ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LEMTRADA 12-il mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' potassju (39 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'ħielsa mill-potassju'.
Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodju (23 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'ħielsa mis-sodju'.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).
Konċentrat ċar, bla kulur sa ftit isfar, b'pH ta' 7.0 – 7.4.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LEMTRADA hu indikat bħala terapija waħidha ta' immodifikar tal-marda fl-adulti bi skleroži multipla attiva ħafna li tirkadi u tbatti (RRMS-*relapsing remitting multiple sclerosis*) fil-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti bil-marda li hija attiva ħafna minkejja kors sħiħ u adegwat ta' trattament b'mill-inqas terapija waħda ta' mmodifikar tal-marda (DMT-*disease modifying therapy*) jew
- Pazjenti bi żvilupp mgħaġġel ta' skleroži multipla severa li tirkadi u tbatti definita bħala 2 rikaduti jew iżjed f'sena li ma jħallukx tiffunzjona u b'leżjoni waħda jew aktar li jidhru bil-Gadolinium skont MRI tal-moħħ jew żieda sinifikanti fl-ammont ta' leżjonijiet T2 meta mqabbel ma' MRI preċedenti li sar fi żmien reċenti

bil-marda attiva definita permezz ta' karatteristiċi kliniċi jew ta' immaġini (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'LEMTRADA għandha tinbeda u tiġi mmaniġġjata biss minn newroloġista b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti b' skleroži multipla (MS-*multiple sclerosis*) fi sptar li għandu aċċess ta' malajr għall-kura intensiva. Speċjalisti u tagħmir meħtieġ għad-dijanjosi f'waqtha kif ukoll għall-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi, speċjalment iskemija mijokardjali u infart mijokardijaku, reazzjonijiet avversi ċerebrovaskulari, kundizzjonijiet awtoimmuni u infezzjonijiet, għandhom ikunu disponibbli.

Riżorsi għall-immaniġġjar ta' sindromu ta' ħruġ ta' *cytokines,* sensittività eċċessiva u/jew reazzjonijiet anafilattiċi għandhom ikunu disponibbli.

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

Pożoloġija

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

Trattament inizjali ta' 2 korsijiet:

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

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

- It-tielet jew ir-raba' kors: 12-il mg/jum fuq 3 ijiem konsekuttivi (doża totali ta' 36 mg) mogħtija mill-inqas 12-il xahar wara l-kors ta' trattament preċedenti (ara sezzjonijiet 4.1,5.1).

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

LEMTRADA jrid jiġi dilwit qabel l-infużjoni. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' madwar 4 sigħat.
Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Pazjenti b'infezzjoni attiva severa sakemm tgħaddi kompletament.

Pazjenti b'ipertensjoni mhux ikkontrollata.

Pazjenti b'passat mediku ta' dissezzjoni arterjali tal-arterji ċervikoċefaliċi.

Pazjenti b'passat mediku ta' puplesija.

Pazjenti b'passat mediku ta' anġina pektoris jew infart mijokardijaku.

Pazjenti b'koagulopatija magħrufa, li qed jirċievu terapija kontra l-plejtlits jew antikoagulanti.

Pazjenti b'mard awtoimmuni ieħor fl-istess ħin (minbarra MS).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Pazjenti kkurati b'LEMTRADA jridu jingħataw il-Fuljett ta' Tagħrif, il-Kard tal-Pazjent u l-Gwida għall-Pazjent. Qabel il-kura, il-pazjenti jridu jiġu infurmati dwar ir-riskji u l-benefiċċji, u l-ħtieġa li

jikkommettu ruħhom għal segwitu mill-bidu tat-trattament sa 48 xahar wara l-aħħar infużjoni tat-tieni kors ta' LEMTRADA. Jekk jingħata kors addizzjonali, s-segwitu ta' sigurtà għandu jitkompla sa mill-inqas 48 xahar wara l-aħħar infużjoni.

Traċċabilità
Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Awtoimmunità

Il-kura tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' awtoantikorpi u żżid ir-riskju ta' kundizzjonijiet medjati awtoimmuni li jistgħu jkunu serji u ta' theddida għall-ħajja. Kundizzjonijiet li ġew irrapportati jinkludu disturbi tat-tirojde, purpura trombożitopenika immuni (ITP), nefropatiji (eż., marda tal-membrana basement antiglomerulari), epatite awtoimmuni (EAI), emofilja A akkwiżita, purpura trombożitopenika trombotika u sarcoidosis, u enċefalite awtoimmuni. F'ambitu ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew osservati pazjenti li żviluppaw disturbi multipli awtoimmuni wara trattament b'LEMTRADA. Pazjenti li jiżviluppaw awtoimmunità għandhom jiġu eżaminati għal kondizzjonijiet oħra kkawżati mill-awtoimmunità (ara sezzjoni 4.3). Il-pazjenti u t-tobba għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-possibbiltà li d-disturbi awtoimmuni jseħħu aktar tard wara l-perjodu ta' monitoraġġ ta' 48 xahar.

