

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEMTRADA 12 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 12 mg di alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una coltura in sospensione di cellule di origine mammifera (ovaio di criceto cinese) in un terreno di coltura.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per infusione, cioè è essenzialmente “senza potassio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per infusione, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Concentrato limpido, da incolore a leggermente giallo con pH 7,0-7,4

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEMTRADA è indicato per i pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LEMTRADA deve essere iniziato e supervisionato da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con Sclerosi Multipla (SM). Devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse più frequenti, in particolare malattie autoimmuni e infezioni.

Devono essere disponibili le risorse per il trattamento dell'ipersensibilità e/o delle reazioni anafilattiche.

Ai pazienti trattati con LEMTRADA devono essere consegnate la scheda di allerta per il paziente e la guida per il paziente nonché devono essere loro fornite informazioni sui rischi di LEMTRADA (vedere anche il foglio illustrativo).

Posologia

La dose raccomandata di alemtuzumab è 12 mg/giorno, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli iniziali di trattamento, con fino a 2 cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità.

Trattamento iniziale di 2 cicli:

- Primo ciclo di trattamento: 12 mg/giorno in 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg)

- Secondo ciclo di trattamento: 12 mg/giorno in 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrata 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.

Si possono prendere in considerazione fino a due cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità (vedere paragrafo 5.1):

- Terzo o quarto ciclo: 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrati almeno 12 mesi dopo il precedente ciclo di trattamento in pazienti con attività di malattia SM definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica (vedere paragrafo 5.1).

Le dosi dimenticate non devono essere somministrate lo stesso giorno della dose programmata.

Follow-up dei pazienti

La terapia raccomandata è un trattamento iniziale di 2 cicli con fino a 2 cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità (vedere posologia) con un follow-up di sicurezza dei pazienti dall'inizio del primo ciclo di trattamento fino a 48 mesi dall'ultima infusione del secondo ciclo di trattamento. Se viene somministrato un terzo o quarto ciclo aggiuntivo, continuare il follow-up di sicurezza fino a 48 mesi dall'ultima infusione (vedere il paragrafo 4.4).

Pre-trattamento

Si consiglia di pre-trattare i pazienti con corticosteroidi immediatamente prima della somministrazione di LEMTRADA in ciascuno dei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici i pazienti erano pretrattati con 1.000 mg di metilprednisolone per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA.

Si può anche considerare il pretrattamento con antistaminici e/o antipiretici prima della somministrazione di LEMTRADA.

La profilassi orale per le infezioni erpetiche deve essere somministrata a tutti i pazienti a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e per almeno 1 mese dopo il trattamento con LEMTRADA (vedere anche la sezione "Infezioni" al paragrafo 4.4). Negli studi clinici, ai pazienti sono stati somministrati 200 mg di aciclovir per due volte al giorno o un trattamento equivalente.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici non includevano pazienti > 61 anni di età. Non è stato determinato se questi rispondono in modo differente rispetto ai pazienti più giovani.

Insufficienza epatica o renale

LEMTRADA non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LEMTRADA nei bambini con SM di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di alemtuzumab nei bambini di età compresa dalla nascita a 10 anni per il trattamento della SM. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

LEMTRADA deve essere diluito prima dell'infusione. La soluzione diluita deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata di circa 4 ore.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Pazienti con infezione acuta grave fino a risoluzione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

LEMTRADA non è raccomandato nei pazienti con malattia inattiva o in quelli stabili con la terapia corrente. Ai pazienti trattati con LEMTRADA deve essere fornito il Foglio Illustrativo, la Scheda di Allerta per il Paziente e la Guida per il Paziente. Prima del trattamento i pazienti devono essere informati riguardo ai rischi e benefici, nonché della necessità di intraprendere un follow-up dall'inizio del trattamento fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione del secondo ciclo di LEMTRADA. Se viene somministrato un ciclo aggiuntivo, continuare il follow-up di sicurezza fino a 48 mesi dall'ultima infusione.

Autoimmunità

Il trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi e un aumento del rischio di malattie autoimmuni mediate, compresi la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), disturbi della tiroide o, raramente, nefropatie (ad es. la malattia anti membrana basale glomerulare) ed epatite autoimmune (autoimmune hepatitis - AIH). È necessario usare cautela nei pazienti con precedenti patologie autoimmuni diverse dalla SM, sebbene i dati disponibili non suggeriscano alcun peggioramento delle patologie autoimmuni preesistenti dopo il trattamento con LEMTRADA.

Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP)

Eventi gravi di ITP sono stati osservati in 12 (1%) pazienti trattati negli studi clinici controllati nella SM (corrispondente ad un tasso annualizzato di 4,7 eventi/1000 anni-paziente). Sono stati osservati 12 eventi seri aggiuntivi di ITP con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) (tasso annualizzato cumulativo di 2,8 eventi/1000 anni-paziente). Un paziente ha sviluppato ITP senza che venisse diagnosticata prima dell'implementazione del monitoraggio ematico su base mensile ed è deceduto per emorragia intracerebrale. Nel 79,5% dei casi, l'insorgenza di ITP si è generalmente verificata entro 4 anni dopo la prima esposizione. Tuttavia, in alcuni casi ITP si è sviluppata anni dopo. I sintomi di ITP potevano includere (ma non erano limitati a) facili contusioni, petecchie, sanguinamenti mucocutanei spontanei (ad es. epistassi, emottisi), ciclo mestruale irregolare o più abbondante del normale. L'emottisi può essere altresì indicativa di malattia anti-GBM (vedere di seguito) e deve essere formulata un'appropriata diagnosi differenziale. Ricordare ai pazienti di prestare continuamente attenzione ai sintomi che possono manifestare e di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di dubbi.

L'emocromo completo con conta differenziale deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento e a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione. Dopo questo periodo di tempo, l'esame deve essere eseguito in base ai risultati clinici suggestivi di ITP. Se si sospetta ITP, deve essere fatto immediatamente un esame emocromocitometrico.

Se si conferma l'insorgenza di ITP, si deve adottare tempestivamente un opportuno intervento medico che comprenda il consulto immediato di uno specialista. I dati provenienti dagli studi clinici sulla SM hanno mostrato che l'aderenza al monitoraggio ematico e l'educazione sul riconoscimento di segni e sintomi relativi all'ITP hanno portato a individuazione precoce e trattamento della stessa, con la maggior parte dei casi che hanno risposto alla terapia di prima linea.

Non è noto il rischio potenziale associato a un nuovo trattamento con LEMTRADA dopo la comparsa di ITP.

Nefropatie

Casi di nefropatie, compresa la malattia anti membrana basale glomerulare (anti-GBM), sono stati osservati in 6 (0,4%) pazienti negli studi clinici sulla SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) e si sono verificati generalmente entro 39 mesi dopo l'ultima somministrazione di LEMTRADA. Negli studi clinici si sono avuti 2 casi di malattia anti-GBM. Entrambi i casi erano gravi, sono stati individuati

precocemente attraverso un monitoraggio clinico e esami di laboratorio e hanno avuto un esito positivo dopo il trattamento.

Le manifestazioni cliniche di nefropatia possono includere un aumento di creatinina sierica, ematuria e/o proteinuria. Anche se non osservata negli studi clinici, l'emorragia alveolare che si manifesta come emottisi, può verificarsi con la malattia anti-GBM. L'emottisi può essere altresì indicativa di ITP (vedere sopra) e deve essere formulata un'appropriata diagnosi differenziale. Si deve ricordare ai pazienti di prestare continuamente attenzione ai sintomi che possono manifestare e di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di dubbi. La malattia anti-GBM può causare insufficienza renale che necessita di dialisi e/o trapianto se non trattata rapidamente e può essere potenzialmente letale se non trattata.

I livelli di creatinina sierica devono essere ottenuti prima di iniziare il trattamento e ad intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione. L'esame delle urine al microscopio deve essere ottenuto prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili fino a 48 mesi dopo l'ultima infusione. Il rilevamento di alterazioni clinicamente significative della creatinina sierica dal basale, un'ematuria inspiegabile e/o una proteinuria deve indurre ad un'ulteriore valutazione per le nefropatie che comprenda il consulto immediato di uno specialista. Individuazione precoce e trattamento delle nefropatie possono diminuire il rischio di esiti non soddisfacenti. Dopo questo periodo di tempo, gli esami devono essere eseguiti in funzione di risultati clinici indicativi di nefropatie.

Il rischio potenziale associato ad un nuovo trattamento con LEMTRADA dopo la comparsa di nefropatie non è noto.

Patologie della tiroide

Patologie endocrine della tiroide incluse patologie autoimmuni della tiroide sono state osservate nel 36,8% dei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA negli studi clinici sulla SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) dalla prima esposizione a LEMTRADA. L'incidenza di eventi tiroidei era più elevata nei pazienti con anamnesi medica di patologie della tiroide, sia nel gruppo di trattamento con LEMTRADA che nel gruppo di trattamento con interferone beta 1a (INFB-1a). Nei pazienti con patologie della tiroide in atto LEMTRADA deve essere somministrato solo se i possibili benefici superano i potenziali rischi. Le patologie autoimmuni della tiroide osservate includevano ipertiroidismo o ipotiroidismo. La maggior parte degli eventi è stata classificata di grado lieve-moderato. Eventi endocrini gravi si sono verificati nel 4,4% dei pazienti, con morbo di Basedow (anche noto come malattia di Graves), ipertiroidismo, ipotiroidismo, tiroidite autoimmune, e gozzo verificatisi in più di 1 paziente. La maggior parte degli eventi legati alla tiroide sono stati trattati con terapia convenzionale, anche se in alcuni pazienti si è reso necessario un intervento chirurgico. Negli studi clinici, i pazienti che hanno sviluppato eventi tiroidei sono stati ammessi al ri-trattamento con LEMTRADA. Sebbene l'esperienza sia limitata, i pazienti che sono stati ri-trattati in generale non hanno manifestato un peggioramento della gravità delle patologie tiroidee. L'ulteriore trattamento con LEMTRADA deve essere considerato su base individuale tenendo conto della condizione clinica del singolo paziente.

I test di funzionalità tiroidea, come il livello di ormone tireostimolante, devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento e successivamente ogni 3 mesi nei 48 mesi dall'ultima infusione. Dopo questo periodo di tempo i test devono essere eseguiti in funzione di risultati clinici indicativi di disfunzione tiroidea.

Le patologie della tiroide comportano rischi particolari nelle donne gravide (vedere paragrafo 4.6)

Negli studi clinici, il 74% dei pazienti con stato anticorpale anti-perossidasi tiroidea (anti-TPO) positivo al basale hanno sviluppato un evento avverso correlato alla tiroide rispetto al 38% dei pazienti con stato anticorpale negativo al basale. La grande maggioranza (circa l'80%) dei pazienti che hanno presentato un evento tiroideo dopo il trattamento era negativa agli anticorpi anti-TPO al basale. Pertanto, indipendentemente dallo stato anticorpale anti-TPO pre-trattamento, i pazienti possono sviluppare un EA tiroideo e devono essere sottoposti periodicamente a tutti i test descritti sopra.

Citopenie

Citopenie autoimmuni sospette, quali neutropenia, anemia emolitica e pancitopenia, sono state raramente segnalate negli studi clinici sulla SM. I risultati dell'esame emocromocitometrico (vedere paragrafo sulla ITP) devono essere usati per monitorare le citopenie. Se la citopenia è confermata, si deve adottare immediatamente un opportuno intervento medico che comprenda il consulto di uno specialista.

