b'LEMTRADA.

Purpura Tromboċitopenika Immuni (ITP)

Avvenimenti serji ta' ITP ġew osservati fi 12-il pazjent (1%) ikkurati fi provi kliniċi kkontrollati f'MS (ekwivalenti għal rata annwalizzata ta' 4.7 każijiet/1,000 sena ta' esponiment ta' pazjent). Tnax-il każ serju addizzjonali ta' ITP ġew osservati permezz ta' medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu (rata annwalizzata kumulattiva ta' 2.8 każ/1,000 sena ta' esponiment ta' pazjent). Pazjent wiehed żviluppa ITP li ma ntgħarfitx qabel l-implimentazzjoni ta' rekwiżiti ta' monitoraġġ tad-demmi ta' kull xahar u miet minn emorraġija intracerebrali. F'79.5% tal-każijiet, il-bidu ta' ITP seħħ fl-ewwel 4 snin wara l-ewwel esponiment. Madankollu, f'xi każijiet ITP żviluppat snin wara. Sintomi ta' ITP jistgħu jinkludu (iżda mhumiex limitati għal) li wiehed jitbengel faċilment, petekje, hruġ ta' demm mukokutaneu spontanju (eż., epistassi, emoptisi), hruġ ta' demm tal-mestrwazzjoni li jkun iktar mis-soltu jew li jkun irregolari. Emoptisi tista' wkoll tkun indikattiva tal-marda kontra GBM (ara hawn taht) u għandha ssir dijanjosi differenzjali adattata. Fakkar lill-pazjent biex jibqa' viġilanti għal sintomi li jista' jkollu u biex ifittex għajjnuna medika immedjata jekk ikollu xi problemi.

Għadd shiħ tad-demmm bid-differenzjal għandu jinkiseb qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar wara dan, sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni. Wara dan il-perjodu ta' żmien, l-ittestjar għandu jitwettaq ibbażat fuq ir-rizultati kliniċi li jissuġġerixxu ITP. Jekk ikun hemm suspett ta' ITP, għandu jinkiseb għadd shiħ tad-demmm immedjament.

Jekk il-bidu ta' ITP jiġi kkonfermat, intervent mediku adattat għandu jinbeda malajr, li jinkludi riferiment immedjat għand speċjalista. Dejta minn provi kliniċi f'MS uriet li l-aderenza mar-rekwiziti tal-monitoraġġ tad-demmm u edukazzjoni fir-rigward ta' sinjali u sintomi ta' ITP wasslu għas-sejbien bikri u l-kura ta' ITP bil-biċċa l-kbira tal-każijiet li rrispondew għal terapija primarja.

Ir-riskju potenzjali assoċjat mal-kura mill-ġdid b'LEMTRADA wara l-okkorrenza ta' ITP mhuwiex magħruf.

Nefropatiji

Nefropatiji, li jinkludu l-marda tal-membrana basement antiglomerulari (anti-GBM), ġew osservati f'6 pazjenti (0.4%) fi provi kliniċi f'MS permezz ta' medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu u ġeneralment seħħew fi żmien 39 xahar wara l-aħħar għoti ta' LEMTRADA. Fil-provi kliniċi, kien hemm 2 każijiet ta' marda anti-GBM. Iż-żewġ każijiet kienu serji, kienu identifikati kmieni permezz ta' monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju, u kellhom riżultat pożittiv wara l-kura.

Manifestazzjonijiet kliniċi ta' newropatija jistgħu jinkludu zieda fil-livell ta' kreatinina fis-serum, ematurija, u/jew proteinurija. Filwaqt li ma ġietx osservata fil-provi kliniċi, emorraġija alveolari li tidher bħala emoptisi tista' sseħħ mal-marda anti-GBM. Emoptisi tista' wkoll tkun indikattiva ta' ITP (ara hawn fuq) u għandha ssir dijanjosi differenzjali adattata. Il-pazjent għandu jiġi mfakkar biex jibqa' viġilanti għal sintomi li jista' jkollu u biex ifittex għajjnuna medika immedjata jekk ikollu xi problemi. Mard kontra GBM jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-kliewi li tkun teħtieġ dijaliżi u/jew trapjant jekk ma tiġix ikkurata malajr, u tista' ta' tkun periklu għall-hajja jekk tithalla mhux ikkurata.

Il-livelli ta' kreatinina fis-serum għandhom jinkisbu qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar wara dan, sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni. Analizi tal-awrina flimkien mal-mikroskopija għandha tinkiseb qabel il-bidu u f'intervalli ta' kull xahar wara dan dak il-perjodu sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni. L-osservazzjoni ta' tibdil sinifikanti b'mod kliniku mil-linja bażi fil-kreatinina fis-serum, ematurija mhux spjegabbli, u/jew proteinurija, għandhom ikunu sinjal biex issir evalwazzjoni addizzjonali għal nefropatiji li tinkludi riferiment immedjat għand speċjalista. Is-sejbien minn kmieni u l-kura ta' nefropatiji jista' jnaqqas ir-riskju ta' riżultati mhux mixtieqa. Wara dan il-perjodu ta' żmien, l-ittestjar għandu jsir skont ir-riżultati kliniċi indikattivi ta' nefropatiji.

Ir-riskju potenzjali assoċjat mal-kura mill-ġdid b'LEMTRADA wara l-okkorrenza ta' nefropatiji mhuwiex magħruf.

Disturbi tat-tirojde

Disturbi endokrinariji tat-tirojde inkluzi disturbi awtoimmuni tat-tirojde ġew osservati f'36.8% ta' pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA fi provi kliniċi b'MS b'medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu mill-ewwel esponiment għal LEMTRADA. L-inciċenza ta' avvenimenti tat-tirojde kienet oġġla f'pazjenti bi storja medika ta' disturbi tat-tirojde kemm fil-grupp ta' kura ta' LEMTRADA kif ukoll fil-grupp ta' interferon beta 1a (IFNB-1a). F'pazjenti li bħalissa għandhom disturb tat-tirojde, LEMTRADA għandu jinghata jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskji potenzjali. Disturbi awtoimmuni tat-tirojde osservati kienu jinkludu ipertirojdiżmu jew ipotirojdiżmu. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu minn hfiel sa moderati fis-severità. Avvenimenti endokrinariji serji seħħew f'4.4% tal-pazjenti, bil-marda ta' Basedow (magħrufa wkoll bħala l-marda ta' Graves), ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu, tirojditte

awtoimmuni, u goitre li sehħew fiktar minn pazjent wiehed. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tat-tirojde kienu mmaniġġjati b'terapija medika konvenzjonali, madankollu xi pazjenti kienu jehtieġu intervent kirurgiku. Fil-provi kliniċi, pazjenti li żviluppaw avvenimenti tat-tirojde ngħataw permess li jircievu kura mill-ġdid b'LEMTRADA. Għalkemm l-esperjenza hija limitata, il-pazjenti li kienu kkurati mill-ġdid ġeneralment ma kellhomx deterjorament fis-severità ta' disturbi tat-tirojde. Aktar kura b'LEMTRADA għandu jiġi kkunsidrat fuq bażi individwali filwaqt li wiehed għandu jikkunsidra l-kundizzjoni klinika tal-pazjent rispettiv.

Testijiet tal-funzjoni tat-tirojde, bħal-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde, għandhom jinkisbu qabel il-bidu tal-kura u kull 3 xhur wara dan, sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni. Wara dan il-perjodu ta' żmien, l-itteżjar għandu jitwettaq skont ir-riżultati kliniċi li jissuggerixxu disfunzjoni tat-tirojde.

Mard tat-tirojde jgħib riskji speċjali f'nisa li jkunu tqal (ara sezzjoni 4.6).

Fil-provi kliniċi, 74% tal-pazjenti b'antikorpi pożittivi għal peroxidase kontra t-tirojde (anti-TPO, *anti-thyroid peroxidase*) fil-linja bażi żviluppaw avveniment tat-tirojde meta mqabbla ma' 38% tal-pazjenti bi stat negattiv fil-linja bażi. Il-maġġoranza kbira (madwar 80%) tal-pazjenti li kellhom avveniment tat-tirojde wara l-kura kienu negattivi għal antikorpi anti-TPO fil-linja bażi. Għalhekk, irrispettivament mill-istat ta' kura minn qabel b'antikorpi anti-TPO, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw AE tat-tirojde u jrid ikollhom it-testijiet kollha mwettqa perjodikament kif deskritt hawn fuq.

Citopeniji

Citopeniji awtoimmuni ssuspettati bħal newtopenija, anemija emolitika u panċitopenija ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti fi provi kliniċi f'MS. Riżultati ta' għadd sħiħ tad-demem (ara hawn fuq taħt ITP) għandhom jintużaw biex jimmonitorjaw għal citopeniji. Jekk citopenija tiġi kkonfermata, intervent mediku adattat għandu jinbada malajr, li jinkludi riferiment għand speċjalista.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs)

Fi provi kliniċi i, reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs) ġew definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers li jsehh matul jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni ta' LEMTRADA. Il-maġġoranza ta' dawn tista' tkun minhabba l-ħruġ ta' cytokine waqt l-infużjoni. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA fi provi kliniċi f'MS kellhom IARs minn hfiel sa moderati matul u/jew sa 24 siegħa wara l-ghoti ta' 12-il mg LEMTRADA. L-inċidenza ta' IARs kienet akbar fl-l kors milli fil-korsijiet sussegwenti. Mis-segwitu kollu disponibbli, inkluż ta' pazjenti li rċiew korsijiet addizzjonali ta' trattament, l-aktar IARs komuni jinkludu wġiġh ta' ras, raxx, deni, dardir, urtikarja, ħakk, nuqqas ta' rقاد, tkexkix ta' bard, fwawar, gheja kbira, qtugħ ta' nifs, indeboliment fis-sens tat-toghma, skumdità fis-sider, raxx mifruż, takikardija, bradikardija, dispepsja, sturdament, u wġiġh. Reazzjonijiet serji sehħew fi 3% tal-pazjenti u kienu jinkludu każijiet ta' uġiġh ta' ras, deni, urtikarja, takikardija, fibrillazzjoni atrijali, dardir, skumdità fis-sider, u pressjoni baxxa. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru u jkunu jixbħu lil manifestazzjonijiet kliniċi ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni, izda għandhom tendenza li jkunu iktar severi jew potenzjalment ta' periklu għall-hajja. Reazzjonijiet attribwiti għal anafilassi ġew irrappurtati b'mod rari b'kuntrast ma' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom jiġu premedikati biex jittejbu l-effetti tar-reazzjonijiet għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fil-provi kliniċi kkontrollati rċiew antiistamini u/jew medicini kontra d-deni qabel mill-inqas infużjoni wahda b'LEMTRADA. IARs jistgħu jseħħu fil-pazjenti minkejja l-kura minn qabel. Osservazzjoni għal reazzjonijiet għall-infużjoni hi rakkomandata matul u għal sagħtejn wara l-

infużjoni b'LEMTRADA. Jekk issehh IAR, ipprovi l-kura adattata ghas-sintomi, skont il-htieġa. Jekk l-infużjoni ma tkunx ittollerata tajjeb, it-tul tal-infużjoni jista' jittawwal. Jekk isehhu reazzjonijiet severi għall-infużjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif immedjat tal-infużjoni ġol-vini. Fil-provi kliniċi, anafilassi jew reazzjonijiet serji li kellhom bżonn it-twaqqif tal-kura kienu rari hafna.

It-tobba għandhom ikunu konxji tal-istorja kardijka tal-pazjent billi reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni jistgħu jinkludu sintomi kardijaċi bħal takikardija.

Riżorsi għall-immaniġġjar ta' anafilassi jew reazzjonijiet serji għandhom ikunu disponibbli.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet sehhew f'71% tal-pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA meta mqabbla ma' 53% tal-pazjenti kkurati b'interferon beta-1a [IFNB 1a](44mkg 3 darbiet fil-ġimgħa) taht il-ġilda fi provi kliniċi kkontrollati f'MS li damu għaddejin sa sentejn u li fil-bieċa l-kbira tagħhom kienu minn hief sa moderati fis-severità. Infezzjonijiet li sehhew iktar ta' spiss fil-pazjenti kkurati b'LEMTRADA milli f'pazjenti b'IFNB 1a kienu jinkludu nażofaringite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fin-naha ta' fuq tal-apparat respiratorju, sinozite, erpete orali, influwenza, u bronkite. Infezzjonijiet serji sehhew fi 2.7% tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti kkurati b'IFNB-1a fi provi kliniċi kkontrollati f'MS. Infezzjonijiet serji fil-grupp ta' LEMTRADA kienu jinkludu: appendiċite, gastroenterite, pnemonja, erpete żoster, u infezzjoni fis-snien. L-infezzjonijiet ġeneralment kienu ta' tul tipiku u fiequ wara kura medika konvenzjonali.

Ir-rata annwalizzata kumulattiva ta' infezzjonijiet kienet ta' 0.99 fuq medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu mill-ewwel esponiment għal LEMTRADA, meta mqabbel ma' 1.27 fi provi kliniċi kkontrollati.

Infezzjonijiet serji bil-virus ta' varicella żoster, li jinkludu varicella primarja u attivazzjoni mill-ġdid ta' varicella żoster, sehhew aktar ta' spiss f'pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA (0.4%) fil-provi kliniċi meta mqabbla ma' IFNB-1a (0%). Infezzjoni taċ-ċerviċi bil-virus tal-papilloma uman (HPV), li tinkludi displasija taċ-ċerviċi u felul anogenitali, ġiet irrappurtata wkoll f'pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA (2%). Hu rakkomandat li pazjenti nisa jiġu eżaminati għal HPV kull sena.