Emofilja A akwiżita
Każijiet ta' emofilja A akkwiżita (antikorpi kontra l-antifattur VIII)) ġew irrapportati kemm f'ambitu ta' prova klinika u kemm f'ambitu ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. B'mod tipiku l-pazjenti jippreżentaw b'ematomi spontanji subkutanji u tbenġil estensiv għalkemm jistgħu jseħħu wkoll ematurja, epistassi, u fsada gastrointestinali jew ta' tip ieħor. Għandhom isiru testijiet ta' koagulopatija li jinkludu aPTT f'kull pazjent li jippreżenta b'dawn is-sintomi. F'każ li l-aPTT jitwal, il-pazjent għandu jiġi riferut għand ematologu. Għarraf il-pazjenti dwar is-sinjali u s-sintomi ta' emofilja A akkwiżita u sabiex wieħed ifittex għajnuna medika minnufih jekk jidhru kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

Purpura Trombożitopenika Trombotika (TTP)
Waqt l-użu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat l-iżvilupp ta' TTP f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA, inkluż każ fatali. TTP hija kondizzjoni serja li teħtieġ evalwazzjoni urġenti u trattament fil-pront, u tista' tiżviluppa bosta xhur wara l-aħħar infużjoni ta' LEMTRADA. TTP tista' tkun ikkaratterizzata b'trombożitopenija, anemija emolitika mikroanġjopatika, sintomi newroloġiċi, deni u indeboliment renali.

Enċefalite awtoimmuni
Ġew irrapportati każijiet ta' enċefalite awtoimmuni f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Enċefalite awtoimmuni hija kkaratterizzata minn bidu mhux daqshekk akut (bi progressjoni mgħaġġla max-xhur) ta' indeboliment fil-memorja, stat mentali alterat jew sintomi psikjatriċi, ħafna drabi flimkien ma' sejbiet speċifiċi newroloġiċi li jfeġġu ġodda u aċċessjonijiet. F'pazjenti fejn hu maħsub li għandhom enċefalite awtoimmuni għandu jsirilhom newroimaging (MRI), EEG, titqiba lumbari u testijiet seroloġiċi għal bijomarkers xierqa (eż. awtoantikorpi newrali) sabiex tiġi kkonfermata d-dijanjosi u jiġu eskludi kawżi alternattivi.

Purpura Trombożitopenika Immuni (ITP)
Avvenimenti serji ta' ITP ġew osservati fi 12-il pazjent (1%) ikkurati fi provi kliniċi kkontrollati f'MS (ekwivalenti għal rata annwalizzata ta' 4.7 każijiet/1,000 sena ta' esponiment ta' pazjent). Tnax-il każ serju addizzjonali ta' ITP ġew osservati permezz ta' medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu (rata annwalizzata kumulattiva ta' 2.8 każ/1,000 sena ta' esponiment ta' pazjent). Pazjent wieħed

żviluppa ITP li ma ntgħarfitx qabel l-implimentazzjoni ta' rekwiżiti ta' monitoraġġ tad-demm ta' kull xahar u miet minn emorraġija intraċerebrali. F'79.5% tal-każijiet, il-bidu ta' ITP seħħ fl-ewwel 4 snin wara l-ewwel esponiment. Madankollu, f'xi każijiet ITP żviluppat snin wara. Sintomi ta' ITP jistgħu jinkludu (iżda mhumiex limitati għal) li wieħed jitbenġel faċilment, petekje, ħruġ ta' demm mukokutaneu spontanju (eż., epistassi, emoptisi), ħruġ ta' demm tal-mestrwazzjoni li jkun iktar mis-soltu jew li jkun irregolari. Emoptisi tista' wkoll tkun indikattiva tal-marda kontra GBM (ara hawn taħt) u għandha ssir dijanjosi differenzjali adattata. Fakkar lill-pazjent biex jibqa' viġilanti għal sintomi li jista' jkollu u biex ifittex għajnuna medika immedjata jekk ikollu xi problemi.

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

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

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

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

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

Disturbi tat-tirojde
Disturbi endokrinarji tat-tirojde inklużi disturbi awtoimmuni tat-tirojde ġew osservati f'36.8% ta' pazjenti kkurati bi 12-il mg LEMTRADA fi provi kliniċi b'MS b'medjan ta' 6.1 snin (massimu ta' 12-il sena) ta' segwitu mill-ewwel esponiment għal LEMTRADA. L-inċidenza ta' avvenimenti tat-tirojde kienet ogħla f'pazjenti bi storja medika ta' disturbi tat-tirojde kemm fil-grupp ta' kura ta' LEMTRADA kif ukoll fil-grupp ta' interferon beta 1a (IFNB-1a). Disturbi awtoimmuni tat-tirojde osservati kienu jinkludu