Epatite autoimmune e danno epatico

Sono stati riportati casi di danno epatico, inclusi aumenti delle transaminasi sieriche ed epatite autoimmune (inclusi casi fatali), in pazienti trattati con alemtuzumab. Prima e durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità epatica. I pazienti devono essere informati del rischio di danno epatico e dei sintomi correlati. In caso si manifestassero questi sintomi, il trattamento deve essere nuovamente somministrato solo dopo una accurata valutazione.

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Negli studi clinici, le reazioni associate all'infusione (IAR) sono state definite come qualsiasi evento avverso verificatosi durante o entro 24 ore dall'infusione di LEMTRADA. La maggior parte di queste possono essere dovute al rilascio di citochine durante l'infusione. La maggior parte dei pazienti trattati con LEMTRADA negli studi clinici sulla SM hanno avuto IAR di grado lieve-moderato durante e/o fino a 24 ore dopo la somministrazione di 12 mg di LEMTRADA. L'incidenza di IAR era maggiore nel primo ciclo rispetto ai cicli successivi. In tutti i follow-up disponibili, inclusi pazienti che hanno ricevuto cicli aggiuntivi di trattamento, gli IAR più comuni includevano cefalea, eruzione cutanea, piressia, nausea, orticaria, prurito, insonnia, brividi, rossore, affaticamento, dispnea, disgeusia, fastidio al torace, eruzione cutanea generalizzata, tachicardia, bradicardia, dispepsia, capogiro e dolore. Nel 3% dei pazienti si sono verificate reazioni gravi e includevano casi di cefalea, piressia, orticaria, tachicardia, fibrillazione atriale, nausea, fastidio al torace e ipotensione. Le manifestazioni cliniche di anafilassi possono sembrare simili alle manifestazioni cliniche di reazioni correlate all'infusione, ma tendono a essere più gravi o potenzialmente letali. Le reazioni attribuite all'anafilassi sono state riferite raramente contrariamente alle reazioni associate all'infusione.

Si raccomanda che i pazienti vengano premedicati per mitigare gli effetti delle reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.2). La maggior parte dei pazienti negli studi clinici controllati ha ricevuto antistaminici e/o antipiretici almeno alla prima infusione di LEMTRADA. Nonostante il pretrattamento, è possibile che si verifichino IAR. Si raccomanda l'osservazione delle reazioni all'infusione durante e nelle 2 ore che seguono l'infusione di LEMTRADA. Se si verifica una IAR, somministrare il trattamento sintomatico opportuno secondo necessità. Se l'infusione non è ben tollerata, la durata dell'infusione può essere prolungata. Se si verificano delle reazioni all'infusione severe, si deve considerare l'immediata sospensione dell'infusione endovenosa. Negli studi clinici l'anafilassi o le reazioni gravi che necessitavano una sospensione del trattamento erano molte rare.

I medici devono essere a conoscenza dell'anamnesi cardiaca del paziente perché le reazioni correlate all'infusione possono comprendere sintomi cardiaci quali la tachicardia.

Devono essere disponibili le risorse per il trattamento dell'anafilassi o per le gravi reazioni.

Altre reazioni gravi associate temporalmente all'infusione di LEMTRADA

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare, infarto miocardico, ictus (incluso ictus ischemico ed emorragico) e dissezione arteriosa cervico-cefalica (ad es. vertebrale, carotidea). Le reazioni possono verificarsi successivamente ad una qualsiasi delle dosi nel corso del ciclo di trattamento. Nella maggior parte dei casi, il tempo d'insorgenza rientrava entro 1-3 giorni dall'infusione di LEMTRADA. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verificasse uno di questi sintomi.

I parametri vitali, compresa la misurazione della pressione arteriosa, devono essere monitorati prima e periodicamente durante l'infusione di LEMTRADA. Se si osservassero cambiamenti clinicamente

significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'ECG.

Linfoistiocitosi emofagocitica (Haemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH)

Durante l'uso post-marketing, HLH è stata riportata in pazienti trattati con LEMTRADA. L'HLH è una sindrome di attivazione patologica del sistema immunitario, potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica massiva. È associata ad alti tassi di mortalità, se non riconosciuta precocemente e trattata. È stato riportato che i sintomi possono presentarsi entro pochi mesi e fino a quattro anni dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che sviluppano manifestazioni precoci di attivazione patologica del sistema immunitario devono essere valutati immediatamente e deve essere presa in considerazione una diagnosi di HLH.

Infezioni

Si sono verificate infezioni nel 71% dei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA rispetto al 53% dei pazienti trattati con interferone beta-1a per via sottocutanea [IFNB-1] (44 µg 3 volte alla settimana) negli studi clinici controllati sulla SM fino a 2 anni di durata e sono state prevalentemente di grado lieve-moderato. Le infezioni che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con LEMTRADA rispetto ai pazienti con IFNB-1a includevano nasofaringite, infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, herpes orale, influenza e bronchite. Nel 2,7% dei pazienti trattati con LEMTRADA si sono verificate infezioni gravi rispetto all'1% dei pazienti trattati con IFN-1a in studi clinici controllati sulla SM. Gravi infezioni nel gruppo con LEMTRADA includevano: appendicite, gastroenterite, polmonite, herpes zoster e infezione dentaria. Le infezioni avevano generalmente un decorso tipico e si risolvevano dopo il trattamento convenzionale.

Il tasso cumulativo annualizzato di infezioni era 0,99 in un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) dalla prima esposizione a LEMTRADA, rispetto a 1,27 negli studi clinici controllati.

Gravi infezioni da virus della varicella zoster, comprese la varicella primaria e la riattivazione della varicella zoster, si sono verificate più spesso nei pazienti trattati con 12 mg (0,4%) di LEMTRADA negli studi clinici rispetto a quelle con IFNB-1a (0%). L'infezione cervicale da papilloma virus umano (HPV), compresa la displasia della cervice e condilomi anogenitali, è stata anche segnalata nei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA (2%). Si raccomanda che lo screening per il test HPV venga eseguito annualmente per le pazienti femmine.

Sono state segnalate infezioni da citomegalovirus (CMV), inclusi casi di riattivazione del CMV in pazienti trattati con LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata nei due mesi successivi all'inizio del trattamento con alemtuzumab. Prima dell'inizio della terapia, potrebbe essere considerato lo stato del sistema immunitario (sierologia) secondo le linee guida locali.

La tubercolosi è stata segnalata per i pazienti trattati con LEMTRADA e IFNB-1a in studi clinici controllati. La tubercolosi attiva e latente, inclusi pochi casi di tubercolosi disseminata, è stata segnalata nello 0,3% dei pazienti trattati con LEMTRADA, molto spesso in regioni endemiche. Prima dell'inizio della terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per individuare un'eventuale infezione tubercolotica attiva o inattiva ("latente"), conformemente alle linee guida locali.

La listeriosi/*Listeria meningitis* è stata segnalata in pazienti trattati con Lemtrada, generalmente entro un mese dall'infusione di Lemtrada. Per ridurre il rischio di infezione, i pazienti che ricevono Lemtrada devono evitare il consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati per almeno due settimane prima, durante e almeno un mese dopo l'infusione di Lemtrada.

Le infezioni micotiche superficiali, specialmente la candidiasi della bocca e della vagina, si sono verificate più comunemente nei pazienti trattati con LEMTRADA (12%) rispetto ai pazienti trattati con IFNB-1a (3%) in studi clinici controllati sulla SM.

È stata riportata polmonite in pazienti che hanno ricevuto infusioni di LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata entro il primo mese successivo al trattamento con LEMTRADA. Si deve consigliare ai pazienti di segnalare i sintomi di polmonite, che possono includere fiato corto, tosse, dispnea, dolore al petto o oppressione toracica ed emottisi.

Si deve posporre l'inizio del trattamento con LEMTRADA in pazienti con infezione attiva grave fino a risoluzione. Si deve consigliare ai pazienti che ricevono LEMTRADA di segnalare ad un medico sintomi di infezioni.

La profilassi con un agente orale anti-herpes deve iniziare dal primo giorno di trattamento con LEMTRADA, continuando per almeno 1 mese dopo ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici ai pazienti è stato somministrato 200 mg di aciclovir per due volte al giorno o un trattamento equivalente.

LEMTRADA non è stato somministrato per il trattamento della SM in concomitanza con o dopo terapie antineoplastiche o immunosoppressive. Come con altre terapie immunomodulanti, quando si prende in considerazione la somministrazione di LEMTRADA è necessario tenere conto dei potenziali effetti combinati sul sistema immunitario del paziente. L'impiego concomitante di LEMTRADA con una di queste terapie può aumentare il rischio di immunosoppressione.

Non ci sono dati disponibili sull'associazione di LEMTRADA con la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) o del virus dell'epatite C (HCV), poiché i pazienti con evidenza di infezioni attive o croniche sono stati esclusi dagli studi clinici. È necessario prendere in considerazione lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezione da HBV e/o da HCV prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA; è inoltre necessario prestare attenzione nel somministrare LEMTRADA ai pazienti identificati come portatori di HBV e/o di HCV, poiché questi possono essere a rischio di danno irreversibile al fegato correlato a una potenziale riattivazione del virus come conseguenza del loro stato preesistente.

Colecistite acuta alitiasica

LEMTRADA può aumentare il rischio di colecistite acuta alitiasica. Negli studi clinici controllati, lo 0,2% dei pazienti con SM trattati con LEMTRADA ha sviluppato colecistite acuta alitiasica, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con IFN-1a. Durante l'uso dopo la commercializzazione, sono stati riportati altri casi di colecistite acuta alitiasica in pazienti trattati con LEMTRADA. Il tempo all'insorgenza dei sintomi variava da meno di 24 ore a più di 2 mesi dopo l'infusione di LEMTRADA. La maggior parte dei pazienti era trattata in modo conservativo con antibiotici e si ristabiliva senza un intervento chirurgico, mentre altri sono stati sottoposti a colecistectomia. I sintomi della colecistite acuta alitiasica includono dolore/indolenzimento addominale, febbre, nausea, e vomito. La colecistite acuta alitiasica è una condizione che può essere associata ad alti tassi di morbidità e mortalità, se non diagnosticata tempestivamente e trattata. Se si sospetta colecistite acuta alitiasica, valutare e trattare tempestivamente.

Tumori maligni

Come con altre terapie immunomodulanti, è necessario prestare cautela quando si inizia la terapia con LEMTRADA in pazienti con tumori maligni preesistenti e/o in corso. Attualmente non è noto se l'uso di LEMTRADA comporti un maggior rischio di sviluppare tumori maligni della tiroide, perché l'autoimmunità tiroidea stessa può essere un fattore di rischio per tumori maligni della tiroide.

Contraccezione

Il trasferimento placentare e la potenziale attività farmacologica di LEMTRADA sono stati osservati nei topi durante la gestazione e dopo il parto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 4 mesi dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA (vedere paragrafo 4.6).

Vaccini

Si raccomanda che i pazienti abbiano completato le immunizzazioni locali richieste almeno 6 settimane prima del trattamento con LEMTRADA. Non è stata studiata la capacità di generare una risposta immunitaria al vaccino dopo il trattamento con LEMTRADA.

La sicurezza della vaccinazione con vaccini virali vivi dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA non è stata formalmente studiata negli studi clinici controllati sulla SM e non deve essere somministrata nei pazienti con SM che hanno recentemente ricevuto un ciclo di LEMTRADA.

Test dell'anticorpo del virus della varicella zoster/vaccinazione

Come per un qualsiasi medicinale immunomodulante, prima di iniziare un ciclo di trattamento con LEMTRADA, i pazienti senza precedenti di varicella o non vaccinati contro il virus della varicella zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi contro VZV. La vaccinazione contro VZV dei pazienti con anticorpi negativi deve essere considerata prima dell'inizio del trattamento con LEMTRADA. Per consentire di ottenere il pieno effetto della vaccinazione contro VZV, occorre posticipare il trattamento con LEMTRADA di 6 settimane dopo la vaccinazione.