Infezzjonijiet b' Cytomegalovirus (CMV) li jinkludi każijiet ta' reattivazzjoni ta' CMV ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b' Lemtrada. Il-parti l-kbira tal-każijiet sehhew fi żmien xahrejn mill-bidu tad-dożagġ b' alemtuzumab. Qabel ma tinbeda t-terapija, wiehed jista' jikkunsidra jevalwa l-istat immuni tas-seru skont il-linji gwida lokali.

It-tuberkulozi ġiet irrappurtata għal pazjenti kkurati b'LEMTRADA u IFNB-1a fil-provi kliniċi kkontrollati. Tuberkulozi attiva u mohbija, inkluż xi ftit każijiet ta' tuberkulozi mifruxa, ġew irrappurtati f'0.3% tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA, l-iktar ta' spiss f'reġjuni endemiċi. Qabel tinbeda t-terapija, il-pazjenti kollha jridu jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulozi kemm dik attiva kif ukoll dik inattiva ("mohbija"), skont il-linji gwida lokali.

Ġiet irrappurtata l-listerjosi/*Listeria meningitis* f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA, hafna drabi fi żmien xahar mill-infużjoni b'LEMTRADA. Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti li qed jirċievu LEMTRADA għandhom jevitaw li jieklu lahmijiet li ma jkunux imsajrin jew li ma jkunux imsajrin sew, ġobnijiet rotob u prodotti tal-halib li ma jkunux ippasturizzati ġimagħtejn qabel, waqt u għal mill-inqas xahar wara infużjoni b'LEMTRADA.

Infezzjonijiet fungali superficjali, speċjalment kandidjasi orali u vaginali, sehħew b'mod l-iktar komuni f'pazjenti kkurati b'LEMTRADA (12%) milli f'pazjenti kkurati b'IFNB-1a (3%) fi provi kliniċi kkontrollati f'MS.

Ġiet irrappurtata pulmonite f'pazjenti li rċievew infużjonijiet ta' LEMTRADA. Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet sehħew fl-ewwel xahar wara t-trattament b'LEMTRADA. Il-pazjenti għandhom jiġu mwssija biex jirrappurtaw sintomi ta' pulmonite, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, uġiġħ fis-sider jew tagħfis u emoptisi.

Il-bidu tat-trattament b'LEMTRADA għandu jiddewwem f'pazjenti b'infezzjoni attiva severa sakemm tgħaddi. Il-pazjenti li jkun qed jirċievu LEMTRADA għandhom jiġu mwssija biex jirrappurtaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib.

Profilassi b'medicina orali kontra l-erpete għandha tinbeda fl-ewwel jum tal-kura b'LEMTRADA u titkompla għal mill-inqas xahar wara kull kors ta' kura. Fil-provi kliniċi, il-pazjenti nġhataw aciclovir 200 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti.

LEMTRADA ma nġhatax għal kura ta' MS fl-istess hin mat-terapiji antineoplastiċi jew warajhom jew immunosoppressivi. Bħal fil-każ ta' terapiji immunomodulanti oħrajn, l-effetti kombinati potenzjali fuq is-sistema immunitarja tal-pazjent għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi kkunsidrat l-ġhota ta' LEMTRADA. L-użu ta' LEMTRADA fl-istess hin ma' kwalunkwe waħda minn dawn it-terapiji jista' jżid ir-riskju ta' immunosoppressjoni.

M'hemmx dejta disponibbli fuq l-assoċjazzjoni ta' LEMTRADA mal-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-Epatite B (HBV) jew mal-virus tal-Epatite C (HCV) għax pazjenti b'evidenza ta' infezzjonijiet attivi jew kroniċi ġew esklużi mill-provi kliniċi. Għandu jiġi kkunsidrat eżami ta' pazjenti friskju għoli ta' infezzjoni b'HBV u/jew HCV qabel il-bidu ta' LEMTRADA u għandu jkun hemm kawtela meta tingħata riċetta għal LEMTRADA lil pazjenti li jiġu identifikati bħala carriers ta' HBV u/jew HCV għax dawn il-pazjenti jistgħu jkun friskju ta' hsara irriversibbli tal-fwied b'rabta mal-potenzjal għall-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus bħala konsewgenza tal-istat preeżistenti tagħhom.

Koleċistite akalkuluża akuta

Lemtrada jista' jżid ir-riskju ta' koleċistite akalkuluża akuta . Fi studji kliniċi kkontrollati, 0.2% ta' pazjenti b'MS ittrattati b'LEMTRADA żviluppaw koleċistite akalkuluża akuta , meta mqabbla ma' 0% ta' pazjenti ttrattati b'INFB-1a. Waqt l-użu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kazijiet oħra ta' koleċistite akalkuluża akuta ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Iż-żmien sakemm dehru s-sintomi varja bejn inqas minn 24 siegħa sa xahrejn wara l-infużjoni b'LEMTRADA. Il-parti l-kbira tal-pazjenti ġew ittrattati b'mod konservattiv permezz ta' antibijotiċi u rkupraw mingħajr intervent kirurgiku, waqt li oħrajn kellhom bżonn ta' koleċistektomija. Is-sintomi ta' koleċistite akalkuluża akuta jinkludu wġiġħ addominali, sensitività fl-addome, deni, dardir u rimettar. Koleċistite akalkuluża akuta hija kondizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' rati għolja ta' morbidità u mortalità jekk ma tiġix iddijanostikata kmieni u ttrattata. Jekk hemm suspett ta' koleċistite akalkuluża akuta, din għandha tiġi evalwata u ttrattata minnufih.

Tumuri malinni

Bħal fil-każ ta' terapiji immunomodulatorji oħrajn, għandu jkun hemm kawtela meta tinbeda t-terapija b'LEMTRADA f'pazjenti b'tumur malinn li kien jeżisti minn qabel u/jew li jkollhom tumur dak il-hin.

Bhalissa mhux maghruf jekk LEMTRADA jikkawżax riskju oghla li jiżviluppaw tumuri malinni tat-tirojde, billi l-awtoimmunità tat-tirojde hi nfisha tista' tkun fattur ta' riskju ghal tumuri malinni tat-tirojde.

Kontraċezzjoni

It-trasferiment mill-plaċenta u l-attività farmakoloġika potenzjali ta' LEMTRADA ġew osservati fil-ġrieden matul it-tqala u wara l-hlas. Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi matul il-kura u sa 4 xhur wara kors ta' kura b'LEMTRADA (ara sezzjoni 4.6).

Tilqim

Hu rakkomandat li l-pazjenti jissodisfaw ir-rekwiżiti lokali tat-tilqim mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-kura b'LEMTRADA. Il-hila li jiġi ġġenerat rispons immuni għal kwalunkwe tilqima wara l-kura b'LEMTRADA ma ġiex studjat.

Is-sigurtà tat-tilqim b'tilqim virali haj wara kors ta' kura b'LEMTRADA ma ġiex studjata b'mod formali fi provi kliniċi kkontrollati f'MS u m'għandux tingħata lil pazjenti b'MS li jkunu rċivew kors ta' LEMTRADA dan l-aħħar.

Ittestjar għal antikorpi tal-virus/tilqim kontra l-virus tal-variċella zoster

Bhal kwalunkwe prodott mediċinali modulanti immuni, qabel jinbeda kors ta' kura b'LEMTRADA, pazjenti mingħajr storja ta' ġidri r-rih jew mingħajr tilqim kontra l-virus tal-variċella zoster (VZV) għandhom jiġu ttestjati għal antikorpi għal VZV. Il-tilqima kontra VZV f'pazjenti negattivi għall-antikorpi għandha tiġi kkunsidrata qabel il-bidu tal-kura b'LEMTRADA. Biex tippermetti li jsehh l-effett shih tat-tilqima kontra VZV, ipposponi l-kura b'LEMTRADA għal 6 ġimgħat wara t-tilqima.

Testijiet tal-laboratorju rakkomandati għal monitoraġġ ta' pazjenti

Testijiet tal-laboratorju għandhom isiru f'intervalli perjodiċi sa 48 xahar wara l-aħħar kors ta' kura b'LEMTRADA sabiex isir monitoraġġ għal sinjali bikrin ta' mard awtoimmuni:

- Għadd shih tad-demem bid-differenzjal (qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar minn hemm 'il quddiem)
- Il-livelli ta' kreatinina fis-serum (qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar minn hemm 'il quddiem)
- Analizi tal-awrina flimkien mal-mikroskopija (qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar)
- Test tal-funzjoni tat-tirojde, bhal-livell ta' l-ormon li jstimula t-tirojde (qabel il-bidu tal-kura, u f'intervalli ta' kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem)

Wara dan il-perjodu ta' zmien, kwalunkwe riżultat kliniku indikattiv ta' nefropatiji jew ta' disfunzjoni tat-tirojde se jkun jehtieg aktar ittestjar.

Informazzjoni mill-użu ta' alemtuzumab qabel l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' LEMTRADA minn studji li ma kinux sponsorjati mill-kumpanija

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati qabel ir-reġistrazzjoni ta' LEMTRADA waqt l-użu ta' alemtuzumab għall-kura ta' lewkimja limfoċitika kronika ta' ċelluli B (B-CLL), kif ukoll għall-kura ta' disturbi oħrajn, ġeneralment b'dożi oghla u aktar frekwenti (eż. 30 mg) minn dak irrakkomandat fil-kura

ta' MS. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet jiġu rrapportati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhux dejjem ikun possibbli li ssir stima b'mod affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tistabbilixxi jekk dawn kinux kawża ta' esponiment għal alemtuzumab.

Mard awtoimmuni

Avvenimenti awtoimmuni rrapportati f'pazjenti kkurati b'alemtuzumab jinkludu newtropsenja, anemija emolitika (li tinkludi każ fatali), emofilija miksuba, mard kontra GBM, u mard tat-tirojde. Fenomeni awtoimmuni serji u xi kultant fatali li jinkludu anemija emolitika awtoimmuni, trombocitopenija awtoimmuni, anemija aplastika, is-sindrome ta' Guillain-Barré, u poliradikulonewropatija demijelanti infjammatorja kronika, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'alemtuzumab li ma kellhomx MS. Test ta' Coombs b'riżultat pożittiv ġie rrapportat f'pazjent tal-onkoloġija kkurat b'alemtuzumab. Avveniment fatali ta' trasfużjoni assoċjat mal-marda ta' min jirċievi kontra min jagħti ċelluli (graft vs host) ġie rrapportat f'pazjent tal-onkoloġija kkurat b'alemtuzumab.

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni

IARs serji u xi kultant fatali li jinkludu bronkospazmu, ipoksja, sinkope, infiltrati pulmonari, sindrome ta' għeja respiratorja akuta, waqfien respiratorju, infart mijokardijaku, aritmiji, insuffiċjenza kardijaka akuta, u waqfien kardijaku ġew osservati f'pazjenti li ma kellhomx MS ikkurati b'alemtuzumab f'dożi oghla u iktar frekwenti minn dawk użati f'MS. Anafilassi severa u reazzjonijiet oħrajn ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu xokk anafilattiku u angjoedema ġew irrappurtati wkoll.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Infezzjonijiet virali, batteriċi, protożoani, u fungali serji u xi kultant fatali, li jinkludu dawk li sehew minhabba l-attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjonijiet mohbija, ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx MS ikkurati b'alemtuzumab f'dożi oghla u iktar frekwenti minn dawk użati f'MS. Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) ġiet irrappurtata f'pazjenti b'B-CLL b'kura b'alemtuzumab jew mingħajrha. Il-frekwenza ta' PML f'pazjenti B-CLL ikkurati b'alemtuzumab mhijiex ikbar mill-frekwenza fl-isfond.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Reazzjonijiet severi ta' hrug ta' demem ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx MS.

Disturbi fil-qalb

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopatija, u tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'alemtuzumab li ma kellhomx MS, li fil-passat kienu kkurati b'sustanzi potenzjalment kardjotossiċi.

Disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-Virus ta' Epstein-Barr

Disturbi limfoproliferattivi assoċjati mal-Virus ta' Epstein-Barr ġew osservati fi studji li ma kinux sponsorjati mill-kumpanija.

LEMTRADA fih is-sodju u l-potassju

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' potassju (39 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'hielsa mill-potassju'.

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l ta' sodju (23 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'hielsa mis-sodju'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettqu l-ebda studji formali ta' interazzjoni tal-mediċini b'LEMTRADA bl-użu tad-doża rakkomandata f'pazjenti b'MS. Fi prova klinika kkontrollata f'pazjenti b'MS li dan l-aħħar kienu ġew ikkurati b'beta interferon u glatiramer acetate, dawn kienu meħtieġa li jwaqqfu l-kura 28 jum qabel il-bidu tal-kura b'LEMTRADA.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Il-konċentrazzjonijiet fis-serum kienu baxxi jew li ma setgħux jiġu osservati fis-serum f'bejn wiehed u iehor 30 jum wara kull kors ta' kura. Għalhekk, nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva meta jirċievu kors ta' kura b'LEMTRADA u sa 4 xhur wara kull kors ta' kura.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' alemtuzumab f'nisa tqal. LEMTRADA għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu.