ipertirojdiżmu jew ipotirojdiżmu. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu minn ħfief sa moderati fis-severità. Avvenimenti endokrinarji serji seħħew f'4.4% tal-pazjenti, bil-marda ta' Basedow (magħrufa wkoll bħala l-marda ta' Graves), ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu, tirojdite awtoimmuni, u goitre li seħħew f'iktar minn pazjent wieħed. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tat-tirojde kienu mmaniġġjati b'terapija medika konvenzjonali, madankollu xi pazjenti kienu jeħtieġu intervent kirurġiku. Fl-ambitu ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ħafna pazjenti li żviluppaw AIH ippruvata mill-provi ta' bijopsija kienu żviluppaw preċedentement disturbi awtoimmuni tat-tirojde

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

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

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

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

Epatite awtoimmuni u ħsara fil-fwied
Ġew irrapportati każijiet ta' epatite awtoimmuni (inkluż każijiet fatali u każijiet li jkollhom bżonn ta' trapjant tal-fwied) u ta' ħsara fil-fwied minħabba infezzjonijiet f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA (ara sezzjoni 4.3). Testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma jinbeda t-trattament u f'intervalli ta' xahar għal mill-inqas 48 xahar wara l-aħħar infużjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju ta' epatite awtoimmuni, ħsara fil-fwied u s-sintomi relatati ma' dan.

<u>Limfoistjoċitożi emofagoċitika (*Haemophagocytic lymphohistiocytosis-HLH)*</u>

Waqt l-użu wara li tqiegħed fis-suq, ġiet irrapportata l-HLH f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. HLH hija sindrome ta' attivazzjoni immuni patoloġika u hija ta' theddida għall-ħajja u kkaratterizzata minn sintomi u sinjali kliniċi ta' infjammazzjoni sistemika estrema. Hija assoċjata ma' rati għolja ta' mortalità jekk ma tiġix identifikata kmieni u ttrattata. Ġie rrapportat li s-sintomi seħħew fi żmien ftit xhur sa erba' snin wara li nbeda t-trattament. Pazjenti li jiżviluppaw manifestazzjonijiet bikrija ta' attivazzjoni immuni patoloġika għandhom jiġu evalwati minnufih, u dijanjosi ta' HLH għandha tiġi kkunsidrata.

<u>Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs)</u>

Fi provi kliniċi i, reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs) ġew definiti bħala kwalunkwe avveniment avvers li jseħħ matul jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni ta' LEMTRADA. Il-maġġoranza ta' dawn tista' tkun minħabba l-ħruġ ta' cytokine waqt l-infużjoni. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'LEMTRADA fi provi kliniċi f'MS kellhom IARs minn ħfief sa moderati matul u/jew sa 24 siegħa wara l-għoti ta' 12-il mg

LEMTRADA. L-inċidenza ta' IARs kienet akbar fl-1 kors milli fil-korsijiet sussegwenti. Mis-segwitu kollu disponibbli, inkluż ta' pazjenti li rċivew korsijiet addizzjonali ta' trattament, l-aktar IARs komuni jinkludu wġigħ ta' ras, raxx, deni, dardir, urtikarja, ħakk, nuqqas ta' rqad, tkexkix ta' bard, fwawar, għeja kbira, qtugħ ta' nifs, indeboliment fis-sens tat-togħma, skumdità fis-sider, raxx mifrux, takikardija, bradikardija, dispepsja, sturdament, u wġigħ. Reazzjonijiet serji seħħew fi 3% tal-pazjenti u kienu jinkludu każijiet ta' uġigħ ta' ras, deni, urtikarja, takikardija, fibrillazzjoni atrijali, dardir, skumdità fis-sider, u pressjoni baxxa. Manifestazzjonijiet kliniċi ta' anafilassi jistgħu jidhru u jkunu jixbħu lil manifestazzjonijiet kliniċi ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni, iżda għandhom tendenza li jkunu iktar severi jew potenzjalment ta' periklu għall-ħajja. Reazzjonijiet attribwiti għal anafilassi ġew irrappurtati b'mod rari b'kuntrast ma' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni.

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

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fil-provi kliniċi kkontrollati rċivew antiistamini u/jew mediċini kontra d-deni qabel mill-inqas infużjoni waħda b'LEMTRADA. IARs jistgħu jseħħu fil-pazjenti minkejja l-kura minn qabel. Osservazzjoni għal reazzjonijiet għall-infużjoni hi rakkomandata matul u għal mill-inqas sagħtejn wara l-infużjoni b'LEMTRADA. Għandu jiġi kkunsidrat estensjoni taż-żmien ta' osservazzjoni (żmien fl-isptar), skont il-bżonn. Jekk iseħħu reazzjonijiet severi għall-infużjoni, l-infużjoni ġol-vini għandha titwaqqaf minnufih. Ir-riżorsi għall-immaniġġar ta' anafilassi jew ta' reazzjonijiet serji (ara taħt) għandhom ikunu disponibbli.