Analisi di laboratorio raccomandate per il monitoraggio dei pazienti

Le analisi di laboratorio devono essere condotte ad intervalli periodici fino a 48 mesi successivi dall'ultimo ciclo di trattamento con LEMTRADA per monitorare i segni precoci di patologie autoimmuni:

- Esame emocromocitometrico con conta differenziale (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili)
- Le concentrazioni di creatinina sierica (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili)
- Esame delle urine con microscopia (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili)
- Un test di funzionalità tiroidea, come ad es. il livello di ormone tireostimolante (prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi)

Dopo questo periodo di tempo, eventuali risultati clinici indicativi di nefropatie o disfunzione tiroidea richiedono l'esecuzione di ulteriori esami.

Informazioni sull'impiego di alemtuzumab prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio di LEMTRADA al di fuori degli studi sponsorizzati da aziende

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate prima della registrazione di LEMTRADA durante l'uso di alemtuzumab per il trattamento di leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-CLL), nonché per il trattamento di altri disturbi, generalmente a dosi maggiori e più frequenti (ad es. 30 mg) rispetto a quelle raccomandate nel trattamento della SM. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non certe, non è sempre possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire un nesso causale con l'esposizione a alemtuzumab.

Malattia autoimmune

Gli eventi autoimmunitari segnalati nei pazienti trattati con alemtuzumab includono neutropenia, anemia emolitica (compreso un caso fatale), emofilia acquisita, malattia anti-GBM e malattie della tiroide. Fenomeni autoimmunitari gravi e a volte fatali, che includono anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica, sindrome di Guillain-Barré e poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, sono stati segnalati nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab. Un test di Coombs positivo è stato segnalato in un paziente oncologico trattato con alemtuzumab. Un evento fatale di malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione è stato segnalato in un paziente oncologico trattato con alemtuzumab.

Reazioni associate all'infusione

Gravi IAR e a volte fatali che includono broncospasmo, ipossia, sincope, infiltrati polmonari, sindrome da sofferenza respiratoria acuta, arresto respiratorio, infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca acuta ed arresto cardiaco sono state osservate nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab a dosi maggiori e più frequenti rispetto a quelli usati nella SM. Sono state segnalate anche anafilassi severa e altre reazioni di ipersensibilità, compresi shock anafilattico e angioedema.

Infezioni ed infestazioni

Gravi infezioni virali, batteriche, protozoarie e micotiche e a volte fatali, comprese quelle dovute alla riattivazione delle infezioni latenti, sono state segnalate nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab a dosi maggiori e più frequenti rispetto a quelli con SM. Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è stata segnalata nei pazienti con B-CLL con o senza trattamento con alemtuzumab. La frequenza di PML nei pazienti con B-CLL trattati con alemtuzumab non è maggiore a quella della frequenza di base.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Reazioni di grave sanguinamento sono state segnalate nei pazienti non affetti da SM trattati con LEMTRADA.

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia e frazione di eiezione ridotta sono state segnalate in pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab, precedentemente trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

Disturbi linfoproliferativi associati al virus Epstein-Barr

Disturbi linfoproliferativi associati al virus Epstein-Barr sono stati osservati al di fuori degli studi sponsorizzati dall'azienda.

LEMTRADA contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per infusione, cioè è essenzialmente “senza potassio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per infusione, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessun studio formale sull'interazione farmacologica è stato condotto su LEMTRADA, utilizzato alla dose raccomandata nei pazienti con SM. In uno studio clinico controllato nei pazienti con SM, precedentemente trattati con l'interferone beta e glatiramer acetato, era stato richiesto di sospendere il trattamento 28 giorni prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le concentrazioni sieriche erano basse o non rilevabili entro circa 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace quando ricevono un ciclo di trattamento con LEMTRADA e fino a 4 mesi dopo ogni ciclo di trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di alemtuzumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. LEMTRADA deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

È noto che le IgG attraversano la barriera placentare; anche alemtuzumab può attraversare la barriera placentare e pertanto rappresenta un potenziale rischio per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una

tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se alemtuzumab possa causare danni al feto quando somministrato a donne gravide o se possa compromettere la capacità riproduttiva.

Le patologie della tiroide (vedere paragrafo 4.4 *Patologie della tiroide*) comportano rischi particolari nelle donne gravide. Se l'ipotiroidismo non viene trattato durante la gravidanza, c'è il rischio di un aumento di aborto spontaneo e di effetti sul feto, quali ritardo mentale e nanismo. Nelle madri con malattia di Graves, gli anticorpi per il recettore dell'ormone tireostimolante possono essere trasferiti in un feto in sviluppo e può causare la malattia di Graves neonatale transitoria.

Allattamento

Alemtuzumab è stato individuato nel latte materno e nella prole di topi femmina in fase di allattamento.

Non è noto se alemtuzumab sia escreto nel latte umano, non si può quindi escludere un rischio per il bambino/neonato allattato con latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento. Tuttavia, i benefici dell'immunità conferiti dal latte materno possono superare i rischi di esposizione potenziale a alemtuzumab per il bambino/neonato allattato con latte materno.

Fertilità

Non esistono dati adeguati sulla sicurezza dell'effetto di LEMTRADA sulla fertilità. In un sottostudio condotto in 13 pazienti di sesso maschile trattati con LEMTRADA (trattati con 12 mg o con 24 mg) non è risultata alcuna evidenza di aspermia, azoospermia, una conseguente diminuzione della conta spermatica, disturbi di motilità o un aumento delle anomalie morfologiche degli spermatozoi.

È noto che CD52 è presente nei tessuti degli apparati riproduttivi dell'uomo e dei roditori. I dati sugli animali hanno mostrato effetti sulla fertilità nei topi umanizzati (vedere paragrafo 5.3), tuttavia l'impatto potenziale sulla fertilità umana durante il periodo di esposizione non è noto sulla base dei dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LEMTRADA altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La maggior parte dei pazienti manifesta IAR che si verificano durante o entro 24 ore dopo il trattamento con LEMTRADA. Alcune IAR (ad es. capogiro) possono avere un impatto temporaneo sulle capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari, pertanto occorre prestare cautela fino alla loro risoluzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza negli studi clinici

Da un totale di 1.486 pazienti trattati con LEMTRADA (12 mg o 24 mg), che ha costituito la popolazione di sicurezza in un'analisi dei dati accorpata di studi clinici nella SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni), sono stati stimati 8.635 anni-paziente di follow-up di sicurezza.

Le più importanti reazioni avverse sono autoimmunità (ITP, patologie della tiroide, nefropatie, citopenie), IAR e infezioni. Queste sono descritte nel paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse più comuni con LEMTRADA (nel $\geq 20\%$ dei pazienti) sono state eruzione cutanea, cefalea, piressia e infezioni delle vie aeree.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito si basa sui dati di sicurezza di tutti i pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA durante tutto il follow-up disponibile negli studi clinici. Le reazioni avverse, sono elencate nelle sezioni Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) e Preferred Term (PT, Termine preferito) secondo MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento, le reazioni avverse sono

presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con LEMTRADA 12 mg negli studi 1, 2, 3 e 4 e nella sorveglianza dopo l'inizio della commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, infezione da herpes ¹	Infezioni da herpes zoster ² , infezioni delle basse vie aeree, gastroenterite, candidosi orale, candidosi vulvovaginale, influenza, infezione auricolare, infezione polmonare, infezione vaginale, infezione dentaria	Onicomicosi, gengivite, infezione fungina cutanea, tonsillite, sinusite acuta, cellulite, polmonite, tubercolosi, infezione da citomegalovirus		listeriosi/listeria meningitis
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Papilloma cutaneo			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfocitopenia, leucopenia, inclusa neutropenia	Linfadenopatia, porpora trombocitopenica immune, trombocitopenia, anemia, ematocrito ridotto, leucocitosi	Pancitopenia, anemia emolitica	Linfoistocitosi emofagocitica	
Disturbi del sistema immunitario		Sindrome da rilascio di citochine*, ipersensibilità inclusa anafilassi*			
Patologie endocrine	Morbo di Basedow, ipertiroidismo, ipotiroidismo	Tiroidite autoimmune, inclusa tiroidite subacuta, gozzo, anticorpo anti-tiroide positivo			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito diminuito		
Disturbi psichiatrici		Insonnia*, ansia, depressione			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	Recidiva della SM, capogiro*,	Disturbi sensoriali,		Ictus (incluso ictus ischemico)

		ipoestesia, parestesia, tremore, disgeusia*, emicrania*	iperestesia, cefalea muscolotensiva		ed emorragico)**, dissezione arteriosa cervico- cefalica**
Patologie dell'occhio		Congiuntivite, oftalmopatia endocrina, visione offuscata	Diplopia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Otalgia		
Patologie cardiache	Tachicardia*	Bradycardia*, palpitazioni*	Fibrillazione atriale*		Infarto miocardico**
Patologie vascolari	Rossore*	Ipotensione*, ipertensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, tosse, epistassi, singhiozzo, dolore orofaringeo, asma	Tensione della gola*, irritazione della gola		Emorragia alveolare polmonare**
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Dolore addominale, vomito, diarrea, dispepsia*, stomatite	Stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, sanguinamento gingivale, secchezza della bocca, disfagia, disturbi gastrointestinali, ematochezia		
Patologie epatobiliari		Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata	Colecistite inclusa colecistite alitiastica e colecistite acuta alitiastica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria*, eruzione cutanea*, prurito*, eruzione cutanea generalizzata*	Eritema*, ecchimosi, alopecia, iperidrosi, acne, lesione cutanea, dermatite	Vescicola, sudorazione notturna, gonfiore del viso, eczema		
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo		Mialgia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore agli arti, spasmi muscolari, dolore al collo, dolore muscoloscheletri co	Rigidità muscoloscheletri ca, fastidio agli arti		
Patologie renali e		Proteinuria,	Nefrolitiasi,		

urinarie		ematuria	chetonuria, nefropatie inclusa malattia anti-MBG		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia, mestruazioni irregolari	Displasia della cervice, amenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*, affaticamento*, brividi*	Fastidio al torace*, dolore*, edema periferico, astenia, malattia simil-influenzale, malessere, dolore in sede di infusione			
Esami diagnostici		Creatinina sierica aumentata	Peso diminuito, peso aumentato, conta dei globuli rossi diminuita, positività al test batterico, glicemia aumentata, aumento del volume cellulare medio		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione, reazioni correlate all'infusione			

¹ Infezioni da herpes virus includono i PT: Herpes orale, Herpes simplex, Herpes genitale, Infezione da herpes virus, Herpes simplex genitale, Dermatite erpetica, Herpes simplex oftalmico, Sierologia positiva per herpes simplex.

² Infezioni da herpes zoster includono i PT: Herpes zoster, Herpes zoster cutaneo disseminato, Herpes zoster oftalmico, Herpes oftalmico, Infezione neurologica da herpes zoster, Meningite da herpes zoster.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I termini evidenziati con l'asterisco (*) nella Tabella 1 includono le reazioni avverse segnalate come reazioni associate all'infusione.

I termini contrassegnati con due asterischi (**) nella Tabella 1 includono reazioni avverse osservate nel contesto di post-marketing che si sono verificate nella maggior parte dei casi entro 1-3 giorni dopo l'infusione di LEMTRADA, dopo una qualsiasi delle dosi durante il ciclo di trattamento.

Neutropenia

Sono stati segnalati casi di grave neutropenia (anche fatale) entro 2 mesi dall'infusione di LEMTRADA.