Hu magħruf li IgG uman jaqsam l-ostaklu tal-plaċenta; alemtuzumab jista' jaqsam l-ostaklu tal-plaċenta wkoll u għaldaqstant jista' jkun ta' riskju għall-fetu. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf jekk alemtuzumab jistax jikkawża hsara fil-fetu meta jinghata lil nisa tqal jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva.

Mard tat-tirojde (ara sezzjoni 4.4 *Disturbi tat-Tirojde*) iġib riskji speċjali f'nisa li jkunu tqal. Minghajr kura għall-ipotirojdiżmu waqt it-tqala, hemm zieda fir-riskju għal korriment u effetti fetali bħal ritardament mentali u nanizmu. F'ommijiet li jkollhom il-marda ta' Graves, antikorpi materni tar-riċettur tal-ormon li jstimula lit-tirojde jistgħu jiġu ttrasferiti lil fetu li jkun qed jiżviluppa u jistgħu jikkawżaw il-marda temporanja ta' Graves fit-tarbija tat-twelid.

Treddigh

Alemtuzumab gie osservat fil-halib u fil-frieħ ta' grieden nisa li kienu qed ireddgħu.

Mhux magħruf jekk alemtuzumab jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija/tarbija tat-twelid li qed terda' mhux eskluż. Għalhekk, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul kull kors ta' kura b'LEMTRADA u għal 4 xhur wara l-aħħar infużjoni ta' kull kors ta' kura. Madankollu, il-benefiċċji ta' immunità konferita permezz tal-halib tas-sider jistgħu jegħlbu r-riskji ta' esponiment potenzjali għal alemtuzumab għat-tarbija/tarbija tat-twelid li tkun qed terda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika adegwata dwar is-sigurtà fuq l-effett ta' LEMTRADA fuq il-fertilità. F'sottostudju fi 13-il pazjent raġel ikkurati b'LEMTRADA (ikkurati jew bi 12-il mg jew 24 mg), ma kien hemm l-ebda evidenza ta' aspermija, azoospermija, għadd ta' sperma li jkun baxx b'mod konsistenti, disturbi fil-motilità jew zieda fl-anormalitajiet morfoloġiċi tal-isperma.

CD52 hu magħruf li jkun preżenti fit-tessuti riproduttivi tal-bniedem u tal-annimali gerriema. Dejta dwar l-annimali wriet effetti fuq il-fertilità fi grieden umanizzati (ara sezzjoni 5.3), madankollu mhux magħruf jekk hemmx impatt potenzjali fuq il-fertilità umana matul il-perjodu ta' esponiment ibbażat fuq id-dejta

disponibbli.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

LEMTRADA għandu effett minimu fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni. Hafna mill-pazjenti kellhom IARs li jsehhu matul jew fi żmien 24 siegħa wara l-kura b'LEMTRADA. Xi whud mill-IARs (eż. sturdament) jistgħu jkollhom impatt temporanju fuq il-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni u għandu jkun hemm kawtela sakemm dawn ifiequ.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fi studji kliniċi

Total ta' 1,486 pazjent ikkurati b'LEMTRADA (12-il mg jew 24 mg) kienu jiffurmaw il-popolazzjoni tas-sigurtà f'analizi miġbura ta' studji kliniċi ta' MS b'segwitu medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) li rriżultaw fi 8,635 sena ta' pazjent ta' segwitu ta' sigurtà.

L-iktar reazzjonijiet avversi importanti huma awtoimmunità (ITP, disturbi tat-tirojde, nefropatiji, ċitopeniji), IARs, u infezzjonijiet. Dawn huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni b'LEMTRADA ($f \geq 20\%$ tal-pazjenti) kienu raxx, uġiġh ta' ras, deni u infezzjonijiet tal-apparat respiratorju.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella hawn taht hi bbażata fuq id-dejta miġbura dwar is-sigurtà fuq il-pazjenti kollha ttrattati b'LEMTRADA 12-il mg matul is-segwitu kollu disponibbli minn provi kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont id-Dizzjunarju Mediku għal Attivitàjiet Regolatorji (MedDRA), Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC) u Terminu Ppreferut (PT). Il-frekwenzi huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi ġew ipprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi fi studju 1, 2, 3 u 4 osservati f'≥0.5% tal-pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA u minn sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni bil-virus tal-herpes ¹	Infezzjonijiet b'herpes zoster ² , infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju, gastroenterite, kandidjasi orali, kandidjasi vulvovaginali, influwenza, infezzjoni fil-widnejn, pulmonite, infezzjoni fil-vaġina, infezzjoni fis-sniien	Onikomikosi, ġingivite, infezzjoni fil-ġilda bil-fungu, tonsillite, sinożite akuta, ċellulite, pulmonite, tuberkulożi, infezzjoni b' cytomegalovirus	Listerjożi/meningite b'listeria
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Papilloma fil-ġilda		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfopenija, lewkopenija	Limfadenopatija, purpura tromboċitopenika immuni, tromboċitopenja, anemija, tnaqqis fl-ematokrit, lewkoċitożi	Panċitopenja, anemija emolitika	
Disturbi fis-sistema immuni		Sindrome tal-hruġ ta' cytokine*, sensittività eċċessiva inkluża l-anafilassi		
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Marda ta' Basedow, ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu	Tirojdite awtoimmuni inkluż tirojdite subakuta, għanqra, riżultat pożittiv għal antikorpi kontra t-tirojde		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Tnaqqis fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqad*, ansjetà, depressjoni		

Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras*	Rikaduta ta' MS, sturdament*, ipoestesija, parestesija, roghda, indeboliment fis-sens tat-toghma*, emigranja*	Disturb tas-sensi, iperestesija, ugigh ta' ras ikkawżata mit-tensjoni	
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite, oftalmopatija endokrinarja, vista mċajpra	Diplopja	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Mejt	Ugigh fil-widnejn	
Disturbi fil-qalb	Takikardija*	Bradikardija*, palpittazzjonijiet*	Fibrillazzjoni atrijali*	
Disturbi vaskulari	Fwawar*	Pressjoni baxxa*, pressjoni gholja*		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Qtugh ta' nifs*, soghla, epistassi, sulluzzu, ugigh orofaringeali, aźma	Tagħfis fil-gerżuma*, irritazzjoni fil-gerżuma	
Disturbi gastro-intestinali	Dardir*	Ugigh addominali, rimettar, dijarea, dispepsja*, stomatite	Stitikezza, marda tar-rifluss gastroesofagali, ħruġ ta' demm mill-ħanek, ħalq xott, disfagija, disturb gastrointestinali, ematokeżja	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alanine aminotransferase	Koleċistite inkluża koleċistite akalkuloża u koleċistite akalkuloża akuta	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Urtikarja*, raxx*, ħakk*, raxx generalizzat*	Eritema*, ekkimozi, alopeċja, iperidrosi, akne, ferita fil-ġilda, dermatite	Infafet, għaraq matul il-lejl, nefha fil-wiċċ, ekzema	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijaġġa, dgħufija fil-muskoli, artralġja, ugigh fid-dahar, ugigh fl-estrematijiet, spażmi tal-muskoli, ugigh fl-ghonq, ugigh muskoluskeletriku	Ebusija muskoluskeletrika, skumdità fid-dirghajn u r-riġlejn	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Proteinurija, ematurija	Nefrolitjasi, ketonurja,	

			nefropatiji inkluz il-marda anti-GBM	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Mestrwazzjoni esagerata, mestrwazzjoni irregolari	Displasija tač-červiçi, amenorrea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni*, għeja kbira*, tkexkix ta' bard*	Skumdità fis-sider*, uġiġħ*, edima periferali, astenja, mard bħal tal-influwenza, telqa mingħajr sinjal ta' mard, uġiġħ fis-sit tal-infuzjoni		
Investigazzjonijiet		Žieda fil-kreatinina fid-demm,	Tnaqqis fil-piż, žieda fil-piż, tnaqqis fl-għadd tač-čelluli tad-demm ħomor, riżultat pożittiv għat-test tal-batterji, žieda fil-glukożju fid-demm, žieda fil-medja tal-volum tač-čellula	
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Kontużjoni, reazzjoni marbuta mal-infuzjoni		

¹ Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes jinkludu PTs: herpes orali, Herpes simplex, herpes ġenitali, infezzjoni bil-virus tal-herpes, herpes simplex ġenitali, Herpes fil-ġilda, herpes simplex oftalmoloġika, seroloġija pożittiva għal Herpes simplex.

² Infezzjonijiet b'Herpes zoster jinkludu PTs: Herpes zoster, Herpes zoster kutanja mifruxa, herpes zoster oftalmoloġika, Herpes oftalmoloġika, infezzjoni newroloġika b'Herpes zoster, meningite b'Herpes zoster.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

It-termini mmarkati b'asterisk (*) f'Tabella 1 jinkludu reazzjonijiet avversi rrapportati bħala Reazzjonijiet Assocjati mal-Infuzjoni.

Il-profil ta' sigurtà f' segwitu fit-tul

It-tip ta' reazzjonijiet avversi inkluzi s-serjetà u l-qawwa tagħhom osservati fil-gruppi ta' trattament b'LEMTRADA tas-segwitu kollu disponibbli inkluz ta' pazjenti li rċew korsijiet addizzjonali ta' trattament kienu jixbhu dawk ta' studji kkontrollati b' mod attiv. L-inċidenza ta' IARs kienet oġhla fil kors 1 milli fil-korsijiet sussegwenti.

F'pazjenti li komplew minn studji kliniçi kkontrollati u li ma rċew l-ebda LEMTRADA addizzjonali wara l-ewwel 2 korsijiet inizjali ta' trattament, ir-rata (avvenimenti għal kull sena ta' esponiment ta'

pazjent) tal-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienet kumparabbli jew imnaqqsa fis-snin 3-6 meta mqabbla mas-snin 1 u 2. Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi tat-tirojde kienet l-ogħla fis-sena 3 u naqset minn hemm 'il quddiem.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazjonali imniżżla f'Appendiċi V.**

4.9 Doża eċċessiva

Fi provi kliniċi kkontrollati, żewġ pazjenti b'MS irċivew b'mod aċċidentali sa 60 mg ta' LEMTRADA (i.e. doża totali għall-kors tal-kura inizjali) f'infużjoni waħda u kellhom reazzjonijiet serji (uġiġh ta' ras, raxx, u jew pressjoni baxxa jew takikardija tas-sinus). Doži ta' LEMTRADA li jkunu ikbar minn daww ittestjati fl-istudji kliniċi jistgħu jżidu l-intensità u/jew it-tul tar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-infużjoni jew l-effetti immuni tagħha.

M'hemm l-ebda antidot magħruf għal doża eċċessiva ta' alemtuzumab. Il-kura tikkonsisti fit-twaqqif tal-prodott mediċinali u terapija ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti. Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA34.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Alemtuzumab hu antikorp monoklonali umanizzat derivat minn DNA rikombinanti dirett kontra l-glikoproteina CD52 ta' wiċċ iċ-ċellula 21-28 kD. Alemtuzumab hu antikorp kappa IgG1 b'qafas varjabbli uman u reġjuni kostanti, u reġjuni determinanti kumplementari minn antikorp monoklonali ta' annimal gerriemi (far). L-antikorp għandu piż molekulari approssimattiv ta' 150 kD.

Alemtuzumab jehel ma' CD52, antiġen ta' wiċċ iċ-ċellula preżenti f'livelli għoljin fuq limfoċiti T (CD3⁺) u B (CD19⁺), u f'livelli iktar baxxi fuq ċelluli li huma qattielja naturali, monoċiti, u makrofaġi. Ikun hemm fitit jew xejn CD52 osservat fuq in-newtrofili, ċelluli tal-plażma, jew ċelluli mhux differenzjati tal-mudullun tal-għadam. Alemtuzumab jaġixxi permezz ta' ċitolosi ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi u lisi medjata mill-komplement wara t-twaħhil fuq wiċċ iċ-ċellula ma' limfoċiti T u B.

Il-mekkaniżmu li bih LEMTRADA jeżerċita l-effetti terapewtiċi tiegħu f'MS ma jistax jiġi spjegat b'mod sħiħ. Madankollu, ir-riċerka tissuġġerixxi effetti immunomodulatorji permezz tat-tnaqqis u l-formazzjoni mill-ġdid ta' limfoċiti, li jinkludu:

- Tibdil fin-numru, fil-proporzjonijiet, u fil-propjetajiet ta' xi sottosettijiet ta' limfoċiti wara l-kura
- Żieda fir-rappreżentanza ta' sottosettijiet ta' ċelluli T regolatorji
- Żieda fir-rappreżentanza ta' limfoċiti T u B tal-memorja
- Effetti temporanji fuq komponenti ta' immunità kongenita (i.e. newtrofili, makrofaġi, ċelluli NK)

It-tnaqqis fil-livell ta' ċelluli B u T li jiċċirkolaw ġej minn LEMTRADA u l-formazzjoni sussegwenti mill-ġdid, jistgħu jnaqqsu l-potenzjal għal rikaduta, li finalment jittardja l-progressjoni tal-marda.

Effetti farmakodinamiċi

LEMTRADA inaqas il-limfoċiti T u B li jiċċirkolaw wara kull kors ta' kura, bl-inqas valuri osservati li jsehħu xahar wara kors ta' kura (l-iktar punt ta' żmien bikri wara l-kura fl-istudji ta' fażi 3). Il-limfoċiti jergħu jiffurmaw maż-żmien bl-irkupru ta' ċelluli B li normalment jitlesta fi żmien 6 xhur. L-għadd ta' limfoċiti CD3 + u CD4 + jogħla iktar bil-mod lejn il-livell normali, iżda generalment ma jirritornax għal-linja bażi sa 12-il xahar wara l-kura. Madwar 40% tal-pazjenti kellhom għadd totali ta' limfoċiti li lahaq il-limitu t'isfel tan-normal (LLN) sa 6 xhur wara kull kors ta' kura, u madwar 80% tal-pazjenti kellhom għadd totali ta' limfoċiti li lahaq l-LLN sa 12-il xahar wara kull kors.