<u>Marda ta' Still f'Età Adulta (AOSD - *Adult Onset Still's disease*)</u>
Matul l-użu wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġiet irrapportata l-Marda ta' Still f'Età Adulta (AOSD) f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. AOSD hija kondizzjoni infjammatorja rari li jkollha bżonn ta' evalwazzjoni u trattament urġenti. Pazjenti b'AOSD jista' jkollhom taħlita ta' dawn is-sintomi u sinjali li ġejjin: deni, artrite, raxx u lewkoċitosi fin-nuqqas ta' infezzjonijiet, tumuri malinni, u kondizzjonijiet rewmatiċi oħra. Wieħed għandu jikkunsidra li jinterrompi jew iwwaqqaf it-trattament b'LEMTRADA jekk ma tistax tiġi stabbilita etjoloġija alternattiva għas-sinjali jew is-sintomi.

<u>Reazzjonijiet serji oħra assoċjati b'mod temporanju mal-infużjoni ta' LEMTRADA</u>

Waqt l-użu wara li tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati avvenimenti avversi rari, serji, xi kultant fatali u mhux mistennija minn numru ta' sistemi ta' organi Fil-parti l-kbira tal-każijiet dawn seħħew fi żmien ġurnata sa 3 ijiem mill-infużjoni b'LEMTRADA. Reazzjonijiet seħħew wara kwalunkwe waħda mid-doži kif ukoll wara l-kors numru 2. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u meta jistgħu jseħħu dawn l-avvenimenti. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir sabiex ifittxu għajnuna medika minnufih f'każ li jseħħ xi wieħed minn dawn is-sintomi u jkunu mgħarrfa li dawn jistgħu jseħħu wara li jkun għadda ċertu żmien.

Puplesija emorraġika
Il-parti l-kbira tal-pazjenti li rrappurtaw kellhom inqas minn 50 sena u ma kellhom ebda passat mediku ta' ipertensjoni, disturbi ta' fsada jew li fl-istess ħin kienu qed jirċievi antikoagulanti jew inibituri tal-plejtlits. F'xi pazjenti, qabel l-emorraġija, kien hemm żieda mil-linja bażi fil-pressjoni tad-demm.

Iskemija mijokardjali u infart mijokardjali
Il-parti l-kbira tal-pazjenti li rrappurtaw kellhom inqas minn 40 sena u ma kellhom ebda fatturi ta' riskju għal mard iskemiku tal-qalb. Ġie nnotat li f'xi pazjenti, il-pressjoni tad-demm u/jew ir-rata tal-qalb ma kinitx normali għal xi ftit ħin waqt l-infużjoni.

Dissezzjoni tal-arterji ċervikoċefaliċi
Ġew irrapportati każijiet ta' dissezzjonijiet tal-arterji ċervikoċefaliċi, inkluż dissezzjonijiet multipli, kemm wara l-ewwel ftit jiem tal-infużjoni b'LEMTRADA u kemm aktar tard fi żmien l-ewwel xahar wara l-infużjoni.

Emorraġija alveolari pulmonarja
Każijiet irrapportati ta' avvenimenti assoċjati b'mod temporali ma kinux relatati ma' mard kontra GBM (sindromu ta' Goodpasteurs).

Trombożitopenija
It-trombożitopenija rrapportata seħħet fi żmien l-ewwel jiem wara l-infużjoni (mhux bħal ITP). Ħafna drabi tgħaddi waħidha u kienet relattivament ħafifa, għalkemm f'ħafna każijiet is-severità u r-riżoluzzjoni ma kinux magħrufa.

Perikardite
Ġew irrapportati każijiet rari ta' perikardite, effużjoni perikardjali u avvenimenti oħra perikardjali, kemm bħala parti minn reazzjoni akuta għall-infużjoni u kemm li seħħew wara ċertu żmien.

Pulmonite
Ġiet irrapportata pulmonite f'pazjenti li rċevew infużjonijiet ta' LEMTRADA. Il-parti l-kbira tal-każijiet seħħew fl-ewwel xahar wara trattament b'LEMTRADA. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir sabiex jirrapportaw sintomi ta' pulmonite, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, tħarħir, uġigħ fis-sider jew tagħfis u emoptisi.