Profilo di sicurezza nel follow-up a lungo termine

I tipi di reazioni avverse incluso il grado di gravità e severità osservati nei gruppi trattati con LEMTRADA in tutti i follow-up disponibili inclusi pazienti che hanno ricevuto cicli aggiuntivi di trattamento sono stati simili a quelli negli studi con controllo attivo. L'incidenza di IAR era maggiore nel primo ciclo che nei cicli successivi.

Nei pazienti provenienti dagli studi clinici controllati che non hanno ricevuto alcun ciclo aggiuntivo di LEMTRADA dopo i due cicli iniziali, il tasso (eventi per anno-persona) della maggior parte delle reazioni avverse è stato paragonabile o ridotto negli anni 3-6 rispetto agli anni 1 e 2. Il tasso di reazioni avverse tiroidee è stato maggiore nel terzo anno ed è diminuito successivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici controllati due pazienti con SM hanno ricevuto accidentalmente fino a 60 mg di LEMTRADA (per esempio, la dose totale per il ciclo iniziale del trattamento) in una singola infusione e hanno avuto reazioni gravi (cefalea, eruzione cutanea e ipotensione o tachicardia sinusale). Le dosi di LEMTRADA maggiori rispetto a quelle testate negli studi clinici possono aumentare l'intensità e/o la durata delle reazioni avverse associate all'infusione o ai suoi effetti immunitari.

Non è noto alcun antidoto per alemtuzumab in caso di sovradosaggio. Il trattamento consiste nella sospensione del medicinale e nella terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressivi, immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA34.

Meccanismo d'azione

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante DNA ricombinante che ha come bersaglio la glicoproteina CD52 di superficie da 21-28 kD. Alemtuzumab è un anticorpo della classe IgG1 kappa con una struttura umana variabile, regioni costanti e regioni che determinano la complementarità ottenute da un anticorpo monoclonale di origine murina (ratto). L'anticorpo ha un peso molecolare approssimativo di 150 kD.

Alemtuzumab si lega a CD52, un antigene superficiale delle cellule presente in alte concentrazioni sui linfociti T (CD3⁺) e B (CD19⁺) e in concentrazioni più basse sulle cellule natural killer (NK), monociti e macrofagi. CD52 è rilevabile in basse concentrazioni (o non è rilevabile) su neutrofili, cellule del plasma o cellule del midollo osseo. Alemtuzumab agisce mediante citolisi delle cellule anticorpo-dipendente e lisi mediata da complemento a seguito del legame fra la superficie della cellula e i linfociti T e B.

Il meccanismo mediante il quale LEMTRADA esercita il suo effetto terapeutico sulla SM non è ancora completamente chiaro. Tuttavia, la ricerca indica che con la deplezione e il ripopolamento dei linfociti si hanno effetti immunomodulatori, che includono:

- Variazione del numero, delle percentuali e delle proprietà di alcuni sottogruppi di linfociti dopo il trattamento
- Aumentata presenza di sottogruppi di cellule T regolatorie
- Aumentata presenza di linfociti T e B di memoria
- Effetti transitori sui componenti dell'immunità innata (ad es., neutrofili, macrofagi, cellule NK)

La diminuzione della concentrazione di cellule B e T circolanti, in seguito all'impiego di LEMTRADA e il conseguente ripopolamento, possono diminuire il potenziale di recidive, senza ritardare sostanzialmente la

progressione della malattia.

Effetti farmacodinamici

LEMTRADA depleta i linfociti T e B circolanti dopo ogni ciclo di trattamento raggiungendo i valori più bassi 1 mese dopo un ciclo di trattamento (primo intervallo rilevato dopo il trattamento negli studi di fase 3). I linfociti si ripopolano nel tempo con un recupero delle cellule B che di solito si completa entro 6 mesi. Le conte dei linfociti CD3+ e CD4+ raggiungono più lentamente i valori normali, ma generalmente non ritornano al basale entro 12 mesi dopo il trattamento. Circa il 40% dei pazienti aveva una conta totale di linfociti che raggiungeva il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) entro 6 mesi dopo ogni ciclo di trattamento e approssimativamente l'80% di pazienti aveva una conta totale di linfociti che raggiungeva l'LLN entro 12 mesi dopo ogni ciclo.

Neutrofili, monociti, eosinofili, basofili e cellule natural killer sono stati influenzati dall'impiego di LEMTRADA solo transitoriamente.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab nella SM sono state valutate in 3 studi clinici randomizzati, in cieco, con comparatore attivo e 1 studio di estensione, non controllato, in cieco per il valutatore, nei pazienti con SMRR.

Il disegno dello studio e le caratteristiche demografiche per gli studi 1, 2, 3 e 4 sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2: Disegno dello studio e caratteristiche al basale per gli studi 1, 2, 3 e 4			
	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Nome dello studio	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Disegno dello studio	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore e la dose	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore
Storia della malattia	Pazienti con SM attiva, definita come presenza di almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti.		Pazienti con SM attiva, definita come presenza di almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti e 1 o più lesioni evidenziate al contrasto
Durata	2 anni		3 anni [‡]
Popolazione dello studio	Pazienti non precedentemente trattati	Pazienti con risposta inadeguata alla terapia precedente*	Pazienti non precedentemente trattati
Caratteristiche al basale			
Età media (anni)	33	35	32
Durata media/mediana della malattia	2/1,6 anni	4,5/3,8 anni	1,5/1,3 anni
Durata media della terapia precedente per la SM (≥1 farmaco impiegato)	Nessuna	36 mesi	Nessuna
% ricevente ≥2 terapie precedenti per la SM	Non applicabile	28%	Non applicabile
Punteggio EDSS medio al basale	2,0	2,7	1,9
	Studio 4		
<u>Nome dello studio</u>	CAMMS03409		
Disegno dello studio	Non controllato, in cieco per il valutatore per l'estensione		
Popolazione dello studio	Pazienti che hanno partecipato a CAMMS223, CAMMS323, o CAMMS32400507 (vedere le caratteristiche al basale riportate sopra)		
<u>Durata dell'estensione</u>	4 anni		

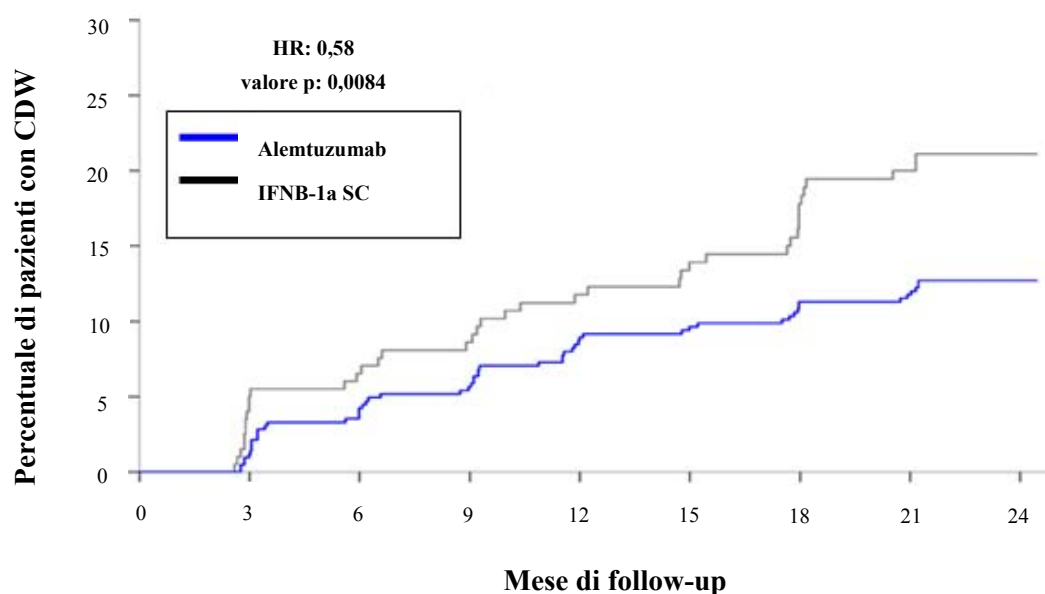
* Definito come numero di pazienti che hanno avuto almeno 1 recidiva durante il trattamento con interferone beta o glatiramer acetato dopo essere stati in terapia con il medicinale per almeno 6 mesi.

‡ L'end-point primario dello studio è stato valutato a 3 anni. Il follow-up aggiuntivo ha fornito dati per una mediana di 4,8 anni (massimo 6,7).

I risultati degli studi 1 e 2 sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Principali endpoint clinici e RM degli studi 1 e 2				
	Studio 1		Studio 2	
Nome dello studio	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Endpoint clinici	12 mg di LEMTRADA (N=376)	IFN beta-1a SC (N=187)	12 mg di LEMTRADA (N=426)	IFN beta-1a SC (N=202)
Tasso di recidive ¹ Tasso annualizzato di recidive (ARR) (IC 95%)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Rapporto tra i tassi (Rate Ratio) (IC 95%) Diminuzione del rischio	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Disabilità ¹ (Peggioramento confermato di disabilità [CDW] ² Pazienti con CDW al mese 6 (IC 95%)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC 95%)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pazienti che sono senza recidive all'Anno 2 (IC 95%)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Variazione dal basale dell'EDSS all'Anno 2 ³ (IC 95%)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Endpoint RM (0-2 anni)				
Variazione mediana % del volume della lesione T2 risultante alla RM	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pazienti con lesioni T2 nuove o aumentate di volume nell'Anno 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pazienti con lesioni captanti gadolinio nell'Anno 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pazienti con nuove lesioni ipointense in T1 nell'Anno 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Variazione mediana % della frazione parenchimale cerebrale	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Endpoint co-primari: ARR e CDW. Il successo dello studio veniva dichiarato se veniva soddisfatto almeno uno dei due endpoint co-primari. 2 CDW è stato definito come un aumento di almeno 1 punto della Expanded disability status scale (EDSS, Scala espansa dello stato di disabilità), partendo da un punteggio EDSS al basale $\geq 1,0$ (aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0) che è stato sostenuto per 6 mesi. 3 Stimato con un modello misto per misure ripetute				

Figura 1: Tempo al peggioramento confermato di disabilità al mese 6 nello Studio 2



Gravità delle recidive

In linea con l'effetto sul tasso di recidive, le analisi di supporto allo Studio 1 (CAMMS323) hanno mostrato che l'assunzione di 12 mg/giorno di LEMTRADA diminuiva significativamente il numero di pazienti che avevano recidive gravi (diminuzione del 61%, $p=0,0056$) e il numero di recidive che richiedevano un trattamento con steroidi (diminuzione del 58%, $p<0,0001$) rispetto al trattamento con IFNB-1a.

Le analisi di supporto allo Studio 2 (CAMMS32400507) hanno mostrato che l'assunzione di 12 mg/giorno di LEMTRADA diminuiva significativamente il numero di pazienti che avevano delle recidive gravi (diminuzione del 48%, $p=0,0121$) e quelle che poi richiedevano un trattamento con steroidi erano significativamente minori (diminuzione del 56%, $p<0,0001$) o si aveva una significativa diminuzione dell'ospedalizzazione (diminuzione del 55%, $p=0,0045$) rispetto al trattamento con IFNB-1a.

Miglioramento confermato di disabilità (CDI)

Il tempo all'insorgenza di CDI è stato definito come una diminuzione di almeno un punto EDSS, partendo da un punteggio EDSS basale ≥ 2 che è stato sostenuto per almeno 6 mesi. CDI è una misura per il miglioramento della disabilità sostenuta. Il 29% dei pazienti trattati con LEMTRADA ha raggiunto CDI nello studio 2, mentre soltanto il 13% dei pazienti trattati con IFNB-1a sottocutaneo ha raggiunto questo endpoint. La differenza è stata statisticamente significativa ($p=0,0002$).