Newtrofili, monoċiti, eosinofili, basofili u ċelluli li huma qattiel naturali jiġu affettwati biss temporanjament minn LEMTRADA.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' alemtuzumab f' MS ġew evalwati fi 3 provi kliniċi b'komparatur attiv, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u l-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża, u studju 1 mhux ikkontrollat ta' estensjoni fejn il-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti b'RRMS.

Id-disinn/demografika tal-Istudju għall-Istudji 1, 2, 3 u 4, qed jintwerew f'Tabella 2

Tabella 2: Disinn tal-Istudju u Karatteristiċi fil-Linja Bażi għall-Istudji 1, 2, 3 u 4			
	Studju 1	Studju 2	Studju 3
Isem tal-istudju	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Disinn tal-istudju	Ikkontrollat, arbitrarju, il-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża	Ikkontrollat, arbitrarju, il-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza u liema doża qed jintużaw	Ikkontrollat, arbitrarju, il-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża
Storja tal-Marda	Pazjenti b'MS attiva, definita bhala mill-inqas 2 rikaduti fis-sentejn ta' qabel.		Pazjenti b'MS attiva, ddefinita bhala mill-inqas 2 rikaduti fis-sentejn ta' qabel u leżjoni 1 jew aktar li jidhru bil-kuntrast
Tul ta' żmien	Sentejn		3 snin [†]
Popolazzjoni tal-istudju	Pazjenti li qatt ma rċievew trattament fil-passat	Pazjenti b'rispons inadegwat għat-terapija preċedenti*	Pazjenti li qatt ma rċievew trattament fil-passat
Karatteristiċi fil-linja bażi			
Età Medja (snin)	33	35	32
Medja/medjan tat-tul ta' żmien tal-Marda	2.0/1.6 snin	4.5/3.8 snin	1.5/1.3 snin

Medja tat-tul ta' zmien tat-terapija preċedenti għal MS (intużat \geq mediċina 1)	Xejn	36 xahar	Xejn
% li rċivew ≥ 2 terapiji preċedenti għal MS	Ma japplikax	28%	Ma japplikax
Medja tal-puntegġ EDSS fil-linja bażi	2.0	2.7	1.9
Studju 4			
Isem tal-istudju	CAMMS03409		
Disinn tal-istudju	Studju ta' estensjoni, mhux ikkontrollat, fejn il-persuni li stmaw il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża		
<u>Popolazzjoni tal-istudju</u>	Pazjenti li pparteċipaw f' CAMMS223, CAMMS323, jew CAMMS32400507 (ara l-karattersitiċi fil-linja bażi fuq)		
Tul ta' zmien tal-estensjoni	4 snin		

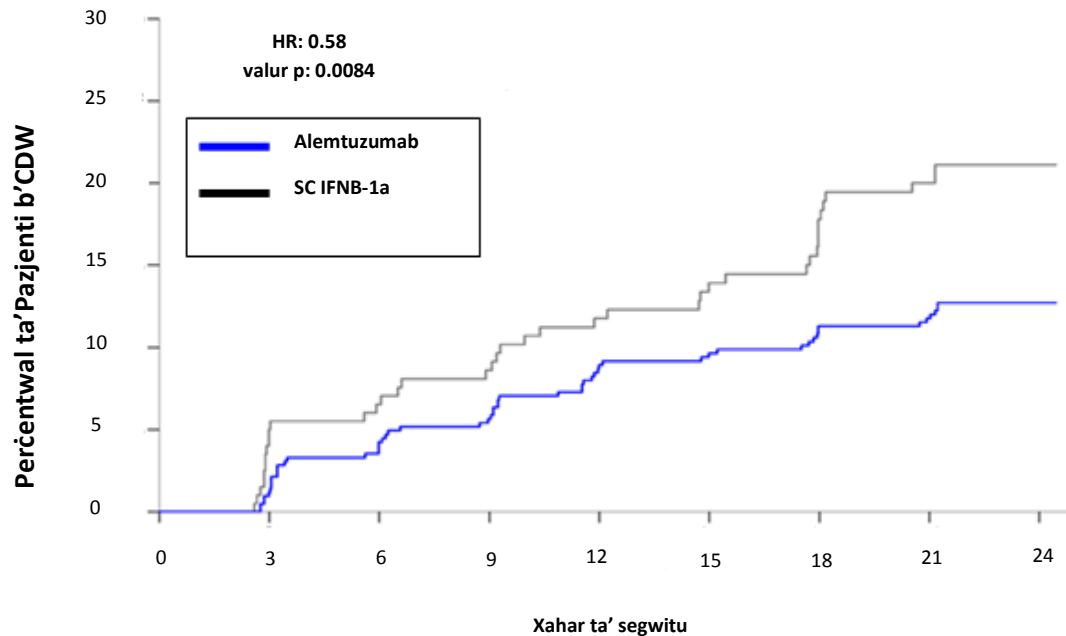
- * Definit bhala pazjenti li kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul il-kura b'beta interferon jew glatiramer acetate wara li kienu ilhom fuq terapija bil-prodott mediċinali għal mill-inqas 6 xhur.
- ‡ L-iskop finali primarju ntlahaq fit-3 sena. Segwitu addizzjonali pprova dejta sa medjan ta' 4.8 sena (massimu 6.7).

Riżultati għall-Istudji 1 u 2 qed jintwerew f' Tabella 3.

Tabella 3: Puntji Ahharin Ewlenin Kliniċi u tal-MRI minn Studji 1 u 2				
	Studju 1		Studju 2	
Isem tal-istudju	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Puntji ahharin kliniċi	LEMTRADA 12-il mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12-il mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Rata ta' Rikaduta ¹ Rata ta' Rikaduta Annwalizzata (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)
Proporzjon ta' rata (95% CI) Tnaqqis tar-riskju	0.45 (0.32, 0.63) 54.9 (p<0.0001)		0.51 (0.39, 0.65) 49.4 (p<0.0001)	
Dizabilità ¹ (Konferma li d-Dizabilità Qed Tmur għall-Agħar [CDW, <i>Confirmed Disability Worsening</i>] ² Pazjenti b'CDW ta' 6 xhur (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)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.70 (0.40, 1.23) (p=0.22)		0.58 (0.38, 0.87) (p=0.0084)	
Pazjenti li ma kellhom l-ebda rikaduta f'Sena 2 (95% CI)	77.6% (72.9, 81.6) (p<0.0001)	58.7% (51.1, 65.5)	65.4% (60.6, 69.7) (p<0.0001)	46.7% (39.5, 53.5)

Bidla mil-Linja Baži f'EDSS f'Sena 2 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)
Punti ahħarin tal-MRI (0-sentejn)				
Medjan ta' % tal-bidla fil-volum tal-lezjonijiet MRI-T2 ³	-9.3 (-19.6, -0.2) (p=0.31)	-6.5 (-20.7, 2.5)	-1.3 (p=0.14)	-1.2
Pazjenti b'lezjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru sa Sena 2	48.5% (p=0.035)	57.6%	46.2% (p<0.0001)	67.9%
Pazjenti b'lezjonijiet li jidhru aktar b'Gadolinium sa Sena 2	15.4% (p=0.001)	27.0%	18.5% (p<0.0001)	34.2%
Pazjenti b'lezjonijiet ipointensi T1 ġodda sa Sena 2 (%)	24.0% (p=0.055)	31.4%	19.9% (p<0.0001)	38.0%
Medjan ta' % tal-bidla fil-Porzjon Parenkimali tal-Mohħ	-0.867 (p<0.0001)	-1.488	-0.615 (p=0.012)	-0.810
<p>1 Punti ahħarin koprimarji: ARR u CDW. L-istudju ġie ddikjarat li nrexxa jekk mill-inqas wiehed miż-żewġ punti ahħarin koprimarji ntlahaq.</p> <p>2 CDW ġie definit bhala zieda ta' mill-inqas punt wiehed fuq l-iskala tal-istat ta' dizabilità mkabbra (EDSS) minn punteġġ EDSS fil-linja baži ta' ≥ 1.0 (zieda ta' 1.5 punti għal pazjenti b'EDSS fil-linja baži ta' 0) li kienet sostnuta għal 6 xhur.</p> <p>3 Stmata permezz tal-użu ta' mudell imħallat għal kejl ripetut.</p>				

Figura 1: Żmien għall-Konferma li d-Dizabilità Qed Tmur għall-Agħar ara 6 xhur fi Studju 2



Severità tar-rikaduta

F'allinjament mal-effett fuq ir-rata ta' rikaduta, analizijiet ta' appoġġ minn Studju 1 (CAMMS323) urew li LEMTRADA 12-il mg/jum wassal għal numru sinifikanti inqas ta' pazjenti kkurati b'LEMTRADA li kellhom rikaduti severi (tnaqqis ta' 61%, $p=0.0056$) u numru sinifikanti inqas ta' rikaduti li wasslu għal kura bi steroidi (tnaqqis ta' 58%, $p<0.0001$) meta mqabbel ma' IFNB-1a.

Analizijiet ta' appoġġ minn Studju 2 (CAMMS32400507) urew li LEMTRADA 12-il mg/jum wassal għal numru sinifikanti inqas ta' pazjenti kkurati b'LEMTRADA li kellhom rikaduti severi (tnaqqis ta' 48%, $p=0.0121$), u numru sinifikanti inqas ta' rikaduti li wasslu għal kura bi steroidi (tnaqqis ta' 56%, $p<0.0001$) jew għal rikoveri l-isptar (tnaqqis ta' 55%, $p=0.0045$) meta mqabbel ma' IFNB-1a

Konferma li d-dizabilità qegħda titjieb (CDI, Confirmed disability improvement)

Żmien sal-bidu ta' CDI ġie definit bħala tnaqqis ta' mill-inqas punt wieħed fuq l-EDSS minn punteġġ EDSS fil-linja bażi ta' ≥ 2 li kien sostnut għal mill-inqas 6 xhur. CDI hu kejl għal titjib sostnut ta' dizabilità. 29% tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA laħqu CDI fl-Istudju 2, filwaqt li 13% biss ta' pazjenti kkurati b'IFNB-1a mogħti minn taht il-ġilda laħqu dan il-punt ahħari. Id-differenza kienet statistikament sinifikanti ($p=0.0002$).

Studju 3 (studju ta' fażi 2 CAMMS223) evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' LEMTRADA f'pazjenti b'RRMS fuq perjodu ta' 3 snin. Il-pazjenti kellhom EDSS minn 0-3.0, mill-inqas 2 episodji kliniċi ta' MS matul is-sentejn ta' qabel, u ≥ 1 leżjoni li tidher aktar b'gadolinium meta daħlu fl-istudju. Il-pazjenti ma kinux irċivew terapija għal MS fil-passat. Il-pazjenti ġew ikkurati b'LEMTRADA 12-il mg/jum (N=108) jew 24 mg/jum (N=108) mogħti darba kuljum għal 5 ijiem f'xahar 0 u għal 3 ijiem f'xahar 12 jew IFNB-1a 44 μg mogħti minn taht il-ġilda (N=107) mogħti 3 darbiet kull ġimgħa għal 3 snin. Sitta u erbghin pazjent irċivew it-tielet kors ta' kura b'LEMTRADA b'doża ta' 12-il mg/jum jew 24 mg/jum għal 3 ijiem f'xahar 24.

Wara 3 snin, LEMTRADA naqqas ir-riskju ta' CDW wara 6 xhur b'76% (proporzjon ta' periklu ta' 0.24 [95% CI: 0.110, 0.545], $p<0.0006$) u naqqas l-ARR b'67% (proporzjon ta' rata ta' 0.33 [95% CI: 0.196, 0.552], $p<0.0001$) meta mqabbel ma' IFNB-1a mogħti minn taht il-ġilda. LEMTRADA 12-il mg/jum wassal għal punteġġi ta' EDSS li kienu iktar baxxi b'mod sinifikanti (imtejba meta mqabbla mal-linja bażi) sa sentejn ta' segwir, meta mqabbel ma' IFNB-1a ($p<0.0001$).

Dejta ta' effikaċja fit-tul

L-Istudju 4, kien studju ta' estensjoni ta' sigurtà u effikaċja ta' Fażi 3, b'hafna ċentri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża iżda l-persuni li stmax il-prodott ma kinux jafu liema sustanza qed tintuża għal pazjenti b'RRMS li pparteċipaw fl-Istudju 1, 2, jew 3 (qabel l-istudji ta' fażi 2 u 3) biex jiġu stmati l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' LEMTRADA. L-istudju jipprovdni s-sigurtà u l-effikaċja sa medjan ta' 6 snin mid-dhul fl-Istudji 1 u 2. Il-pazjenti fl-istudju ta' estensjoni (studju 4) kienu eliġibbli biex jirċievu korsijiet addizzjonali skont il-bżonn ta' trattament b' LEMTRADA malli ġie ddokkumendat li reġgħet bdiet l-attività tal-marda, definita bħala l-okkorrenza ta' mill-inqas rikaduta wahda ta' MS u/jew ≥ 2 leżjonijiet ġodda jew li qed jikbru fil-moħħ jew fis-sinla b'Immagini ta' Reżonanza Manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*). Korsijiet addizzjonali ta' LEMTRADA ingħataw bid-doża ta' 12-il mg/kuljum għal 3 ijiem konsekuttivi (doża totali ta' 36 mg) mill-inqas 12-il xahar wara l-kors ta' trattament ta' qabel.