Istruzzjonijiet għall-infużjoni sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet assoċjati b'mod temporali mal-infużjoni ta' LEMTRADA

- Evalwazzjonijiet qabel l-infużjoni:
    - Ikseb ECG fil-linja bażi u s-sinjali vitali, inkluż miżuri tar-rata tal-qalb u tal-pressjoni tad-demm.
    - Agħmel testijiet ta' laboratorju (għadd komplut tad-demm b'differenzjal, transaminaži fis-serum , kreatinina fis-serum, test tal-funzjoni tat-tirojde u analiżi tal-awrina flimkien mal-mikroskopija).
- Waqt l-infużjoni:
    - Agħmel monitoraġġ kontinwu/frekwenti (għallinqas kull siegħa) tar-rata tal-qalb, pressjoni tad-demm u l-istat kliniku in ġenerali tal-pazjenti
        - Waqqaf l-infużjoni
            - F'każ ta' avveniment avvers sever
            - Jekk il-pazjent juri sintomi kliniċi li jissuġġerixxu l-iżvilupp ta' avveniment avvers serju assoċjat mal-infużjoni (iskemija mijokardjali, puplesija emorraġika, dissezzjoni arterjali ċerviko-ċefalika jew emorraġija alveolari pulmonarja)
- Wara l-infużjoni:
    - Huwa rrakkomandat li għall-inqas għal sagħtejn wara l-infużjoni b'LEMTRADA wieħed joqgħod attent għal xi reazzjonijiet mill-infużjoni. Pazjenti b'sintomi kliniċi li jissuġġerixxu l-iżvilupp ta' avveniment avvers serju assoċjat b'mod temporali mal-infużjoni (iskemija mijokardjali, puplesija emorraġika, dissezzjoni arterjali ċerviko-ċefalika jew emorraġija alveolari pulmonarja) għandhom jiġu mħarsa mill-viċin sakemm is-sintomi jirriżolvew kompletament . Iż-żmien ta' osservazzjoni għandu jiġi estiż (iż-żmien l-isptar) skont il-bżonn. Il-pazjenti għandhom jiġu edukati dwar il-possibbiltà li r-

reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni jseħħu wara li jkun għadda ċertu żmien u mgħarrfa li għandhom jirrapportaw is-sintomi u jfittxu għajnuna medika xierqa.

- Wieħed għandu jikseb l-għadd tal-plejtlits immedjatament wara l-infużjoni f'JUM 3 u 5 tal-ewwel kors tal-infużjoni kif ukoll immedjatament wara JUM 3 ta' kull kors sussegwentement. Trombożitopenija klinikament sinifikanti għandha tiġi segwita sakemm tirriżolva ruħha. Wieħed jista' jikkunsidra jirreferi għand ematoloġista għall-immaniġġar.

Infezzjonijiet

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

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

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

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

F'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA, ġiet rrappurtata infezzjoni bil-virus Epstein-Barr (EBV) inkluż reattivazzjoni u każijiet severi u xi kultant fatali ta' epatite kawża ta' EBV.

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

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

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

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

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

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

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

<u>Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (p*rogressive multifocal leukoencephalopathy-PML)*</u>

F'pazjenti b'MS, ġew irrapportati każijiet rari ta' PML (inklużi dawk fatali) wara t-trattament b'alemtuzumab. Pazjenti ttrattati b'alemtuzumab iridu jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjal li jista' jindika PML. Fatturi ta' riskju ta' importanza speċjali jinkludu trattament preċedenti immunosuppressiv, b'mod partikulari trattamenti oħra għall-MS b'riskju magħruf li jikkawżaw PML.

Sejbiet fl-MRI jistgħu jidhru qabel is-sinjali u s-sintomi kliniċi. Qabel ma jinbeda u jerġa' jingħata mill-ġdid it-trattament b'alemtuzumab, għandu jsir sken tal-MRI u evalwat għal sinjali li huma konsistenti ma' PML. Skont il-bżonn għandu jsir aktar evalwazzjoni inkluż l-ittestjar tal-fluwidu ċerebrospinali (*CSF-cerebrospinal fluid*) għal JC Viral DNA u jiġu ripetuti l-valutazzjonijiet newroloġiċi. L-ispeċjalista għandu joqgħod speċjalment attent għas-sintomi li jistgħu jkunu suġġestivi ta' PML li l-pazjent jista' ma jindunax bihom (eż. sintomi kognitivi, newroloġiċi jew psikjatriċi). Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw parir biex jinformaw lil qrabathom jew dawk li jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li jistgħu jindunaw b'sintomi li l-pazjent ma jkunx konxju dwarhom. PML għandu jiġi kkunsidrat bħala dijanjosi differenti f'kwalunkwe pazjent b'MS li qed jieħu alemtuzumab u qed juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet ġodda fil-moħħ fl-MRI.

Jekk saret dijanjosi ta' PML, it-trattament b'alemtuzumab m'għandux jinbeda jew jerġa' jinbeda.

<u>Koleċistite akalkuluża akuta</u>

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

Tumuri malinni

Bħal fil-każ ta' terapiji immunomodulatorji oħrajn, għandu jkun hemm kawtela meta tinbeda t-terapija b'LEMTRADA f'pazjenti b'tumur malinn li kien jeżisti minn qabel u/jew li jkollhom tumur dak il-ħin. Bħalissa mhux magħruf jekk LEMTRADA jikkawżax riskju ogħla li jiżviluppaw tumuri malinni tat-tirojde, billi l-awtoimmunità tat-tirojde hi nfisha tista' tkun fattur ta' riskju għal tumuri malinni tat-tirojde.