Lo Studio 3 (studio CAMMS223 di fase 2) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di LEMTRADA nei pazienti con SMRR nel corso di 3 anni. I pazienti avevano un EDSS da 0-3,0, almeno 2 episodi clinici di SM nei 2 anni precedenti e almeno una lesione captante gadolinio all'ingresso dello studio. I pazienti non avevano ricevuto una terapia precedente per la SM. I pazienti erano trattati con 12 mg/giorno di LEMTRADA ($N=108$) oppure con 24 mg/giorno ($N=108$), somministrati una volta al giorno per 5 giorni al Mese 0 e per 3 giorni al Mese 12 oppure con 44 μ g di IFNB-1a sottocutaneo ($N=107$), somministrato 3 volte a settimana per 3 anni. Quarantasei pazienti hanno ricevuto un terzo ciclo di trattamento di 12 mg/giorno oppure 24 mg/giorno di LEMTRADA per 3 giorni al Mese 24.

A 3 anni, LEMTRADA diminuiva il rischio di CDW al mese 6 del 76% (rapporto di rischio 0,24 [IC 95%: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) e diminuiva ARR del 67% (rapporto tra tassi 0,33 [IC 95%: 0,196, 0,552], $p<0,0001$) rispetto a IFN BETA-1a sottocutaneo. Con 12 mg/giorno di LEMTRADA si sono raggiunti punteggi EDSS significativamente inferiori (migliorati rispetto al basale) nei 2 anni di follow-up rispetto che con IFNB-1a ($p<0,0001$).

Dati di efficacia a lungo termine

Lo studio 4 era uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, in cieco per il valutatore, studio di estensione di efficacia e sicurezza per pazienti con SMRR che avevano partecipato allo studio 1, 2 o 3 (studi precedenti di fase 2 e 3) per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di LEMTRADA. Lo studio fornisce dati di efficacia e sicurezza con una mediana di 6 anni dall'arruolamento nello studio 1 e 2. I pazienti nello studio di estensione (Studio 4) erano eleggibili a ricevere cicli aggiuntivi di LEMTRADA al bisogno, in base ad una documentata ripresa dell'attività di malattia, definita come l'insorgenza di ≥ 1 recidiva di SM e/o ≥ 2 lesioni cerebrali o spinali nuove o aumentate alla risonanza magnetica nucleare (MRI).

Cicli aggiuntivi di LEMTRADA sono stati somministrati a 12 mg/giorno per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg) almeno 12 mesi dopo il ciclo di trattamento precedente.

Il 91,8% dei pazienti trattati con LEMTRADA 12 mg negli studi 1 e 2 sono entrati nello studio 4. L'82,7% di questi pazienti ha completato lo studio. Circa la metà (51,2%) dei pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA 12 mg/die negli studi 1 e 2 che sono entrati nello studio 4 hanno ricevuto solo i due cicli iniziali di LEMTRADA e nessun altro trattamento modificante la malattia nei 6 anni di follow-up.

Il 46,6% dei pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA 12 mg/die nello studio 1 e 2 hanno ricevuto cicli aggiuntivi in base all'evidenza documentata di attività di malattia SM (recidiva e/o MRI) e alla decisione del medico di trattare ancora. Non vi erano caratteristiche all'entrata nello studio che permettevano di identificare i pazienti che avrebbero ricevuto uno o più cicli aggiuntivi in seguito.

Nei 6 anni dal trattamento iniziale con LEMTRADA, i pazienti che hanno proseguito il follow-up hanno mostrato tassi di recidiva di SM, formazione di lesioni alla MRI, e perdita di volume cerebrale consistenti con gli effetti del trattamento con LEMTRADA durante gli studi 1 e 2, e punteggi di disabilità per la maggior parte stabili o migliorati. Includendo il follow-up nello studio 4, i pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA negli studi 1 e 2, rispettivamente, hanno avuto un ARR di 0,17 e 0,23, CDW è stato osservato nel 22,3% e 29,7%, mentre il 32,7% e 42,5% hanno raggiunto un CDI. In ciascun anno dello studio 4, i pazienti da entrambi gli studi hanno continuato a mostrare un basso rischio di formazione di nuove lesioni T2 (da 27,4% a 33,2%) o captanti il gadolino (da 9,4% a 13,5%), ed il cambiamento percentuale mediano nella frazione parenchimale cerebrale andava da 0,19% a -0,09%.

Nei pazienti che hanno ricevuto uno o due cicli aggiuntivi di LEMTRADA, sono stati visti miglioramenti nel tasso di recidiva, attività MRI e punteggi medi di disabilità dopo un primo o secondo ritrattamento con LEMTRADA (cicli 3 e 4), rispetto ai risultati nell'anno precedente. Per questi pazienti, l'ARR è diminuito da 0,79 l'anno precedente il ciclo 3 a 0,18 un anno dopo, ed il punteggio EDSS medio da 2,89 a 2,69. La percentuale di pazienti con lesioni T2 nuove o aumentate è diminuita da 50,8% l'anno precedente il corso 3 a 35,9% un anno dopo, e nuove lesioni captanti il gadolino da 32,2% a 11,9%. Miglioramenti simili nell'ARR, punteggio medio EDSS, e lesioni T2 e captanti il gadolino sono state viste dopo il corso 4 in confronto all'anno precedente. Questi miglioramenti sono stati mantenuti successivamente, ma non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia a lungo termine (cioè 3 e 4 anni dopo i corsi aggiuntivi di trattamento) poiché molti pazienti hanno completato lo studio prima di raggiungere questi punti temporali.

I benefici e i rischi di 5 o più cicli di trattamento non sono stati stabiliti.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste una potenziale immunogenicità. I dati riflettono la percentuale di pazienti i cui risultati dei test sono stati considerati positivi agli anticorpi anti-alemtuzumab utilizzando un test di immunoassorbimento enzima-correlato (ELISA) e confermati da un test basato sul principio del legame competitivo. I campioni positivi sono stati ulteriormente valutati per l'evidenza di inibizione *in vitro*, utilizzando un test con citometria a flusso. Dai pazienti negli studi clinici con SM venivano raccolti campioni sierici 1, 3, e 12 mesi dopo ogni ciclo di trattamento per la determinazione degli anticorpi anti-alemtuzumab. Circa l'85% dei pazienti che ha ricevuto LEMTRADA è risultato positivo agli anticorpi anti-alemtuzumab durante lo studio; il $\geq 90\%$ di questi pazienti è inoltre risultato positivo anche agli anticorpi che inibivano il legame con alemtuzumab *in vitro*. I pazienti sviluppavano anticorpi anti-alemtuzumab entro 15 mesi dall'esposizione iniziale. In due cicli di trattamento, non esisteva alcuna associazione tra la presenza di

anticorpi anti-alemtuzumab o anticorpi inibitori anti-alemtuzumab e una diminuzione dell'efficacia, un cambiamento della farmacodinamica oppure la comparsa di reazioni avverse, incluse le reazioni associate all'infusione. Un alto titolo anticorpale anti-alemtuzumab osservato in alcuni pazienti era associato con una deplezione linfocitaria incompleta dopo il terzo o quarto ciclo di trattamento, ma non vi era un chiaro impatto degli anticorpi anti-alemtuzumab sull'efficacia clinica o sul profilo di sicurezza di LEMTRADA.

L'incidenza della produzione di anticorpi dipende molto dalla sensibilità e specificità del test. Inoltre, l'osservata incidenza di una positività agli anticorpi (compresi anticorpi inibitori) in un test può essere influenzata da diversi fattori quali metodologia, la gestione dei campioni, tempistiche di raccolta dei campioni, medicinali concomitanti e malattia sottostante. Per questi motivi, il confronto tra l'incidenza degli anticorpi anti-LEMTRADA e l'incidenza degli anticorpi specifici per altri prodotti può essere fuorviante.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con alemtuzumab nei bambini di età compresa dalla nascita a 10 anni per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con LEMTRADA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con SMRR (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di alemtuzumab è stata valutata su un totale di 216 pazienti con SMRR che hanno ricevuto infusioni per via endovenosa di 12 mg/giorno oppure 24 mg/giorno in 5 giorni consecutivi, seguiti da 3 giorni consecutivi dopo 12 mesi dal ciclo di trattamento iniziale. Le concentrazioni sieriche sono aumentate ad ogni dose consecutiva di un ciclo di trattamento e le concentrazioni massime osservate si sono verificate dopo l'ultima infusione di un ciclo di trattamento. La somministrazione di 12 mg/giorni ha raggiunto una C_{max} media di 3.014 ng/ml al giorno 5 del ciclo di trattamento iniziale e 2.276 ng/ml al giorno 3 del secondo ciclo di trattamento. L'emivita alfa si avvicinava a 4-5 giorni e veniva confrontata tra i cicli, determinando concentrazioni sieriche basse o non rilevabili entro circa 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento.

Alemtuzumab è una proteina la cui via metabolica prevede la degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi da parte di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Sulla base dei dati disponibili non è possibile trarre conclusioni in merito all'effetto esercitato dall'etnia e dal sesso di appartenenza sulla farmacocinetica di alemtuzumab. La farmacocinetica di alemtuzumab nella SMRR non è stata studiata in pazienti di età pari e superiore a 55 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati effettuati degli studi per valutare il potenziale carcinogeno o mutageno di alemtuzumab.

Fertilità e riproduzione

Il trattamento con alemtuzumab per via endovenosa a dosi fino a 10 mg/kg/giorno, somministrati per 5 giorni consecutivi (AUC 7,1 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose giornaliera raccomandata) non aveva alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive dei topi transgenici maschi con CD52 umano. Il numero degli spermatozoi normali era significativamente diminuito (<10%) durante i controlli e la percentuale degli spermatozoi anormali (teste staccate o senza teste) era significativamente aumentata (fino al 3%). Tuttavia, queste alterazioni non influenzavano la fertilità e, pertanto, venivano considerate come reazioni non avverse.

Nei topi femmina con dosi di alemtuzumab fino a 10 mg/kg/giorno per via endovenosa (AUC 4,7 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose giornaliera raccomandata) per 5 giorni consecutivi prima della coabitazione con topi maschi wild-type, il numero medio di corpi lutei e le sedi di impianto per topo era significativamente diminuito rispetto agli animali trattati con veicolo. Una riduzione del guadagno ponderale in gravidanza rispetto ai controlli con veicolo è stata osservata nei topi di sesso femminile e gravidi con dosi di 10 mg/kg/giorno.

Uno studio sulla tossicità riproduttiva nei topi di sesso femminile e gravidi, esposti a dosi di alemtuzumab per via endovenosa fino a 10 mg/kg/giorno (AUC 2,4 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata di 12 mg/giorno) per 5 giorni consecutivi durante la gestazione ha determinato degli aumenti significativi del numero di madri con tutti i conceptus morti o riassorbiti, insieme a una riduzione del numero di madri con feti vitali. Non sono state osservate malformazioni o alterazioni esterne, del tessuto molle o muscolo-scheletriche a dosi fino a 10 mg/kg/giorno.

Il trasferimento placentare e la potenziale attività farmacologica di alemtuzumab sono state osservate durante la gestazione e dopo il parto dei topi. Negli studi sui topi, le variazioni delle conte dei linfociti sono state osservate nei cuccioli esposti ad alemtuzumab durante la gestazione a dosi di 3 mg/kg/giorno per 5 giorni consecutivi (AUC 0,6 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata di 12 mg/giorno). Lo sviluppo cognitivo, fisico e sessuale dei cuccioli esposti ad alemtuzumab durante l'allattamento non veniva influenzato a dosi fino a 10 mg/kg/giorno di alemtuzumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato diidrato (E339)
Disodio edetato
Potassio cloruro (E508)
Diidrogeno fosfato di potassio (E340)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Concentrato

3 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 2°C - 8°C.