91.8 % tal-pazjenti trattati b'LEMTRADA 12-il mg fl-Istudji 1 u 2 daħlu fl-Istudju 4. 82.7% minn dawn il-pazjenti temmew l-istudju. Madwar nofs (51.2%) il-pazjenti li fil-bidu kieu trattati b'LEMTRADA 12-il mg/kuljum fl-Istudju 1 jew 2 li ġew irregistrati fl-Istudju 4, rċievew biss l-ewwel 2 korsijiet ta' LEMTRADA u ma rċievew l-ebda trattament ieħor li jimmodifika l-marda fis-6 snin ta' segwitu.

46.6% tal-pazjenti li fil-bidu kienu ġew ittrattati b'LEMTRADA 12-il mg/kuljum fl-Istudju 1 jew 2 irċivew korsijiet addizzjonali malli kien hemm xhieda ddokumentata ta' attività tal-marda ta' MS (rikaduta u/jew MRI) u d-deċiżjoni tat-tabib li jerga' jittratta. Ma kien hemm l-ebda karatteristiċi mad-dhul fl-istudju li identifikaw pazjenti li aktar tard kienu se jieħdu kors addizzjonali wiehed jew aktar.

Fis-6 snin mit-trattament b'LEMTRADA, il-pazjenti li komplew bis-segwitu wrew rati ta' rikaduta ta' MS, formazzjoni ta' leżjonijiet fuq l-MRI, u tnaqqis fil-volum tal-moħħ konsistenti mal-effetti ta' trattament b'LEMTRADA waqt l-Istudji 1 u 2 kif ukoll punteġġi ta' diżabilità li fil-maġġoranza tagħhom kienu stabbli jew imtejba. Inkluz is-segwitu fl-Istudju 4, il-pazjenti li oriġinarjament kienu ġew ittrattati b'LEMTRADA fl-Istudji 1 u 2, rispettivament, kellhom ARRs 0.17 u 0.23, CDW deher fi 22.3% u 29.7%, filwaqt li 32.7% u 42.5% kisbu CDI. F'kull sena tal-Istudju 4, pazjenti miż-żewġ studji komplew juru riskju baxx li jiffurmaw leżjonijiet T2 (27.4% to 33.2%) jew leżjonijiet li jidhru aħjar b'gadolinium (9.4% to 13.5%) ġodda, u l-bidla perċentwali annwali medjana fil-proporzjon parenkimali tal-moħħ kienet tvarja minn 0.19% sa -0.09%.

Fost il-pazjenti li rċivew kors wiehed jew żewġ korsijiet addizzjonali ta' trattament b'LEMTRADA, deher titjib fir-rata ta' rikaduta, l-attività tal-MRI u l-punteġġi medji ta' diżabilità wara l-ewwel jew it-tieni trattament mill-ġdid b' LEMTRADA (Korsijiet 3 u 4) meta mqabbla mar-rizultati tas-sena preċedenti. Għal dawn il-pazjenti, l-ARR naqas minn 0.79 fis-sena ta' qabel Kors 3 sa 0.18 sena wara, u l-medja tal-punteġġ ta' EDSS minn 2.89 sa 2.69. Il-perċentwal ta' pazjenti b'leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru naqas minn 50.8% fis-sena ta' qabel Kors 3 sa 35.9% sena wara, u leżjonijiet li jidhru aħjar b'gadolinium minn 32.2% sa 11.9%. Titjib simili f'ARR, fil-punteġġ medju ta' EDSS, u fil-leżjonijiet T2 u dawk li jidhru aħjar b'gadolinium dehru wara Kors 4 meta mqabbla mas-sena ta' qabel. Dan it-titjib sussegwentement iżamm, iżda ma jista' jsiu l-ebda konklużjonijiet konkreti dwar effikaċja fit-tul (eż. 3 u 4 snin wara korsijiet ta' trattament addizzjonali) minhabba li hafan pazjenti temmew l-istudju qabel ma laħqu dawn il-punti ta' żmien.

Il-benefiċċji u r-riskji ta' 5 korsijiet ta' kura jew aktar ma ġewx stabbiliti.

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogeniċità. Id-dejta tirrifletti l-perċentwal ta' pazjenti li r-rizultati tat-testijiet tagħhom kienu kkunsidrati li huma pożittivi għall-antikorpi għal alemtuzumab bl-użu ta' assaġġ immunosorbenti marbut mal-enzimi (ELISA) u kkonfermati minn assaġġ ta' twaħhil kompetittiv. Kampjuni pożittivi ġew evalwati b'mod addizzjonali għal evidenza ta' inibizzjoni *in vitro* bl-użu ta' assaġġ ta' ċitometrija tal-fluss. Pazjenti fi provi kliniċi f'MS ittehdulhom kampjuni tas-serum fix-xhur 1, 3, u 12 wara kull kors ta' kura biex jiġu stabbiliti antikorpi kontra alemtuzumab. Madwar 85% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu LEMTRADA, kellhom rizultat pożittiv għat-test ta' antikorpi kontra alemtuzumab matul l-istudju, b'≥90% ta' dawn il-pazjenti b'rizultat pożittiv ukoll għal antikorpi li jinibixxu t-twaħhil ta' alemtuzumab *in vitro*. Pazjenti li żviluppaw antikorpi kontra alemtuzumab għamli dan sa 15-il xahar wara l-esponiment inizjali. Matul 2 korsijiet ta' trattament, ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni tal-preżenza ta' antikorpi kontra alemtuzumab jew ta' antikorpi inibitorji kontra alemtuzumab ma' tnaqqis fl-effikaċja, bidla fil-farmakodinamika, jew l-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi, li jinkludu reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni. Titer għoli ta' antikorpi kontra alemtuzumab osservati f'xi pazjenti kienu assoċjati ma' tnaqqis mhux komplut tal-kwantità tal-lewkoċiti wara t-tielet u r-raba' kors ta' trattament, iżda ma kien hemm l-ebda impatt ċar tal-antikorpi kontra alemtuzumab fuq l-effikaċja klinika jew il-profil ta' sigurtà ta' LEMTRADA.

L-inċidenza ta' antikorpi hi dipendenti hafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Flimkien ma' dan, l-inċidenza osservata tal-pożittività tal-antikorpi (li jinkludu antikorp inibitorju) f'assaġġ tista' tkun influwenzata minn diversi fatturi li jinkludu l-metodoloġija tal-assaġġ, l-immanigġjar tal-kampjuni, il-hin

meta jittiehed il-kampjun, mediċini li jittiehdu fl-istess hin, u mard diġà eżistenti. Għal dawn ir-raġunijiet, il-paragun tal-inċidenza ta' antikorpi għal LEMTRADA mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħrajn jista' jqarraq b'dak li jkun.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'alemtuzumab fi tfal mit-twelid sa inqas minn 10 snin fil-kura ta' sklerozi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jigu pprezentati riżultati tal-istudji b'LEMTRADA f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika f'RRMS (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' alemtuzumab giet evalwati f'total ta' 216-il pazjent b'RRMS li rċievew infużjonijiet ġol-vini ta' 12-il mg/jum jew 24 mg/jum fuq 5 ijiem konsekuttivi, segwiti minn 3 ijiem konsekuttivi 12-il xahar wara l-kors ta' kura inizjali. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum żdiedu ma' kull doża konsekuttiva matul kors ta' kura, bl-ogħla konċentrazzjonijiet osservati li sehhew wara l-aħħar infużjoni ta' kors ta' kura. L-għoti ta' 12-il mg/jum wassal għal C_{max} ta' 3014 ng/ml f'jum 5 tal-kors ta' kura inizjali, u 2276 ng/ml f'jum 3 tat-tieni kors ta' kura. Il-half-life alpha kienet ta' madwar jumejn u kienet komparabbli bejn il-korsijiet fejn wasslet għal konċentrazzjonijiet baxxi jew li ma setgħux jigu osservati fis-serum f'bejn wiehed u iehor 30 jum wara kull kors ta' kura.

Alemtuzumab hu proteina li għaliha r-rotta metabolika mistennija hi degradazzjoni għal peptides żgħar u amino acids individwali minn enzimi proteolitici ddistribwiti b'mod mifrux. Ma sarux studji dwar bijotrasformazzjoni klassika.

Ma jistgħux isiru konklużjonijiet bid-dejta disponibbli dwar l-effett tar-razza u s-sess fuq il-farmakokinetika ta' alemtuzumab. Il-farmakokinetika ta' alemtuzumab f'RRMS ma gietx studjata f'pazjenti li għandhom 55 sena jew aktar.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinogenesi u mutagenesi

Ma sarux studji biex jevalwaw il-potenzjal karċinogeniku jew mutageniku ta' alemtuzumab.

Fertilità u riproduzzjoni

Kura b'alemtuzumab mogħti minn ġol-vini f'doži sa 10 mg/kg/jum, mogħtija għal 5 ijiem konsekuttivi (AUC ta' 7.1 darbiet tal-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' kuljum) ma kellha l-ebda effett fuq il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva fi ġrieden transġeniċi rġiel huCD52. In-numru ta' sperma normali tnaqqas b'mod sinifikanti (<10%) meta mqabbel mal-kontrolli, u l-perċentwal tal-isperma anormali (irjus maqtugħa jew l-ebda rjus) żdied b'mod sinifikanti (sa 3%). Madankollu, dan it-tibdil ma affettwax il-fertilità u għalhekk kien ikkunsidrat bhala li ma kienx avvers.

Fi ġrieden nisa li ngħataw doži ta' alemtuzumab sa 10 mg/kg/jum mogħtija minn ġol-vini (AUC ta' 4.7 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' kuljum) għal 5 ijiem konsekuttivi qabel il-koabitazzjoni ma' ġrieden irġiel li jinstabu fin-natura, il-medja tan-numru ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni għal kull ġurdien tnaqqsu b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' ġrieden ikkurati bi placebo.

Tnaqqis fiż-żieda tal-piż matul it-tqala meta mqabbel mal-kontrolli fuq placebo gie osservat fi ġrieden tqal li ngħataw doża ta' 10 mg/kg/jum.

Studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fi ġrieden tqal esposti għal doži ta' alemtuzumab sa 10 mg/kg/jum mogħtija minn ġol-vini (AUC ta' 2.4 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' 12-il mg/jum) għal 5 ijiem konsekuttivi matul it-tqala, wassal għal żidiet sinifikanti fin-numru ta' ommijiet ġrieden bil-feti kollha mejtin jew assorbiti mill-ġdid, flimkien ma' tnaqqis fl-istess hin fin-numru ta' ommijiet ġrieden b'feti vijabbli. Ma kienu osservati l-ebda malformazzjonijiet jew varjazzjonijiet esterni, tat-tessut artab, jew skelettriċi, b'doži sa 10 mg/kg/jum.

It-trasferiment mill-plaçenta u attività farmakoloġika potenzjali ta' alemtuzumab ġew osservati fil-ġrieden matul it-tqala u wara l-hlas. Fi studji fuq il-ġrieden, alterazzjonijiet fl-għadd ta' limfoċiti ġew osservati fil-frieh esposti għal alemtuzumab waqt it-tqala f'doži ta' 3 mg/kg/jum għal 5 ijiem konsekuttivi (AUC 0.6 darbiet tal-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 12-il mg/jum). L-iżvilupp konoxxittiv, fiżiku, u sesswali ta' frieh esposti għal alemtuzumab waqt it-treddigh ma ġiex affettwati b'doži sa 10 mg/kg/jum ta' alemtuzumab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate dihydrate (E339)
Disodium edetate
Potassium chloride (E508)
Potassium dihydrogen phosphate (E340)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Konċentrat

3 snin

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C - 8°C. Minn aspekk mikrobijoloġiku, hu rakkomandat li l-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u m'għandux ikun itwal minn 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C - 8°C, taħt protezzjoni mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Konċentrat.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

LEMTRADA hu fornut f'kunnett tal-ħġieġ ċar ta' 2 ml, b'tapp tal-lastku tal-butyl u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik flip-off.

Daqs tal-pakkett: kartuna b'kunnett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi eżaminat għal xi frak u bdil ta' kulur qabel jingħata. Tużax jekk ikun hemm xi frak jew jekk il-konċentrat ikun bidel il-kulur.

Thawwadx il-kunjetti qabel l-użu.

Għal għoti ġol-vina, iġbed 1.2 ml ta' LEMTRADA mill-kunjett għal ġo siringa billi tuża teknika asettika. Injetta ġo 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose (5%). Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi dilwit b'solventi oħrajn. Il-borża għandha tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni.