Kontraċezzjoni

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

Tilqim

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

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

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

Testijiet tal-laboratorju rakkomandati għal monitoraġġ ta' pazjenti

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

- Għadd sħiħ tad-demm bid-differenzjal, livelli ta' transaminaži fis-serum u kreatinina fis-serum (qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar minn hemm 'il quddiem)
- Analiżi tal-awrina flimkien mal-mikroskopija (qabel il-bidu tal-kura u f'intervalli ta' kull xahar)

- Test tal-funzjoni tat-tirojde, bħal-livell tal-ormon li jistimula t-tirojde (qabel il-bidu tal-kura, u f'intervalli ta' kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem)

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

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati qabel ir-reġistrazzjoni ta' LEMTRADA waqt l-użu ta' alemtuzumab għall-kura ta' lewkimja limfoċitika kronika ta' ċelluli B (B-CLL), kif ukoll għall-kura ta' disturbi oħrajn, ġeneralment b'doži ogħla u aktar frekwenti (eż. 30 mg) minn dak irrakkomandat fil-kura ta' MS. Minħabba li dawn ir-reazzjonijiet jiġu rrappurtati b'mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhux dejjem ikun possibbli li ssir stima b'mod affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tistabbilixxi jekk dawn kinux kawża ta' esponiment għal alemtuzumab.

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

Reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni
IARs serji u xi kultat fatali li jinkludu bronkospażmu, ipoksja, sinkope, infiltrati pulmonari, sindrome ta' għeja respiratorja akuta, waqfien respiratorju, infart mijokardijaku, arritmiji, insuffiċjenza kardijaka akuta, u waqfien kardijaku ġew osservati f'pazjenti li ma kellhomx MS ikkurati b'alemtuzumab f'doži ogħla u iktar frekwenti minn dawk użati f'MS. Anafilassi severa u reazzjonijiet oħrajn ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu xokk anafilattiku u anġjoedema ġew irrappurtati wkoll.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet
Infezzjonijiet virali, batteriċi, protożoani, u fungali serji u xi kultant fatali, li jinkludu dawk li seħħew minħabba l-attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjonijiet moħbija, ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx MS ikkurati b'alemtuzumab f'doži ogħla u iktar frekwenti minn dawk użati f'MS.

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika
Reazzjonijiet severi ta' ħruġ ta' demm ġew irrappurtati f'pazjenti li ma kellhomx MS.

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

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

LEMTRADA fih is-sodju u l-potassju

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' potassju (39 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'ħielsa mill-potassju'.
Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodju (23 mg) għal kull infużjoni, jiġifieri tista' tgħid li hija 'ħielsa mis-sodju'.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

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

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

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

Treddigħ

Alemtuzumab ġie osservat fil-ħalib u fil-frieħ ta' ġrieden nisa li kienu qed ireddgħu.

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

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

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

LEMTRADA għandu effett minimu fuq il-kapaċità li ssuq jew tħaddem magni. Ħafna mill-pazjenti kellhom IARs li jseħħu matul jew fi żmien 24 siegħa wara l-kura b'LEMTRADA. Xi wħud mill-IARs (eż. sturdament) jistgħu jkollhom impatt temporanju fuq il-ħila tal-pazjent biex isuq jew iħaddem magni u għandu jkun hemm kawtela sakemm dawn ifiequ.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà fi studji kliniċi

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

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, infezzjoni bil-virus tal-herpes[1]	Infezzjonijiet b'herpes zoster[2], infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju, gastroenterite, kandidjasi orali, kandidjasi vulvovaġinali, influwenza, infezzjoni fil-widnejn, pulmonite, infezzjoni fil-vaġina, infezzjoni fis-snien	Onikomikosi, ġinġivite, infezzjoni fil-ġilda bil-fungu, tonsillite, sinożite akuta, ċellulite, tuberkuloži, infezzjoni b'cytomegalovirus		Listerjoži/meninġite b'listeria, Infezzjoni bil-virus Epstein-Barr (EBV) (inkluż ir-reattivazzjoni)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluži ċesti u polipi)		Papilloma fil-ġilda			
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Limfopenija, lewkopenija, inkluż newtropenja	Limfadenopatija, purpura trombożitopenika immuni, trombożitopenja, anemija, tnaqqis fl-ematokrit, lewkożitoži	Panċitopenja, anemija emolitika, emofilja A akwiżita	Limfoistjożitoži emofagożitika (HLH), purpura trombożitopenika, trombotika (TTP)	
Disturbi fis-sistema immuni		Sindrome tal-ħruġ ta' cytokine*, sensittività eċċessiva inkluża l-anafilassi	Sarcoidosis		