Da un punto di vista microbiologico si raccomanda di usare subito il prodotto. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 8 ore a 2°C - 8°C al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Concentrato.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LEMTRADA viene fornito in un flaconcino trasparente di vetro da 2 ml, con un tappo di gomma butilica e ghiera in alluminio e con una capsula di chiusura flip-off in plastica.

Dimensione confezione: scatola con 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione. Il medicinale non deve essere utilizzato se presenta del materiale particolato o se il concentrato è scolorito.

Non agitare i flaconcini prima dell'uso.

Per la somministrazione endovenosa, prelevare 1,2 ml di LEMTRADA dal flaconcino inserendo una siringa in condizioni di asepsi. Iniettare 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione per infusione di glucosio (5%). Questo medicinale non deve essere diluito con altri solventi. La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione.

Deve essere posta attenzione affinché sia garantita la sterilità delle soluzioni preparate. Si raccomanda di somministrare subito il prodotto diluito. Ogni flaconcino è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/869/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 2 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Regno Unito

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Misure provvisorie**

Il trattamento di nuovi pazienti deve essere iniziato solo in adulti con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR) altamente attiva, nonostante sia stato effettuato un ciclo di trattamento adeguato con almeno altri due trattamenti modificanti la malattia o in pazienti con SMRR altamente attiva in cui qualsiasi altro trattamento modificante la malattia è controindicato o comunque non adeguato.

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del prodotto in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente un programma educativo per operatori sanitari e pazienti.

A seguito dell'accordo con le autorità nazionali competenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui viene commercializzato LEMTRADA, al momento del lancio e successivamente, tutti i medici che intendono prescrivere LEMTRADA abbiano ricevuto un pacchetto educativo aggiornato e contenente i seguenti elementi:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Checklist per i medici prescrittori
- Guida per il paziente
- Scheda di allerta per il paziente

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave:

1. Una descrizione dei rischi associati all'uso di LEMTRADA, ovvero:
 - Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)
 - Nefropatie, compresa la malattia anti membrana basale glomerulare (anti-GBM)
 - Patologie della tiroide
2. Raccomandazioni su come ridurre questi rischi mediante appropriata consultazione, monitoraggio e trattamento dei pazienti
3. Sezione "Domande frequenti"

La checklist per i medici prescrittori deve contenere i seguenti messaggi chiave:

1. Elenchi dei test da condurre per lo screening iniziale del paziente
2. Ciclo di vaccinazioni da completare 6 settimane prima del trattamento
3. Premedicazione, salute generale e controlli di gravidanza e contraccezione immediatamente prima del trattamento
4. Attività di monitoraggio durante il trattamento e per 4 anni dopo l'ultimo trattamento

5. Riferimento specifico al fatto che il paziente sia stato informato e abbia compreso i rischi delle patologie autoimmuni gravi, delle infezioni e delle neoplasie e le misure per ridurli al minimo

La guida per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

1. Una descrizione dei rischi associati all'uso di LEMTRADA, ovvero:
 - Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)
 - Nefropatie, compresa la malattia anti membrana basale glomerulare (anti-GBM)
 - Patologie della tiroide
 - Infezioni gravi
2. Una descrizione dei segni e dei sintomi dei rischi delle malattie autoimmuni
3. Una descrizione della miglior sequenza di azioni da mettere in pratica se si manifestano i segni e sintomi di questi rischi (per es., come raggiungere i propri medici)
4. Raccomandazioni per la pianificazione del programma di monitoraggio

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

1. Un messaggio di allerta per gli operatori sanitari che curano i pazienti in qualsiasi momento, comprese le condizioni di emergenza, che indichi che il paziente è stato trattato con LEMTRADA
2. L'indicazione che il trattamento con LEMTRADA può aumentare il rischio di:
 - Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)
 - Nefropatie, compresa la malattia anti membrana basale glomerulare (anti-GBM)
 - Patologie della tiroide
 - Infezioni gravi:
3. Dettagli per il contatto del medico prescrittore di LEMTRADA

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO/CONFEZIONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEMTRADA 12 mg concentrato per soluzione per infusione
alemtuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 12 mg di alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

E339, disodio edetato, E508, E340, E433, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino
12 mg/1,2 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso.
Somministrare entro 8 ore dalla diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare in frigorifero.
Non congelare-o agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/869/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA/FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

LEMTRADA 12 mg concentrato sterile
alemtuzumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,2 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

LEMTRADA 12 mg concentrato per soluzione per infusione alemtuzumab

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è LEMTRADA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato LEMTRADA
3. Come verrà somministrato LEMTRADA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare LEMTRADA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è LEMTRADA e a cosa serve

LEMTRADA contiene il principio attivo alemtuzumab, utilizzato per il trattamento di una forma di sclerosi multipla (SM) negli adulti chiamata sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). LEMTRADA non cura la SM, ma può ridurre il numero di ricadute. Può anche aiutare a rallentare o arrestare alcuni dei segni e sintomi della SM. Negli studi clinici, i pazienti trattati con LEMTRADA hanno mostrato meno ricadute e una minore probabilità di manifestare peggioramento della loro disabilità rispetto ai pazienti trattati con un interferone beta più volte a settimana.

Che cos'è la sclerosi multipla?

La SM è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella SMRR, i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento.

I sintomi che lei manifesta dipendono da quale parte del sistema nervoso centrale viene colpita. Il danno ai nervi causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Come funziona LEMTRADA

LEMTRADA regola il sistema immunitario in modo da limitare gli attacchi al sistema nervoso.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato LEMTRADA

NON usi LEMTRADA

- se è allergico ad alemtuzumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è affetto da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
- se soffre di una grave infezione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere LEMTRADA. Dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA, può avere più probabilità di sviluppare altre patologie autoimmuni o contrarre infezioni gravi. È importante che lei comprenda questi rischi e come controllarli. Le verrà consegnata una scheda di allerta per il paziente e una guida per il paziente contenente ulteriori informazioni. È importante che lei porti con sé la scheda di allerta per il paziente durante il trattamento e per i 4 anni successivi alla sua ultima infusione di LEMTRADA, poiché gli effetti indesiderati possono manifestarsi anni dopo il trattamento. Mostri la scheda di allerta per il paziente al medico ogni qualvolta si sottopone a trattamenti medici, anche se non sono relativi alla sclerosi multipla.

Il medico le effettuerà dei prelievi di sangue prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA, per verificare se può assumere questo medicinale. Il medico inoltre si accerterà che lei non soffra di alcune patologie o disturbi prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA.

• Patologie autoimmuni

Il trattamento con LEMTRADA può aumentare il rischio di patologie autoimmuni: si tratta di malattie in cui il sistema immunitario reagisce erroneamente contro l'organismo stesso. Può trovare di seguito ulteriori informazioni su patologie che sono state osservate in pazienti con sclerosi multipla trattati con LEMTRADA.

Le patologie autoimmuni possono manifestarsi molti anni dopo il trattamento con LEMTRADA, perciò è necessario effettuare esami del sangue e delle urine regolarmente fino a 4 anni dopo l'ultima infusione. Questi esami sono necessari anche se si sente bene e i sintomi della sclerosi multipla sono sotto controllo. Inoltre, lei deve prestare attenzione autonomamente a specifici segni e sintomi. I dettagli sui segni e sintomi, sugli esami e su come comportarsi sono descritti al paragrafo 4 – *patologie autoimmuni*.

Può trovare informazioni utili su queste patologie autoimmuni (e sugli esami per diagnosticarle) nella **guida per il paziente di LEMTRADA**.

o Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)

Comunemente, i pazienti hanno sviluppato una **patologia emorragica** causata da una diminuzione della quantità di piastrine, chiamata porpora trombocitopenica idiopatica (PTI). Questa patologia deve essere diagnosticata e trattata precocemente, poiché diversamente gli effetti possono essere **gravi o addirittura causare la morte**. I segni e sintomi della PTI sono descritti al paragrafo 4.

o Patologie del rene (come la malattia anti-membrana basale glomerulare)

Raramente, i pazienti hanno manifestato problemi di tipo autoimmune ai **reni**, come la malattia anti-membrana basale glomerulare (anti-MGB). I segni e sintomi delle patologie del rene sono descritti al paragrafo 4. Se non trattate possono provocare insufficienza renale che necessita di dialisi o di trapianto e possono causare la morte.

o Patologie della tiroide

I pazienti hanno manifestato molto comunemente una patologia autoimmune della **tiroide** che ne compromette la capacità di produrre o controllare ormoni importanti per il metabolismo. LEMTRADA può causare diversi tipi di patologie della tiroide, tra cui:

- **Tiroide iperattiva** (ipertiroidismo), quando la tiroide produce una quantità eccessiva di ormoni
- **Tiroide ipoattiva** (ipotiroidismo), quando la tiroide produce una quantità insufficiente di ormoni.

I segni e sintomi delle patologie della tiroide sono descritti al paragrafo 4.

Se sviluppa una patologia della tiroide, nella maggior parte dei casi dovrà assumere dei medicinali per il resto della sua vita per curarla e, in alcuni casi, può essere necessaria l'asportazione della tiroide.

È essenziale la cura adeguata di una patologia della tiroide, specialmente se lei rimane incinta dopo il trattamento con LEMTRADA. Una patologia della tiroide non curata può danneggiare il feto o il neonato dopo la nascita.

O Infiammazione epatica

Alcuni pazienti hanno sviluppato infiammazione epatica dopo aver ricevuto LEMTRADA. Se manifesta uno o più dei seguenti sintomi lo riferisca al suo medico: nausea, vomito, dolore addominale, stanchezza, perdita di appetito, occhi o cute gialla, urina scura, o sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del normale.

O Altre patologie autoimmuni

Non comunemente, i pazienti hanno manifestato patologie autoimmuni che colpiscono i **globuli rossi o i globuli bianchi**. È possibile diagnosticare questi problemi attraverso esami del sangue che lei dovrà effettuare regolarmente dopo il trattamento con LEMTRADA. Se sviluppa una di queste patologie il medico la avvertirà e adotterà le misure necessarie per trattarla.

- **Reazioni da infusione**

La maggior parte dei pazienti trattati con LEMTRADA manifesta effetti indesiderati al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione. Per cercare di ridurre le reazioni da infusione, il medico le somministrerà un altro o altri medicinali (vedere paragrafo 4 – *reazioni da infusione*).

- **Altre reazioni gravi che si verificano poco dopo l'infusione di LEMTRADA**

Alcuni pazienti hanno manifestato reazioni gravi o pericolose per la vita dopo l'infusione di LEMTRADA, incluso sanguinamento polmonare, attacco cardiaco, ictus o lacerazioni nei vasi sanguigni che irrorano il cervello. Queste reazioni si possono verificare dopo una qualsiasi delle dosi del ciclo di trattamento. Nella maggior parte dei casi le reazioni si sono manifestate entro 1-3 giorni dall'infusione. Il medico controllerà i segni vitali, inclusa la pressione sanguigna, prima e durante l'infusione. Chieda immediatamente aiuto se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: difficoltà a respirare, dolore toracico, asimmetria del viso, forte mal di testa improvviso, debolezza da un lato del corpo, difficoltà a parlare o dolore al collo.