Għandu jkun hemm attenzjoni biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni ppreparata. Hu rakkomandat li l-prodott dilwit jingħata immedjatement. Kull kunjett hu intenzjonat biex jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/869/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 settembru 2013

Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijologika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Ir-Renju Unit

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiftiehem mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar programm edukattiv għal Professionisti fil-Qasam Mediku (HCP) u għall-pazjenti

L-MAH għandu jiżgura li, wara ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn LEMTRADA ikun imqiegħed fis-suq, fit-tnedija u wara t-tnedija, it-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu riċetta għal LEMTRADA jiġu pprovduti b'pakkett aġġornat ta' informazzjoni għat-tobba li jkun fih dawn l-elementi li ġejjin:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-HCP
- Lista ta' ċekkjar għat-tobba
- Gwida għall-pazjent
- Kard ta' allert għall-pazjent

Il-gwida għall-HCP għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

1. Deskrizzjoni tar-riskji assoċjati mal-użu ta' LEMTRADA, jiġifieri:
 - Purpura Tromboċitopenika Immuni (ITP)
 - Nefropatiji li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM)
 - Disturbi tat-tirojde
2. Rakkomandazzjonijiet dwar kif jittaffew dawn ir-riskji permezz ta' pariri, monitoraġġ u mmaniġġjar xieraq tal-pazjent.
3. Sezzjoni dwar' "Mistoqsijiet li jsiru ta' spiss"

Il-lista ta' çčekkjar għat-tobba għandha jkollha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

1. Listi ta' testijiet li jridu jsiru għall-iskrinjar inizjali tal-pazjent
2. Kors ta' tilqim li jrid jitlesta 6 ġimgħat qabel il-kura
3. Içčekkjar dwar premedikazzjoni, saħħa ġenerali, u tqala u kontraçezzjoni immedjatament qabel il-kura
4. Attivitajiet ta' monitoraġġ matul il-kura u għal 4 snin wara l-aħħar kura
5. Referenza speçifika għall-fatt li l-pazjent ikun ġie infurmat u jifhem ir-riskji ta' disturbi serji awtoimmuni, infezzjonijiet u tumuri malinni, u l-miżuri biex dawn jiġu mminimizzati

Il-gwida għall-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

1. Deskrizzjoni tar-riskji assoçjati mal-użu ta' LEMTRADA, jiġifieri:
 - Purpura Tromboçitopenika Immuni (ITP)
 - Nefropatiji, li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM)
 - Disturbi tat-tirojde
 - Infezzjonijiet serji
2. Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' riskji awtoimmuni
3. Deskrizzjoni tal-aħjar kors ta' azzjoni jekk is-sinjali u s-sintomi ta' dawk ir-riskji jipprezentaw ruħhom (eż. Kif tikkuntattja lit-tobba tiegħek)
4. Rakkomandazzjonijiet għall-ippjanar tal-iskeda ta' monitoraġġ

Il-kard ta' alert tal-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

1. Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jkunu qed jikkuraw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluz f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent ikun ġie kkurat b'LEMTRADA
2. Il-kura b'LEMTRADA tista' żżid ir-riskju ta':
 - Purpura Tromboçitopenika Immuni (ITP)
 - Nefropatiji, li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM)
 - Disturbi tat-tirojde
 - Infezzjonijiet serji
3. Dettalji ta' kif jista' jiġi kkuntattjat dak li johroġ ir-riçetta għal LEMTRADA

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LEMTRADA 12 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
alemtuzumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 12 mg ta' alemtuzumab f'1.2 ml (10 mg/ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

E339, disodium edetate, E508, E340, E433, sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
kunjett 1
12 mg/1.2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Agħti fi żmien 8 sigħat wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Ahžen fi frigg.
Tagħmlux fil-friża-jew iċċaqilqu bis-sahha.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORISIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/869/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

<Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata>

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}

SN: {numru}

NN: {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA/KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

LEMTRADA 12 mg konċentrat sterili
alemtuzumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1.2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

LEMTRADA 12 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni alemtuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu LEMTRADA u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LEMTRADA
3. Kif se jingħata LEMTRADA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen LEMTRADA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LEMTRADA u għalxiex jintuza

LEMTRADA fih is-sustanza attiva alemtuzumab, li tintuza biex tikkura forma ta' sklerozi multipla (MS) fl-adulti, li tissejjaħ sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS- *relapsing remitting multiple sclerosis*). LEMTRADA ma jikkurax l-MS iżda jista jnaqqas in-numru ta' rikaduti tal-MS. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas jew iregġa' lura xi whud mis-sinjali u s-sintomi ta' MS. Fi studji kliniċi, pazjenti kkurati b'LEMTRADA kellhom inqas rikaduti u kellhom inqas probabbiltà li d-dizabilità tagħhom tmur għall-ahar meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'injezzjoni ta' beta-interferon mogħtija bosta drabi kull gimgħa.

X'inhu l-isklerozi multipla?

MS hi marda awtoimmuni li taffettwa s-sistema nervuza ċentrali (il-moħħ u s-sinla). F'MS, is-sistema immuni tiegħek, bi żball, tattakka s-saff protettiv (myelin) madwar il-fibri tan-nervaturi u tikkawza infjammazzjoni. Meta l-infjammazzjoni tikkawza sintomi, din ta' spiss tissejjaħ "attakk" jew "rikaduta". F'pazjenti b'RRMS, il-pazjenti jkollhom rikaduti segwiti minn perjodi ta' rkupru.

Is-sintomi li jkollok jiddependu fuq liema parti mis-sistema nervuza ċentrali tiegħek tiġi affettwata. Il-ħsara li ssir lin-nervaturi tiegħek matul din l-infjammazzjoni tista' tkun riversibbli, iżda hekk kif il-marda tiegħek tavvanza, il-ħsara tista' takkumula u ssir permanenti.

Kif jaħdem LEMTRADA

LEMTRADA jaġġusta s-sistema immuni tiegħek biex tillimita l-attakki tagħha fuq is-sistema nervuza tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata LEMTRADA

Tużax LEMTRADA

- jekk inti allergiku għal alemtuzumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti infettat bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV)
- jekk inti qed/a tbatu minn infezzjoni serja.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma jinghata LEMTRADA. Wara li tinghata kors ta' kura b'LEMTRADA, inti tista' tkun f'riskju akbar li tiżviluppa kundizzjonijiet awtoimmuni oħra jew li jkollok infezzjonijiet serji. Hu importanti li tifhem dawn ir-riskji u kif toqgħod attent għalihom. Se tinghata Kard tal-Pazjent u Gwida tal-Pazjent b'informazzjoni addizzjonali. Hu importanti li żżomm il-Kard tal-Pazjent miegħek matul il-kura u għal 4 snin wara l-aħħar infużjoni b'LEMTRADA, għax l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu hafna snin wara l-kura. Meta tinghata kura medika, anki jekk mhijiex għall-MS, uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib.

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demem qabel ma tibda l-kura b'LEMTRADA. Dawn it-testijiet isirulek biex tara jekk tistax tiegħu LEMTRADA. It-tabib tiegħek ukoll se jkun jixtieq jaċċerta ruħu li inti m'ghandekx ċerti kundizzjonijiet mediċi jew mard qabel ma tibda l-kura b'LEMTRADA.

• Kundizzjonijiet awtoimmuni

Il-kura b'LEMTRADA tista' żżid ir-riskju għal kundizzjonijiet awtoimmuni. Dawn huma kundizzjonijiet fejn is-sistema immuni tiegħek tattakka bi żball lill-ġisem tiegħek. Informazzjoni dwar xi kundizzjonijiet speċifiċi li ġew osservati f'pazjenti b'MS li kienu kkurati b'LEMTRADA qed jinghataw hawn taht.

Il-kundizzjonijiet awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna snin wara l-kura b'LEMTRADA. Għalhekk, testijiet regolari tad-demem u tal-awrina huma meħtieġa sa 4 snin wara l-aħħar infużjoni tiegħek. L-ittestjar hu meħtieġ anki jekk tkun qed thossok tajjeb u s-sintomi tal-MS ikunu kkontrollati. Barra minn hekk, hemm ċerti sinjali u sintomi li għandek toqgħod attent għalihom inti stess. Dettalji dwar is-sinjali u s-sintomi, l-ittestjar, u l-azzjonijiet li jkollok bżonn tiegħu huma deskritti f'sezzjoni 4 – *kundizzjonijiet awtoimmuni*.

Aktar informazzjoni utli dwar dawn il-kundizzjonijiet awtoimmuni (u l-ittestjar għalihom) jinsab fil-**Gwida għall-Pazjent dwar LEMTRADA**.

○ **Purpura Tromboċitopenika Immuni (ITP)**

B'mod komuni, il-pazjenti żviluppaw **disturb ta' hrug ta' demm** ikkawżati minn livell baxx ta' plejtlits fid-demem imsejjaħ purpura promboċitopenika immuni (ITP). Dan id-disturb għandu jiġi ddijanostikat u kkurat minn kmieni, għaliex inkella l-effetti jistgħu jkunu **serji jew anki fatali**. Sinjali u sintomi ta' ITP huma deskritti f'sezzjoni 4.

○ **Mard tal-kliewi (bħal marda anti-GBM)**

B'mod rari, il-pazjenti kellhom problemi bil-**kliewi** kkawżati mis-sistema immuni tagħhom stess, bħall-marda kontra l-membrana bażilari tal-glomerulus (marda anti-GBM). Sinjali u sintomi ta' mard tal-kliewi huma deskritti f'sezzjoni 4. Jekk ma jiġix ikkurat, dan jista' jikkawża insuffiċjenza tal-kliewi li tkun teħtieġ dijaliżi jew trapjant, u jista' jwassal għall-mewt.

○ **Disturbi tat-tirojde**

B'mod komuni hafna, il-pazjenti kellhom disturb awtoimmuni tal-**glandola tat-tirojde** li jaffettwa l-kapaċità tagħha li tagħmel jew tikkontrolla ormoni li huma importanti għall-metaboliżmu tiegħek.

LEMTRADA jista' jikkawża tipi differenti ta' disturbi tat-tirojde, li jinkludu:

- **Glandola tat-tirojde attiva żżejjed** (ipertirojdiżmu) meta t-tirojde tipproduċi żżejjed ormoni
- **Glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed** (ipotirojdiżmu) meta t-tirojde ma tipproduċix biżżejjed ormoni.

Sinjali u sintomi ta' disturbi tat-tirojde huma deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk tiżviluppa disturb tat-tirojde, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, se jkollok bżonn li tiġi kkurat għall-bqija ta' hajtek b'mediċini li jikkontrollaw id-disturb tat-tirojde u f'xi każijiet il-glandola tat-tirojde jista' jkollha bżonn li titnehha.

Hu importanti hafna li tiġi kkurat/a kif suppost għal disturb tat-tirojde, speċjalment jekk toħroġ tqila wara li tuża LEMTRADA. Li jkollok disturb tat-tirojde mhux ikkurat jista' jkun ta' hsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek jew jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek wara t-twelid.

○ **Kundizzjonijiet awtoimmuni oħrajn**

B'mod mhux komuni, il-pazjenti kellhom kundizzjonijiet awtoimmuni li jinvolvu **ċ-ċelluli homor tad-demem jew ċ-ċelluli bojod tad-demem**. Dawn jistgħu jiġu ddiġanjostikati mit-testijiet tad-demem li se jsirulek regolarment wara l-kura b'LEMTRADA. Jekk tiżviluppa waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, it-tabib tiegħek se jgħidlek u se jiehu miżuri xierqa biex jikkuraha.

• **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA se jkollhom effetti sekondarji fil-ħin tal-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni. Biex jipprova jnaqqas ir-reazzjonijiet għall-infużjoni, it-tabib tiegħek se jagħtik mediċina(i) oħra(jn) (ara sezzjoni 4 – *reazzjonijiet għall-infużjoni*).

• **Infezzjonijiet**

Pazjenti kkurati b'LEMTRADA huma friskju oghla li jkollhom **infezzjoni serja** (ara sezzjoni 4 – *infezzjonijiet*). B'mod ġenerali, l-infezzjonijiet jistgħu jiġu kkurati b'mediċini standard.

Sabiex inaqqas iċ-ċans li jkollok infezzjoni, it-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk mediċini oħrajn li qed tiehu jistgħux ikunu qed jaffettwaw lis-sistema immuni tiegħek. Għalhekk, **hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini kollha li qed tiehu.**

Barra minn hekk, għid lit-tabib tiegħek jekk jekk qed tbatu minn infezzjoni serja qabel ma tibda t-trattament tiegħek b'LEMTRADA, **minhabba li t-tabib għandu jdewwem il-bidu tat-trattament sakemm l-infezzjoni tkun fieqet.**

Pazjenti kkurati b' LEMTRADA huma f'riskju oghla li jiżviluppaw infezzjoni tal-herpes (eż. **ponot minhabba infezzjoni virali**). B'mod ġenerali, għadarba pazjent kellu infezzjoni tal-herpes, ikollu riskju oghla li jiżviluppa oħra. Hu wkoll possibbli li tiżviluppa infezzjoni tal-herpes għall-ewwel darba. Hu rakkomandat li t-tabib tiegħek jiktiblek riċetta għal mediċina biex tnaqqas iċ-ċans li tiżviluppa infezzjoni tal-herpes li għandha tittiehed fil-jiem li fihom tirċievi l-kura b'LEMTRADA, u għal xahar wara l-kura.

Barra minn hekk, infezzjonijiet li jistgħu jirriżultaw f'**anormalitajiet fis-cervix** (l-għonq tal-utru) huma possibbli. Għalhekk, hu rakkomandat li kull sena l-pazjenti nisa kollha jagħmlu eżami mediku, bħal smear ċervikali. It-tabib tiegħek se jispjegalek liema testijiet se jkollok bżonn.