Disturbi fis-sistema endokrinarja	Marda ta' Basedow, ipertirojdiżmu, ipotirojdiżmu	Tirojdite awtoimmuni inkluż tirojdite subakuta, għanqra, riżultat pożittiv għal antikorpi kontra t-tirojde			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqad*, ansjetà, depressjoni			
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigħ ta' ras*	Rikaduta ta' MS, sturdament*, ipoestesija, parestesija, rogħda, indeboliment fis-sens tat-togħma*, emigranja*	Disturb tas-sensi, iperestesija, uġigħ ta' ras ikkawżata mit-tensjoni, enċefalite awtoimmuni		Puplesija emorraġika**, Dissezzjoni ċervikoċefalik a arterjali**
Disturbi fl-għajnejn		Konġuntivite, oftalmopatija endokrinarja, vista mċajpra	Diplopja		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Mejt	Uġigħ fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb	Takikardija*	Bradikardija*, palpitazzjonijiet*	Fibrillazzjoni atrijali*		Iskemija mijokardjali**, infart mijokardjali**,
Disturbi vaskulari	Fwawar*	Pressjoni baxxa*, pressjoni għolja*			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Qtugħ ta' nifs*, sogħla, epistassi, sulluzzu, uġigħ orofaringeali, ażma	Tagħfis fil-gerżuma*, irritazzjoni fil-gerżuma, pulmonite		Emorraġija pulmonarja alveolari**

Disturbi gastro-intestinali	Dardir*	Uġigħ addominali, rimettar, dijarea, dispepsja*, stomatite	Stitikezza, marda tar-rifluss gastroesofagali, ħruġ ta' demm mill-ħanek, ħalq xott, disfaġija, disturb gastrointestinali, ematokeżja		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fl-alanine aminotransferase	Koleċistite inkluża koleċistite akalkuloża u koleċistite akalkuloża akuta		Epatite awtoimmuni, Epatite (assoċjata ma' infezzjoni minn EBV)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Urtikarja*, raxx*, ħakk*, raxx ġeneralizzat*	Eritema*, ekkimożi, alopeċja, iperidrosi, akne, ferita fil-ġilda, dermatite	Infafet, għaraq matul il-lejl, nefħa fil-wiċċ, ekżema, vitiligo, alopecia areata		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalġja, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-estremitajiet, spażmi tal-muskoli, uġigħ fl-għonq, uġigħ muskoluskeletriku	Ebusija muskoluskeletrika, skumdità fid-dirgħajn u r-riġlejn		Marda ta' Still f'Età Adulta (AOSD)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Proteinurija, ematurija	Nefrolitjasi, ketonurja, nefropatiji inkluż il-marda anti-GBM		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Mestrwazzjoni esaġerata, mestrwazzjoni irregolari	Displasija taċ-ċerviċi, amenorrea		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni*, għeja kbira*, tkexkix ta' bard*	Skumdità fis-sider*, uġigħ*, edima periferali, astenja, mard bħal tal-influwenza, telqa mingħajr			

		sinjal ta' mard, uġigħ fis-sit tal-infużjoni			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-kreatinina fid-demm,	Tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli tad-demm ħomor, riżultat pożittiv għat-test tal-batterji, żieda fil-glukożju fid-demm, żieda fil-medja tal-volum taċ-ċellula		
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Kontużjoni, reazzjoni marbuta mal-infużjoni			

[1] Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes jinkludu PTs: herpes orali, Herpes simplex, herpes ġenitali, infezzjoni bil-virus tal-herpes, herpes simplex ġenitali, Herpes fil-ġilda, herpes simplex oftalmoloġika, seroloġija pożittiva għal Herpes simplex.
[2] Infezzjonijiet b'Herpes zoster jinkludu PTs: Herpes zoster, Herpes zoster kutanja mifruxa, herpes zoster oftalmoloġika, Herpes oftalmoloġika, infezzjoni newroloġika b'Herpes zoster, meninġite b'Herpes zoster.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

It-termini mmarkati b'asterisk (*) f'Tabella 1 jinkludu reazzjonijiet avversi rrappurtati bħala Reazzjonijiet Assoċjati mal-Infużjoni.

It-termini mmarkati b'żewġ asteriski (**) f'Tabella 1 jinkludu reazzjonijiet avversi osservati f'kuntest wara li l-prodott tqiegħed fis-suq li fil-parti l-kbira tal-każijiet seħħew fi żmien ġurnata sa 3 ijiem mill-infużjoni b'LEMTRADA, wara kwalunkwe waħda mid-doži waqt il-kors ta' trattament.

Newtropenja
Każijiet ta' newtropenja severa (inkluż dik fatali) ġew irrapportati fi żmien xahrejn mill-infużjoni b'LEMTRADA.