- **Linfoistocitosi emofagocitica**

Il trattamento con LEMTRADA può aumentare il rischio di eccessiva attivazione dei globuli bianchi associata a infiammazione (linfoistocitosi emofagocitica), che può essere fatale se non viene diagnosticata e trattata precocemente. Se manifesta molteplici sintomi come febbre, linfonodi gonfi, lividi, o rash cutaneo, contatti immediatamente il medico.

- **Infezioni**

I pazienti trattati con LEMTRADA hanno più probabilità di contrarre **infezioni gravi** (vedere paragrafo 4 – *infezioni*). In generale, le infezioni possono essere trattate con i medicinali standard.

Per ridurre la probabilità di contrarre un'infezione, il medico determinerà se altri medicinali che sta assumendo possono avere effetti sul suo sistema immunitario. Perciò, **è importante che riferisca al medico tutti i medicinali che sta assumendo**.

Inoltre, informi il medico se ha un'infezione grave prima dell'inizio del trattamento con LEMTRADA, **il medico dovrà posticipare il trattamento fino a che l'infezione sia risolta**.

I pazienti trattati con LEMTRADA hanno più probabilità di sviluppare l'infezione da herpes (ad es. **un herpes labiale**). In generale quando un paziente ha sviluppato un'infezione da herpes ha una maggior probabilità di svilupparne un'altra. Inoltre è possibile che sviluppi un'infezione da herpes per la prima volta. È consigliabile che il medico le prescriba un medicinale che riduca la probabilità di sviluppare un'infezione da herpes, che deve essere assunto nei giorni in cui riceve il trattamento con LEMTRADA e per un mese dopo il trattamento.

Inoltre, è possibile che si manifestino infezioni che causano **anomalie della cervice** (il collo dell'utero). Pertanto, si raccomanda a tutti i pazienti di sesso femminile di sottoporsi a un controllo annuale, ad esempio a uno striscio cervicale. Il medico le spiegherà di quali esami avrà bisogno.

Sono state segnalate infezioni dovute a un virus denominato **citomegalovirus** in pazienti trattati con LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata nei due mesi successivi all'inizio del trattamento con alemtuzumab. Informi immediatamente il medico se dovesse riscontrare sintomi di infezione quali febbre e ghiandole ingrossate.

I pazienti trattati con LEMTRADA hanno anche un rischio più elevato di contrarre un'**infezione con listeria** (un'infezione batterica causata dall'ingestione di cibo contaminato). Un'infezione con listeria può causare una malattia grave, inclusa meningite, ma può essere trattata con medicinali appositi. Per ridurre questo rischio, deve evitare di mangiare carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati due settimane prima del trattamento, durante il trattamento e per almeno un mese dopo il trattamento con LEMTRADA.

In pazienti trattati con LEMTRADA è stata riportata polmonite (infiammazione del tessuto dei polmoni). La maggior parte dei casi si è verificata entro il primo mese successivo al trattamento con LEMTRADA. Deve segnalare al medico sintomi quali fiato corto, tosse, mancanza di fiato, dolore al petto o oppressione toracica e sangue nell'espettorato, poiché questi possono essere causati dalla polmonite.

Se lei vive in una zona in cui sono comuni le **infezioni tubercolari**, può correre un rischio maggiore di contrarre la tubercolosi. Pertanto, il medico la sottoporrà a esami per la tubercolosi.

Se lei è un portatore di **epatite B o epatite C** (coinvolgono il fegato), è necessario usare estrema cautela prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA, poiché non è noto se il trattamento possa causare l'attivazione dell'infezione dell'epatite, che può successivamente danneggiare il suo fegato.

- **Infiammazione della cistifellea**

LEMTRADA può aumentare la probabilità di avere una infiammazione della cistifellea. Questa può essere una grave condizione medica che può mettere in pericolo la vita. Deve rivolgersi al medico se ha sintomi quali dolore e dolorabilità allo stomaco, febbre, nausea o vomito.

- **Cancro diagnosticato in precedenza**

Se in passato le è stata formulata una diagnosi di cancro, informi il medico.

- **Vaccini**

Non è noto se LEMTRADA influenzi la sua risposta a un vaccino; pertanto, se lei non ha ricevuto tutte le vaccinazioni obbligatorie, il medico deciderà se effettuarle o meno prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA. In particolare, il medico determinerà se vaccinarla contro la varicella se non l'ha mai contratta. Qualsiasi vaccinazione dovrà essere effettuata almeno 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con LEMTRADA.

Lei NON deve ricevere alcun tipo di vaccini (**vaccini virali vivi**) se le è stato recentemente somministrato LEMTRADA.

Bambini e adolescenti

LEMTRADA non è indicato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni, poiché non è stato studiato in pazienti affetti da sclerosi multipla al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e LEMTRADA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (comprese le vaccinazioni o medicinali erboristici).

A parte LEMTRADA, esistono altri trattamenti (compresi quelli per la sclerosi multipla o per trattare altre patologie) che possono colpire il sistema immunitario, quindi la sua capacità di sconfiggere le infezioni. Se lei sta utilizzando uno di questi medicinali, il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di questo medicinale prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima che le sia somministrato questo medicinale.

Le donne fertili devono utilizzare una contraccezione efficace durante tutti i cicli di trattamento con LEMTRADA e per i 4 mesi successivi ad ogni ciclo di trattamento.

Se lei inizia una gravidanza dopo il trattamento con LEMTRADA e manifesta una patologia della tiroide durante la gravidanza, è necessario prestare molta attenzione. Le patologie della tiroide possono danneggiare il bambino (vedere paragrafo 2 *Avvertenze e precauzioni - patologie autoimmuni*).

Allattamento

Non è noto se LEMTRADA possa essere trasferito al neonato attraverso il latte materno, ma esiste la possibilità che lo sia, quindi è sconsigliato l'allattamento con latte materno durante tutti i cicli di trattamento con LEMTRADA e per i 4 mesi successivi ad ogni ciclo di trattamento. Tuttavia il latte materno può avere dei vantaggi (aiuta a proteggere il bambino dalle infezioni), quindi si rivolga al medico se sta pianificando di allattare il bambino con latte materno. Le consiglierà ciò che è meglio per lei e per il bambino.

Fertilità

Durante il ciclo di trattamento e per i 4 mesi successivi, LEMTRADA può rimanere in circolo nel suo organismo. Non è noto se, durante questo periodo, LEMTRADA abbia effetto sulla sua fertilità. Si rivolga al medico se sta considerando di iniziare una gravidanza. Non vi sono evidenze che LEMTRADA abbia impatto sulla fertilità maschile.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Molti pazienti manifestano effetti indesiderati al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione di LEMTRADA. Alcuni di questi, come ad esempio i capogiri, possono rendere la guida o l'uso di macchinari non sicuri. Se li manifesta, interrompa queste attività finché non si sente meglio.

LEMTRADA contiene potassio e sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di **potassio** (39 mg) per infusione, cioè essenzialmente “senza potassio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di **sodio** (23 mg) per infusione, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come verrà somministrato LEMTRADA

Il medico le spiegherà come le verrà somministrato LEMTRADA. Si rivolga al medico per qualsiasi dubbio.

Il trattamento iniziale consisterà in un'infusione al giorno per 5 giorni consecutivi (ciclo 1), e un'infusione al giorno per 3 giorni consecutivi un anno dopo (ciclo 2).

Non ci sarà alcun trattamento con LEMTRADA tra i due cicli. Due cicli di trattamento possono ridurre l'attività della SM fino a 6 anni.

Alcuni pazienti, se hanno sintomi o segni di malattia SM dopo i due cicli iniziali, possono ricevere 1 o 2 cicli aggiuntivi di trattamento, consistenti in una infusione al giorno per 3 giorni. Questi cicli di trattamento aggiuntivi possono essere somministrati dodici mesi o più dopo il trattamento precedente.

La dose massima giornaliera è di un'infusione.

LEMTRADA le verrà somministrato attraverso un'infusione in vena. Ogni infusione durerà circa 4 ore. Il monitoraggio per gli effetti indesiderati e gli esami di controllo devono proseguire per i 4 anni successivi all'ultima infusione.

Per aiutarla a comprendere meglio la durata degli effetti del trattamento e del monitoraggio richiesto, consulti lo schema sottostante.



Monitoraggio dopo il trattamento con LEMTRADA

Dopo aver ricevuto LEMTRADA, dovrà sottoporsi regolarmente a esami per assicurare che qualsiasi effetto indesiderato potenziale possa essere diagnosticato e trattato immediatamente. Questi esami, descritti al paragrafo 4 - *principali effetti indesiderati*, devono proseguire per i 4 anni successivi all'ultima infusione.

Se le viene somministrato più LEMTRADA di quanto deve

I pazienti ai quali viene accidentalmente somministrata una dose troppo elevata di LEMTRADA in una infusione hanno manifestato reazioni gravi, come cefalea, eruzione cutanea, pressione arteriosa diminuita o frequenza cardiaca aumentata. Dosi maggiori di quella raccomandata possono causare reazioni da infusione più gravi o di durata maggiore (vedere paragrafo 4) o avere effetti più intensi sul sistema immunitario. Il trattamento in questi casi consiste nell'interruzione della somministrazione di LEMTRADA e nel trattamento dei sintomi.

Dosi mancate di LEMTRADA

E' improbabile che venga mancata una dose dato che viene somministrata dal personale sanitario. Tuttavia, si fa notare che in caso di dose mancata, non deve essere somministrata lo stesso giorno di una dose pianificata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I **principali effetti indesiderati gravi** sono le **patologie autoimmuni** descritte nel paragrafo 2, che includono:

- **PTI (patologia emorragica)**, (comune, può colpire fino a una persona su 10): può manifestarsi con piccole macchie diffuse sulla pelle di colore rosso, rosa o viola; facilità alla formazione di lividi; sanguinamenti da taglio difficili da arrestare; mestruazioni più abbondanti, più lunghe o più frequenti del normale o sanguinamento tra una mestruazione e l'altra; comparsa o maggiore durata di sanguinamento gengivale o dal naso o tosse con sangue.
- **patologie del rene**, (raro, può colpire fino a una persona su 1.000): possono manifestarsi con sangue nelle urine (le sue urine possono essere di colore rosso o del colore del tè) o rigonfiamento delle gambe o dei piedi. Possono inoltre provocare danni ai polmoni, che possono causare tosse con sangue.

Se nota uno dei segni o sintomi del sanguinamento o delle patologie del rene, contatti immediatamente il medico per riferire i sintomi. Se non riesce a contattare il medico, deve ricercare cure mediche immediate.

- **patologie della tiroide**, (molto comune, può colpire più di una persona su 10): si possono manifestare con sudorazione eccessiva; calo o aumento ponderale non giustificato; tumefazione degli occhi; nervosismo; battito cardiaco accelerato; sensazione di freddo; aumentata stanchezza o comparsa di costipazione
- **patologie dei globuli rossi e dei globuli bianchi**, (non comune, può colpire fino a 1 persona su 100) diagnosticate attraverso gli esami del sangue.

Tutti questi effetti indesiderati gravi possono manifestarsi molti anni dopo la somministrazione di LEMTRADA. **Se nota uno di questi segni o sintomi, contatti immediatamente il medico per riferirli.** Dovrà inoltre sottoporsi regolarmente a esami del sangue e delle urine per assicurarsi che, se lei sviluppasse una di queste patologie, **possano essere trattate immediatamente.**

Riepilogo degli esami a cui verrà sottoposto per le patologie autoimmuni:

Esame	Quando?	Per quanto tempo?
Esami del sangue (per diagnosticare tutti i principali effetti indesiderati gravi elencati sopra)	Prima dell'inizio del trattamento e ogni mese dopo il trattamento	Per i 4 anni successivi all'ultima infusione di LEMTRADA
Esame delle urine (esami aggiuntivi per diagnosticare le patologie del rene)	Prima dell'inizio del trattamento e ogni mese dopo il trattamento	Per i 4 anni successivi all'ultima infusione di LEMTRADA

Dopo questo periodo di tempo, se presenta sintomi di PTI, disturbi ai reni o alla tiroide, il medico la sottoporrà ad altri esami. Dovrà continuare a controllare la comparsa di segni e sintomi degli effetti indesiderati anche oltre i 4 anni, come spiegato in dettaglio nella guida del paziente e dovrà continuare a portare con sé la scheda di allerta per il paziente.