Ġew irrapportati infezzjonijiet b'virus li jissejjah **cytomegalovirus** f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Il-parti l-kbira tal-każijiet seħħew fi żmien xahrejn mill-bidu tad-dożagġ b'alemtuzumab. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sintomi ta' infezzjoni bħal deni jew glandoli minfuha.

Pazjenti ttrattati b'LEMTRADA huma f'riskju oghla li jiżviluppaw **infezzjoni b'listeria** (infezzjoni bil-batterji kkawżata mit-teħid ta' ikel ikkontaminat). Infezzjoni b'listeria tista' tikkawża mard serju inkluża meningite, iżda tista' tiġi ttrattata b'medicini adattati. Sabiex tnaqqas dan ir-riskju, għandek tevita li tiekol laħmijiet li ma jkunux imsajrin jew li ma jkunux imsajrin sew, ġobnijiet rotoġ u prodotti tal-halib li ma jkunux ippasturizzati ġimagħtejn qabel it-ttrattament, matul it-ttrattament u għal mill-inqas xahar wara t-ttrattament b'LEMTRADA.

Pulmonite (infjammazzjoni tat-tessut tal-pulmun) giet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Il-biċċa l-kbira seħħew fi żmien l-ewwel xahar wara ttrattament b'LEMTRADA. Inti għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek sintomi bħal qtugħ ta' nifs, sogħla, tharhir, uġiġh fis-sider jew tagħfis u tisgħol bid-demm, minhabba li dawn jistgħu jkunu kkawżati minn pulmonite.

Jekk tgħix f'reġjun fejn infezzjonijiet tat-**tuberkulozi** huma komuni, inti tista' tkun f'riskju akbar ta' infezzjoni bit-tuberkulozi. L-eżami mediku għat-tuberkulozi għandu jiġi rranġat mit-tabib tiegħek.

Jekk inti carrier ta' **infezzjoni bl-epatite B jew epatite Ċ** (dawn jaffettwaw il-fwied), kawtela addizzjonali hi meħtieġa qabel ma tirċievi l-kura b'LEMTRADA, għax mhuwiex magħruf jekk il-kura tistax twassal għall-attivazzjoni tal-infezzjoni bl-epatite li tista' sussegwentament tagħmel hsara lill-fwied tiegħek.

- **Infjammazzjoni tal-marrara**

LEMTRADA jista' jżid il-possibbiltà li jkollok infjammazzjoni tal-marrara. Din tista' tkun kondizzjoni medika serja li tista' tkun ta' theddida għall-hajja. Għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi bħal uġiġh jew skumdità fl-istonku, deni, dardir jew rimettar.

- **Kanċer iddijanostikat fil-passat**

Jekk fil-passat ġejt iddijanostikat bil-kanċer, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek dwaru.

- **Tilqim**

Mhux magħruf jekk LEMTRADA jaffettwax ir-rispons tiegħek għal tilqima. Jekk ma temmejt it-tilqim standard meħtieġ, it-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk għandekx tirċevihom qabel il-kura tiegħek b'LEMTRADA. B'mod partikulari, it-tabib tiegħek se jikkunsidra li jlaqqmek kontra l-ġidri r-riħ jekk qatt ma tkun hadt din it-tilqima. Kwalunkwe tilqima se jkollha tingħatalek mill-inqas 6 ġimgħat qabel ma tibda kors ta' kura b'LEMTRADA.

M'GHANDEKX tirċievi ċerti tipi ta' tilqim (**tilqim virali ħaj**) jekk dan l-aħhar tkun irċivejt LEMTRADA.

Tfal u adolexxenti

LEMTRADA mhuwiex intenzjonat biex jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għax ma ġiex studjat f'pazjenti b'MS taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u LEMTRADA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra (inklużi kwalunkwe tilqim jew mediċini li ġejjin mill-ħxejjex).

Minbarra LEMTRADA, hemm kuri oħrajn (li jinkludu dawk għal MS jew biex jikkuraw kundizzjonijiet oħrajn) li jistgħu jaffettwaw lis-sistema immuni tiegħek u għalhekk jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex tiġġieled l-infezzjonijiet. Jekk qed tuża mediċina bħal din, it-tabib tiegħek jista' jitlobok biex twaqqaf din il-mediċina qabel tibda l-kura b'LEMTRADA.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-mediċina.

Nisa li huma kapaċi jikkonċepixxu iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul kull kors ta' kura b'LEMTRADA u għal 4 xhur wara kull kors ta' kura.

Jekk toħroġ tqila wara l-kura b'LEMTRADA u jkollok disturb tat-tirojde waqt it-tqala, kawtela addizzjonali hi meħtieġa. Disturbi tat-tirojde jistgħu jkunu ta' hsara għat-tarbija (ara sezzjoni 2 *Twissijiet u prekawzjonijiet – kundizzjonijiet awtoimmuni*).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk LEMTRADA jistax jgħaddi fit-tarbija permezz tal-ħalib tas-sider, iżda hemm il-possibbiltà li dan jista' jsehh. Hu rakkomandat li ma treddax waqt ebda kors ta' kura b'LEMTRADA u għal 4 xhur wara kull kors ta' kura. Madankollu, jista' jkun hemm benefiċċji mill-ħalib tas-sider (li jista' jgħin biex jiproteġi lit-tarbija minn infezzjonijiet) u għalhekk kellem lit-tabib/a tiegħek jekk qed tippjana li tredda' lit-tarbija tiegħek. Hu/Hi se jagħtuk parir dwar x'inhu tajjeb għalik u għat-tarbija tiegħek.

Fertilità

Matul il-kors ta' kura tiegħek u għal 4 xhur wara, jista' jkollok LEMTRADA fil-ġisem tiegħek. Mhux magħruf jekk LEMTRADA hux se jkollu effett fuq il-fertilità matul dan il-perjodu. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qieghda taħseb biex tipprova toħroġ tqila. M'hemm ebda evidenza li LEMTRADA għandu xi impatt fuq il-fertilità maskili.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hafna pazjenti kellhom effetti sekondarji fil-hin tal-infuzjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infuzjoni b'LEMTRADA, u xi wħud minn dawn, bħall- isturdament, jistgħu jagħmluha ta' periklu li ssuq u thaddem magni, pereżempju sturdament. Jekk tkun affettwat/a, waqqaf dawn l-attivitajiet sakemm thossok aħjar.

LEMTRADA fih potassium u sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn mmol 1 ta' **potassium** (39 mg) f'kull infuzjoni, i.e. hi essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

Din il-mediċina fiha anqas minn mmol 1 ta' **sodium** (23 mg) f'kull infuzjoni, i.e. hi essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif se jinghata LEMTRADA

It-tabib tiegħek se jispegalek kif se jinghata LEMTRADA. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

It-trattament inizjali li inti se tirċievi se jkun jikkonsisti f'infużjoni waħda kuljum għal 5 ijiem (kors 1) u infużjoni waħda kuljum għal 3 ijiem sena wara (kors 2).

M'hemm l-ebda kura b'LEMTRADA bejn iż-żewġ korsijiet. Żewġ korsijiet ta' kura jistgħu jnaqqsu l-attività tal-MS għal 6 snin.

Xi pazjenti, jekk ikollhom sintomi jew sinjali tal-marda ta' MS wara l-ewwel żewġ korsijiet, jistgħu jirċievu kors wiehed jew żewġ korsijiet ta' trattament addizzjonali li jikkonsistu minn infużjoni waħda kuljum għal 3 ijiem. Dawn il-korsijiet ta' trattamenti addizzjonali jistgħu jingħataw tmax-il xahar jew iżjed wara t-trattamenti preċedenti.

Id-doża massima ta' kuljum hi ta' infużjoni waħda.

LEMTRADA se jingħatalek bhala infużjoni go vina. Kull infużjoni se tieħu madwar 4 sigħat. Il-monitoraġġ għal effetti sekondarji u l-ittestjar regolari jridu jkomplu għal 4 snin wara l-ahħar infużjoni.

Biex ngħinuk tifhem aħjar kemm idumu l-effetti tal-kura u t-tul ta' zmien meħtieġ ta' segwir, jekk jogħġbok irreferi għad-dijagramma t'hawn taħt.



*NOTA: Studju li segwa pazjenti għal 6 snin wara l-ewwel infużjoni (l-ewwel kors) wera li l-maġġoranza tal-pazjenti ma jkunux jeħtieġu trattament aktar wara l-ewwel żewġ korsijiet inizjali ta' trattament.

Segwir wara l-kura b'LEMTRADA

Ġaladarba tkun irċivejt LEMTRADA, se jkollok bżonn tagħmel testijiet regolari biex tassigura li kwalunkwe effett sekondarju possibbli jkun jista' jiġi ddiġanjostikat u kkurat fil-pront. Dawn it-testijiet għandhom ikomplu sa 4 snin wara l-ahħar infużjoni tiegħek u huma deskritti f'sezzjoni 4 *l-aktar effetti sekondarji importanti*.

Jekk tingħata LEMTRADA aktar milli suppost tirċievi

Pazjenti li aċċidentalment ingħataw iżżejjed LEMTRADA f'infużjoni waħda, kellhom reazzjonijiet serji, bħal uġiġh ta' ras, raxx, pressjoni tad-demem baxxa jew zieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb. Doži oghla mid-doża rakkomandata jistgħu jirriżultaw f'reazzjonijiet għall-infużjoni aktar serji jew li jdumu aktar (ara sezzjoni 4) jew effett iktar qawwi fuq is-sistema immuni. Il-kura tikkonsisti f'li jitwaqqaf l-ghoti ta' LEMTRADA u li s-sintomi jiġu kkurati.

Doži mitlufa ta' LEMTRADA

Mhijiex probabbli li titlef id-doża li jkun imissek peress li din tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Madankollu, jekk jogħġbok, innota li f'każ li ttitlef id-doża, din m'għandhiex tingħata fl-istess ġurnata ta' doża skedata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' jikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji importanti huma l-kundizzjonijiet awtoimmuni deskritti f'sezzjoni 2 li jinkludu:

- **ITP (disturb ta' hruġ ta' demm)**, (komuni - jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10): jista' jidher bhala tikek żgħar homor, roża jew vjola mferrxin fuq il-ġilda tiegħek; titbengel faċilment; hruġ ta' demm minn xi qata' li jkun iktar diffiċli biex twaqqfu; mestrwazzjoni bi hruġ ta' demm eċċessiv; mestrwazzjoni li ddum iktar mis-soltu jew li tkun iktar frekwenti; hruġ ta' demm bejn mestrwazzjoni u ohra; hruġ ta' demm mill-hanek jew mill-immieher li jkun seħh għall-ewwel darba jew li jidum iktar mis-soltu biex jieqaf; tisgħol id-demm.
- **disturbi fil-kliewi**, (rari – jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000): jistgħu jidhru bhala demm fl-awrina (l-awrina tiegħek tista' tkun hamra jew il-lewn tat-tè), jew bhala nefha fir-riglejn jew fis-saqajn. Tista' twassal ukoll għal hsara fil-pulmun tiegħek, li tista' tirriżulta f'li tisgħol id-demm.

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi ta' hruġ ta' demm jew disturbi fil-kliewi, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament biex tirrapporta s-sintomi. Jekk it-tabib tiegħek ma jweġibx, inti trid tfittex attenzjoni medika immedjata.

- **disturbi tat-tirojde** (komuni hafna - jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10): jistgħu jidhru bhala għaraq eċċessiv; telf jew żieda fil-piż mingħajr spjegazzjoni; nefha fl-għajnejn; nervożità; il-qalb thabbat b'mod mgħaġġel; thossok kiesaħ; gheja li tmur għall-agħar; jew stitikezza li sseħh għall-ewwel darba.
- **disturbi fiċ-ċelluli tad-demm homor u bojod**, (mhux komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) iddjanjostikati mit-testijiet tad-demm tiegħek.

Dawn l-effetti sekondarji serji kollha jistgħu jibdeu hafna snin wara li tkun irċivejt LEMTRADA. **Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sinjali jew sintomi, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament biex tirrapportahom.** Se jsirulek ukoll testijiet regolari tad-demm u tal-awrina biex jiġi żgurat li jekk tiżviluppa xi wahda minn dawn il-kundizzjonijiet, huma **jiġu kkurati fil-pront.**

Sommarju ta' testijiet li se jkollok għal kundizzjonijiet awtoimmuni:

Test	Meta?	Għal kemm?
Test tad-demm (biex jiddijanostika l-effetti sekondarji importanti serji kollha elenkati hawn fuq)	Qabel tibda l-kura u kull xahar wara l-kura	Sa 4 snin wara l-aħħar infużjoni tiegħek b'LEMTRADA
Test tal-awrina (test addizzjonali biex jiddijanostika disturbi tal-kliewi)	Qabel tibda l-kura u kull xahar wara l-kura	Sa 4 snin wara l-aħħar infużjoni tiegħek b'LEMTRADA

Wara dan iż-żmien, jekk ikollok sintomi ta' ITP, mard tal-kliewi jew tat-tirojde, it-tabib tiegħek se jwettaq aktar testijiet. Għandek ukoll tkompli toqgħod attent għal sinjali u sintomi ta' effetti sekondarji wara li jgħaddu erba' snin kif spjegat fil-gwida għall-pazjent, u għandek tkompli għorr fuqek il-kard tal-pazjent.

Effett **sekondarju importanti iehor** hu **zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet** (ara hawn taht għal informazzjoni dwar kemm ta' spiss il-pazjenti jkollhom infezzjonijiet). Fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet, dawn ikunu hfiyf iżda **infezzjonijiet serji** jistgħu jsehhu.

Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni

- deni u/jew tertir ta' bard
- glandoli minfuħin

Biex tgħin halli tnaqqas ir-riskju ta' xi infezzjonijiet, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik tilqima kontra l-ġidri r-riħ u/jew tilqim iehor li jahseb li huma meħtieġa għalik (ara sezzjoni 2: *X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LEMTRADA - Tilqim*). It-tabib tiegħek jista' wkoll jordnalek medicina kontra l-ponot fuq jew madwar ix-xufftejn li jtilgħu kawża ta' infezzjoni virali (ara sezzjoni 2: *X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LEMTRADA – Infezzjonijiet*).

L-aktar **effetti sekondarji frekwenti** huma **reazzjonijiet għall-infuzjoni** (ara hawn taht għal informazzjoni dwar kemm ta' spiss il-pazjenti jkollhom dawn ir-reazzjonijiet), li jistgħu jsehhu fil-hin tal-infuzjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infuzjoni. Fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet dawn ikunu hfiyf, iżda xi reazzjonijiet serji huma possibbli. Xi kultant reazzjonijiet allergiċi jistgħu jsehhu.

Biex jipprova jnaqqas ir-reazzjonijiet għall-infuzjoni, it-tabib tiegħek se jagħtik medicina (kortikosteroidi) qabel kull waħda mill-ewwel 3 infuzjonijiet ta' kors ta' kura b'LEMTRADA. Kuri oħrajn biex jillimitaw dawn ir-reazzjonijiet jistgħu wkoll jingħataw qabel l-infuzjoni jew meta jkollok is-sintomi. Barra minn hekk, inti se tiġi mmonitorjat waqt l-infuzjoni u għal sagħtejn wara li l-infuzjoni tkun tlestiet. F'każ ta' reazzjonijiet serji, l-infuzjoni tista' titnaqqas jew anki titwaqqaf.

Jekk jogħġbok irreferi għall-**Gwida għall-Pazjent dwar LEMTRADA** għal aktar informazzjoni dwar dawn l-avvenimenti.

Dawn huma l-**effetti sekondarji** li jista' jkollok:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- **Reazzjonijiet għall-infuzjoni** li jistgħu jsehhu fil-hin tal-infuzjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infuzjoni: bidliet fir-rata ta' taħbit tal-qalb, uġiħ ta' ras, raxx, raxx ma' ġismek kollu, deni, urtikarja, tkexkix ta' bard, ħakk, ħmura tal-wiċċ u tal-ġhonq, thossok għajjien, nawsja
- **Infezzjonijiet:** infezzjonijiet fil-passaġġ minn fejn tiehu n-nifs bħal irjihat u infezzjonijiet tas-sinus, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet bil-herpes
- Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli bojod tad-dem (limfoċiti, lewkoċiti)
- Disturbi tat-tirojde bħal gandola tat-tirojde attiva żżejjed jew mhux attiva biżżejjed

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- **Reazzjonijiet għall-infuzjoni** li jistgħu jsehhu fil-hin tal-infuzjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infuzjoni: indigestjoni, skonfort fis-sider, uġiħ, sturdament, tibdil fit-togħma, diffikultà biex torqod, diffikultà biex tiehu n-nifs jew qtugħ ta' nifs, pressjoni tad-dem baxxa, uġiħ fil-post tal-injezzjoni.

- **Infezzjonijiet:** sogħla, infezzjoni fil-widnejn, mard li jixbah dak tal-influwenza, bronkite, pnemonja, infezzjoni fungali fil-ħalq jew fil-vaġina, ħruq ta' Sant'Antnin, ponta (ponot) fuq jew madwar ix-xufftejn, glandoli minfuhin jew imkabbrin, influwenza, infezzjoni b'herpes zoster, infezzjoni fis-snien
- Żieda fl-ghadd taċ-ċelluli tad-demmm bojod bħal newtrofili, eosinofili (tipi differenti ta' ċelluli bojod tad-demmm) anemija, tnaqqis fil-perċentwal taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, tbengil jew ħruq ta' demm faċilment jew eċċessiv, nefha fl-ghoqod tal-limfa
- rispons b'mod esagerat tas-sistema immuni
- uġiġħ fid-dahar, fl-ghonq jew fid-dirghajn jew fir-riglejn, uġiġħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-ħalq jew fil-grizmejn
- infjammazzjoni tal-ħalq/hanek/ilsien
- skonfort ġenerali, dgħufija, rimettar, dijarea, uġiġħ ta' zaqq, influwenza gastrika, sulluzzu
- riżultat mhux normali ta' test tal-fwied
- qrusa fl-istonku
- anormalitajiet li jistgħu jinstabu waqt l-eżamijiet: demm jew proteina fl-awrina, tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew taħbit irregolari jew mhux normali tal-qalb, pressjoni tad-demmm għolja, funzjoni indebolita tal-kliewi, ċelluli tad-demmm bojod fl-awrina
- tbengila
- rikaduta ta' MS
- roġħda, telf ta' sensazzjoni, thoss ħruq jew tingiż
- glandola tat-tirojde attiva żzejjed jew mhux attiva biżżejjed minhabba awtoimmunità, antikorpi għat-tirojde jew għanqra (nefha tal-glandola tat-tirojde fl-ghonq)
- nefha tad-dirghajn u/jew tas-saqajn
- problemi fil-vista, konguntivite, mard fl-ghajnejn assoċjat ma' mard tat-tirojde
- sensazzjoni li kollox qed idur bik jew telf tal-bilanċ, emigranja
- thoss ansjetà, depressjoni
- ikollok mestrwazzjoni bi ħruq ta' demm eċċessiv, li ddum ħafna jew li tkun irregolari
- akne, ħmura tal-ġilda, għaraq eċċessiv, telf ta' kulur fil-ġilda, ferita fil-ġilda, dermatite
- tinfaraġ, tbengil
- telf ta' xagħar
- aźma
- uġiġħ fil-muskoli u fl-ghadam, skumdità fis-sider

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- **Infezzjonijiet:** influwenza fl-istonku, infjammazzjoni fil-hanek, fungu fid-dwiefer, infjammazzjoni fit-tunsilli, sinozite akuta, infezzjoni bil-batterji fil-ġilda, pulmonite, infezzjoni b'cytomegalovirus
- infezzjoni fungali bejn is-swaba' tas-sieq
- smear vaġinali b'riżultat mhux normali
- żieda fis-sensittività, disturb sensorju bħal titrix, tneħħim u uġiġħ, uġiġħ ta' ras minhabba tensjoni tara doppju
- uġiġħ fil-widna
- diffikultà biex tibla', irritazzjoni fil-gerżuma, sogħla bil-katarru
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demmm ħomor, żieda fiz-zokkor fid-demmm, żieda fid-daqs taċ-ċelluli tad-demmm ħomor
- stitikezza, rifluss tal-aċidu, ħalq xott
- ħruq ta' demm mir-rektum
- ħruq ta' demm mill-hanek
- tnaqqis fl-aptit
- infafet, għaraq bil-lejl, nefha fil-wiċċ, ekżema

- ebusija, skumdità fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- ġebel fil-kliewi, tneħħija ta' korpi tal-ketoni fl-awrina, mard tal-kliewi
- sistema immuni mnaqqsa/dgħajfa
- tuberkulozi
- infjammazzjoni tal-marrara bi jew mingħajr ġebel fil-marrara
- felul

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli):

- listerjosi/meningite b'listeria

Uri l-Kard tal-Pazjent u dan il-fuljett ta' tagħrif lil kwalunkwe tabib involut fil-kura tiegħek u mhux biss lin-newrologu tiegħek.

Se ssib ukoll din l-informazzjoni fil-Kard tal-Pazjent u l-Gwida għall-Pazjent li ngħatajt mit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen LEMTRADA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigg (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Hu rakkomandat li l-prodott jintuza immedjatament wara d-dilwizzjoni, minhabba riskju possibbli ta' kontaminazzjoni mikrojbali. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u għandu jiġi protett mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LEMTRADA

Is-**sustanza attiva** hi alemtuzumab.

Kull kunjett fih 12 mg ta' alemtuzumab f'1.2 ml.

Is-**sustanza l-oħra** huma:

- disodium phosphate dihydrate (E339)

- disodium edetate
- potassium chloride (E508)
- potassium dihydrogen phosphate (E340)
- polysorbate 80 (E433)
- sodium chloride
- ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher LEMTRADA u l-kontenut tal-pakkett

LEMTRADA hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) ċar, bla kulur li jista' jagħti daqsxejn fl-isfar u jiġi f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp.

Hemm kunjett 1 f'kull kartuna.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Il-Belġju

Manifattur

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Ir-Renju Unit

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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 A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Biex jgħinu fl-edukazzjoni tal-pazjenti fir-rigward tal-possibbiltà ta' effetti sekondarji u l-istruzzjonijiet dwar x'għandu jsir f'każ ta' ċerti effetti sekondarji, huwa disponibbli dan il-materjal li ġej għall-minimizzazzjoni tar-riskju:

- 1 Kard tal-Pazjent: Għall-pazjent biex juriha lill-persuni oħra li jipprovdu kura mediku biex javżahom dwar l-użu ta' LEMTRADA f'dan il-pazjent
- 2 Gwida għall-Pazjent: Għal informazzjoni addizzjonali dwar reazzjonijiet awtoimmuni, infezzjonijiet u informazzjoni oħra.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Informazzjoni dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju – kundizzjonijiet awtoimmuni

- Hu estremament importanti li l-pazjent tiegħek jifhem l-importanza li ttestjar issir b' mod regolari (għal 4 snin wara l-ahhar infużjoni) anke jekk hu ma jkollux sintomi u l-marda tiegħu tal-MS tkun ikkontrollata tajjeb.
- Flimkien mal-pazjent tiegħek jeħtieġ li tippjana u timmaniġġja l-monitoraġġ perjodiku tiegħu.
- Jekk ma jkunux konformi, il-pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' pariri addizzjonali biex jiġu enfasizzati ir-riskji meta wiehed ma jmurx għat-testijiet skedati ta' monitoraġġ.
- Għandek timmonitorja r-rizultati tat-testijiet tagħhom u tibqa' vigili għal sintomi ta' avvenimenti avversi.
- Eżamina l-Gwida għall-Pazjent u l-Fuljett ta' Tagħrif ta' LEMTRADA mal-pazjent tiegħek. Fakkor lill-pazjent biex jibqa' vigili għal sintomi relatati ma' kundizzjonijiet awtoimmuni u biex ifittex għajnuna medika jekk ikollu kwalunkwe problema.

Materjali Edukattivi għal min Jiprovdi Kura Medika huma disponibbli wkoll:

- Gwida għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa għal LEMTRADA
- Modulu ta' Tahriġ ta' LEMTRADA
- Lista' ta' Ċekkjar għal min jordna LEMTRADA

Aqra s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (disponibbli fuq is-sit elettroniku tal-EMA msemmi hawn fuq) għal aktar informazzjoni.

Informazzjoni dwar kif thejji biex taghti LEMTRADA u l-monitoraġġ tal-pazjent

- Bħala premedikazzjoni, il-pazjenti għandhom jinghataw kortikosteroidi immedjatament qabel l-infuzjoni b'LEMTRADA għall-ewwel 3 ijiem ta' kwalunkwe kors ta' kura. Il-kura minn qabel b'antiistamini u/jew mediċini kontra d-deni qabel l-ghoti ta' LEMTRADA tista' wkoll tiġi kkunsidrata.
- Il-mediċina orali kontra l-herpes għandha tinghata lill-pazjenti kollha matul u għal xahar wiehed wara l-kura. Fil-provi kliniċi, il-pazjenti ngħataw aciclovir 200 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti.
- Testijiet kompleti bħala linja bażi u eżaminazzjoni kif deskritti fl-SmPC sezzjoni 4.
- Qabel ma jinghata, il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi eżaminat għal frak u tibdil fil-kulur. Tużax jekk ikun hemm xi frak jew il-konċentrat ikun bidel il-kulur.
IĊĊAQLAQX BIS-SAĦĦA L-KUNJETTI QABEL L-UŻU.
- Uża teknika asettika biex tiġbed 1.2 ml ta' LEMTRADA mill-kunjett u tinjetta go soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infuzjoni ta' glucose (5%). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod biex thallat is-soluzzjoni. Għandu jkun hemm kawtela biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni li għada kemm giet ppreparata.
- Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' LEMTRADA għandha tinghata minn ġol-vini fuq perjodu ta' madwar 4 sigħat.
- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jiġu miżjuda mas-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' LEMTRADA jew jinghataw bħala infuzjoni fl-istess hin minn ġol-istess tubu li qed jintuża għall-ghoti fil-vina.
- Hu rakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament wara d-dilwizzjoni, minhabba riskju possibbli ta' kontaminazzjoni mikrobjali. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 8 sigħat f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u għandu jiġi protett mid-dawl.
- Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa ta' immaniġġar u rimi. Kull tixrid jew fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Wara kull infuzjoni, il-pazjent għandu jiġi osservat għal sagħtejn għal reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni. Kura sintomatika tista' tinbeda jekk ikun meħtieġ - ara l-SmPC. Komplu ttestja lill-pazjent kull xahar għall-kundizzjonijiet awtoimmuni, sa 4 snin wara l-aħħar infuzjoni. Ara l-Gwida għall-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa għal LEMTRADA għal aktar informazzjoni, jew aqra s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott disponibbli fuq is-sit elettroniku tal-EMA msemmi hawn fuq.