Un altro **importante effetto indesiderato** è l'**aumentato rischio di infezioni** (di seguito sono indicate informazioni sulla frequenza con cui i pazienti contraggono infezioni). Nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni lievi, ma possono anche verificarsi **infezioni gravi**.

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni di infezione:

- febbre e/o brividi
- ghiandole tumefatte

Per cercare di ridurre il rischio di contrarre alcune infezioni, il medico può considerare la possibilità di vaccinarla contro la varicella e/o sottoporla ad altre vaccinazioni che pensa siano necessarie per lei (vedere paragrafo 2: *Cosa deve sapere prima che le sia somministrato LEMTRADA - Vaccini*). Il medico può inoltre prescrivere medicinali per l'herpes labiale (vedere paragrafo 2: *Cosa deve sapere prima che le sia somministrato LEMTRADA - Infezioni*).

Gli **effetti indesiderati più frequenti** sono le **reazioni da infusione** (di seguito sono indicate informazioni sulla frequenza con cui i pazienti le manifestano), che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni lievi, ma possono anche verificarsi reazioni gravi. Occasionalmente possono manifestarsi reazioni allergiche.

Per cercare di ridurre le reazioni da infusione, il medico le somministrerà un medicinale (corticosteroidi) prima di ognuna delle prime 3 infusioni di un ciclo di trattamento con LEMTRADA. Per limitare queste reazioni è possibile somministrare anche altri trattamenti prima dell'infusione o quando si manifestano i

sintomi. Inoltre, lei verrà monitorato durante l'infusione e per 2 ore dopo il termine dell'infusione. In caso di reazioni gravi, l'infusione può essere rallentata o anche interrotta.

Consulti la **guida del paziente di LEMTRADA** per ulteriori informazioni su questi eventi.

Questi sono gli **effetti indesiderati** che può manifestare:

Molto comuni, (possono colpire più di una persona su 10):

- **Reazioni da infusione** che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione: cambiamenti nella frequenza cardiaca, cefalea, eruzione cutanea, eruzione cutanea sul corpo, febbre, orticaria, brividi, prurito, arrossamento del viso e del collo, stanchezza, nausea
- **Infezioni**: infezioni delle vie aeree, come raffreddore e sinusite, infezioni del tratto urinario, infezioni da herpes
- Diminuzione della conta di globuli bianchi (linfociti, leucociti, neutrofili)
- Disturbi della tiroide, quali iperattività o ipoattività della ghiandola tiroidea

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- **Reazioni da infusione** che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione: indigestione, fastidio al torace, dolore, capogiro, gusto alterato, difficoltà a dormire, respirazione difficoltosa o affanno, diminuzione della pressione arteriosa, dolore in sede di infusione
- **Infezioni**: tosse, infezione auricolare, malattia simil-influenzale, bronchite, infezione polmonare, candidasi orale o vaginale, Herpes Zoster, herpes labiale, ghiandole tumefatte o ingrossate, influenza, infezione da herpes zoster, infezione dei denti
- Aumento della conta dei globuli bianchi, quali neutrofili, eosinofili (tipi differenti di cellule bianche del sangue), anemia, diminuzione della percentuale di globuli rossi, ecchimosi o sanguinamento facili o eccessivi, gonfiore dei linfonodi
- Risposta immunitaria esagerata
- dolore alla schiena, al collo o alle braccia o alle gambe, dolore muscolare, spasmi muscolari, dolore articolare, dolore alla bocca o alla gola
- infiammazione della bocca/gengive/lingua
- fastidio diffuso, debolezza, vomito, diarrea, dolore addominale, influenza gastrointestinale, singhiozzo
- esami epatici anormali
- pirosi
- alterazioni riscontrate negli esami: sangue o proteine nelle urine, frequenza cardiaca ridotta, battito cardiaco irregolare o anormale, pressione arteriosa elevata, funzione renale compromessa, globuli bianche nelle urine
- contusione
- recidiva di SM
- tremore, perdita di sensazione, sensazione di bruciore o di pizzicore
- tiroide iperattiva o ipoattiva autoimmune, anticorpi tiroidei o gozzo (gonfiore della tiroide nel collo)
- rigonfiamento delle braccia e/o delle gambe
- problemi di vista, congiuntivite, malattia degli occhi associata a patologia della tiroide
- sensazione di giramenti o perdita dell'equilibrio, mal di testa
- sensazione di ansia, depressione
- mestruazioni insolitamente abbondanti, prolungate o irregolari
- acne, arrossamento della pelle, sudorazione eccessiva, scolorimento della pelle, lesioni della pelle, dermatite
- epistassi, ematomi
- perdita di capelli
- asma
- dolore ai muscoli e alle ossa, fastidio al petto

Non comuni (possono colpire fino a una persona su 100):

- **Infezioni**: influenza gastrica, infiammazione delle gengive, infezione fungina delle unghie, infiammazione delle tonsille, sinusite acuta, infezione batterica cutanea, polmonite, infezione da citomegalovirus

- piede d'atleta
- striscio vaginale anormale
- alterazioni sensoriali, disturbi sensoriali quali intorpidimento, formicolio e dolore, mal di testa da tensione
- visione doppia
- otalgia (dolore alle orecchie)
- deglutizione difficoltosa, irritazione della gola, tosse produttiva
- calo ponderale, aumento di peso, diminuzione dei globuli rossi, aumento della glicemia, aumento della dimensione dei globuli rossi
- stipsi, reflusso acido, secchezza della bocca
- sanguinamento rettale
- sanguinamento gengivale
- appetito diminuito
- vescicole, sudorazione notturna, gonfiore del viso, eczema
- rigidità, disagio alle braccia o alle gambe
- calcoli renali, escrezione di corpi chetonici nelle urine, malattia dei reni
- sistema immunitario debole/diminuito
- tubercolosi
- infiammazione della cistifellea con o senza calcoli
- condilomi

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- eccessiva attivazione dei globuli bianchi associata a infiammazione (linfoistocitosi emofagocitica)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- listeriosi/meningite da listeria
- sanguinamento polmonare
- attacco cardiaco
- ictus
- lacerazioni nelle arterie carotidee o vertebrali (vasi sanguigni che irrorano il cervello)

Mostrì la scheda di allerta e questo foglio illustrativo a qualsiasi medico che si occupa del suo trattamento, non solo al neurologo che la segue.

Troverà queste informazioni anche nella scheda di allerta per il paziente e nella guida per il paziente, che le sono state consegnate dal medico.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare LEMTRADA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta della fiala dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo la diluizione, a causa del rischio potenziale di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 8 ore tra i 2°C e gli 8°C, al riparo dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene LEMTRADA

Il **principio attivo** è alemtuzumab.

Ogni fiala contiene 12 mg di alemtuzumab in 1,2 ml.

Gli **altri componenti** sono:

- disodio fosfato diidrato (E339)
- disodio edetato
- potassio cloruro (E508)
- diidrogeno fosfato di potassio (E340)
- polisorbato 80 (E433)
- sodio cloruro
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di LEMTRADA e contenuto della confezione

LEMTRADA è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) limpido, da incolore a giallo pallido contenuto in una fiala di vetro con tappo.

Ogni confezione contiene una fiala.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgio

Produttore

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Regno Unito.

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Per facilitare l'educazione dei pazienti in merito agli eventuali effetti indesiderati e alle istruzioni su come comportarsi in caso si manifestino alcuni effetti indesiderati, sono disponibili i seguenti materiali per la riduzione del rischio:

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

- 1 Scheda di allerta per il paziente: per il paziente, da mostrare ad altro personale sanitario allo scopo di informare sull'uso di LEMTRADA
- 2 Guida per il paziente: per ulteriori informazioni su reazioni autoimmuni, infezioni e altre informazioni.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Informazioni per la riduzione del rischio – patologie autoimmuni

- È molto importante che il paziente comprenda la necessità di sottoporsi a esami periodici (per i 4 anni successivi all'ultima infusione), anche se non si presentano sintomi e la Sclerosi Multipla è ben controllata.
- Con il paziente è necessario pianificare e gestire il monitoraggio periodico.
- I pazienti scarsamente collaborativi possono necessitare di ulteriori consulenze che evidenzino i rischi derivanti da esami programmati non effettuati.
- I risultati degli esami devono essere monitorati ed è necessario prestare molta attenzione ai sintomi di eventi avversi.
- Esamini la guida per il paziente di LEMTRADA e il foglio illustrativo con il paziente. Ricordi al paziente di prestare molta attenzione ai sintomi correlati a patologie autoimmuni e di rivolgersi al medico in caso di dubbi.

È inoltre disponibile il seguente materiale educativo per gli operatori sanitari:

- Guida di LEMTRADA per operatori sanitari
- Modulo di training di LEMTRADA
- Checklist per i medici prescrittori di LEMTRADA

Per ulteriori informazioni, legga il riassunto delle caratteristiche del prodotto (disponibile sul sito web dell'EMA menzionato sopra).

Informazioni sulla preparazione e somministrazione di LEMTRADA e sul monitoraggio del paziente

- I pazienti devono essere trattati con corticosteroidi immediatamente prima dell'infusione di LEMTRADA per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento. Si può anche prendere in considerazione di pre-trattare il paziente con antistaminici e/o antipiretici prima di somministrare LEMTRADA.
- A tutti i pazienti deve essere somministrato un medicinale contro l'herpes per via orale durante e per 1 mese dopo il trattamento. Nelle sperimentazioni cliniche, i pazienti hanno ricevuto aciclovir 200 mg due volte al giorno o equivalente.
- Effettuare gli esami basali e lo screening come descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto al paragrafo 4.
- Prima della somministrazione, verificare il contenuto del flaconcino in modo da escludere la presenza di particelle estranee e di decolorazione. Non utilizzare in presenza di particelle estranee o

se il concentrato è decolorato.

NON SCUOTERE I FLACONCINI PRIMA DELL'USO.

- Utilizzare una tecnica asettica per prelevare 1,2 ml di LEMTRADA dal flaconcino e iniettarlo in 100 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o di glucosio (5%). La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione. È necessario prestare molta attenzione per assicurare la sterilità della soluzione preparata.
- Somministrare la soluzione per infusione di LEMTRADA per via endovenosa in circa 4 ore.
- Non devono essere aggiunti altri medicinali alla soluzione per infusione di LEMTRADA, né infusi nello stesso momento attraverso la stessa linea endovenosa.
- Si raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo la diluizione, a causa del rischio potenziale di contaminazione microbica. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 8 ore tra i 2°C e gli 8°C, al riparo dalla luce.
- Osservare le procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti. Perdite o rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Dopo ogni infusione, il paziente deve essere tenuto in osservazione per 2 ore per verificare reazioni associate all'infusione. Se necessario, è possibile avviare il trattamento sintomatico (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto). Effettuare ogni mese gli esami per le patologie autoimmuni, per i 4 anni successivi all'ultima infusione. Per ulteriori informazioni, consulti la guida di LEMTRADA per operatori sanitari o legga il riassunto delle caratteristiche del prodotto disponibile sul sito web dell'EMA menzionato sopra.