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

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

F'pazjenti li komplew minn studji kliniċi kkontrollati u li ma rċivew l-ebda LEMTRADA addizzjonali wara l-ewwel 2 korsijiet inizjali ta' trattament, ir-rata (avvenimenti għal kull sena ta' esponiment ta' pazjent) tal-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienet kumparabbli jew imnaqqsa fis-snin 3-6 meta mqabbla

mas-snin 1 u 2. Ir-rati ta' reazzjonijiet avversi tat-tirojde kienet l-ogħla fis-sena 3 u naqset minn hemm 'il quddiem.

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

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

It-tnaqqis fil-livell ta' ċelluli B u T li jiċċirkolaw ġej minn LEMTRADA u l-formazzjoni sussegwenti

mill-ġdid, jistgħu jnaqqsu l-potenzjal għal rikaduta, li finalment jittardja l-progressjoni tal-marda.

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

* Definit bħala pazjenti li kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul il-kura b'beta interferon jew glatiramer acetate wara li kienu ilhom fuq terapija bil-prodott mediċinali għal mill-inqas 6 xhur.

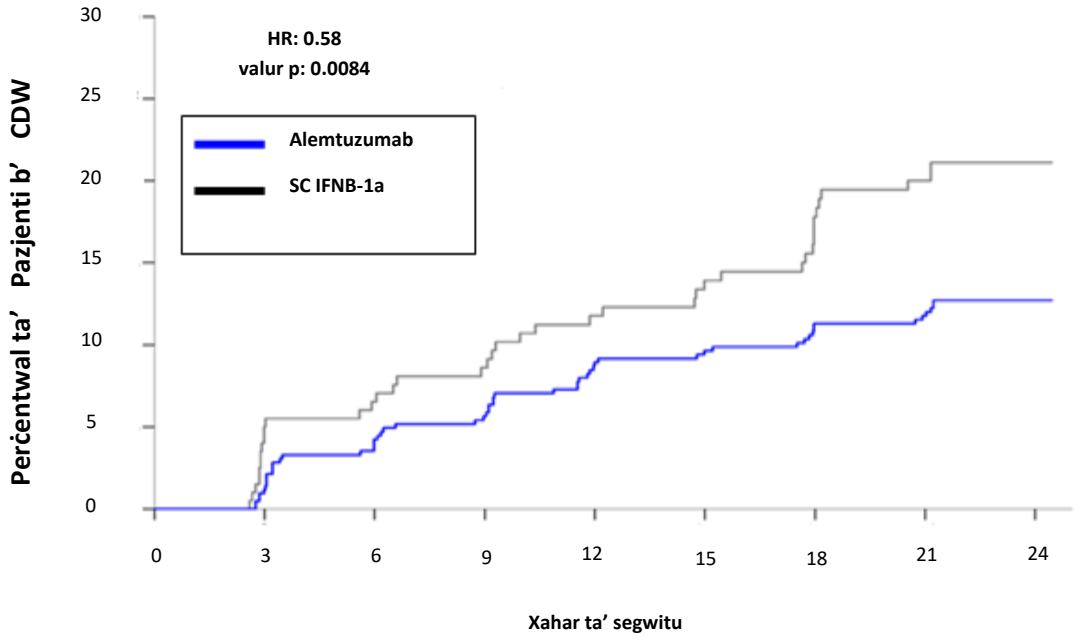
‡ L-iskop finali primarju ntlaħaq fit-3 sena. Segwitu addizzjonali pprovda dejta sa medjan ta' 4.8 sena (massimu 6.7).

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

Tabella 3: Punti Aħħarin Ewlenin Kliniċi u tal-MRI minn Studji 1 u 2				
	Studju 1		**Studju 2**	
Isem tal-istudju	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Punti aħħarin kliniċi	**LEMTRADA 12-il mg (N=376)**	**SC IFNB-1a (N=187)**	**LEMTRADA 12-il mg (N=426)**	**SC IFNB-1a (N=202)**
Rata ta' Rikaduta[1] Rata ta' Rikaduta Annwalizzata (ARR) (95% CI)	0.18 (0.13, 0.23)	0.39 (0.29, 0.53)	0.26 (0.21, 0.33)	0.52 (0.41, 0.66)
Proporzjon ta' rata (95% CI) Tnaqqis tar-riskju	0.45 (0.32, 0.63) 54.9 (p<0.0001)		0.51 (0.39, 0.65) 49.4 (p<0.0001)	
Diżabilità[1] (Konferma li d-Diżabilità Qed Tmur għall-Agħar [CDW, *Confirmed Disability Worsening*] [2] Pazjenti b'CDW ta' 6 xhur (95% CI)	8.0% (5.7, 11.2)	11.1% (7.3, 16.7)	12.7% (9.9, 16.3)	21.1% (15.9, 27.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.70 (0.40, 1.23) (p=0.22)		0.58 (0.38, 0.87) (p=0.0084)	
Pazjenti li ma kellhom l-ebda rikaduta f'Sena 2 (95% CI)	77.6% (72.9, 81.6) (p<0.0001)	58.7% (51.1, 65.5)	65.4% (60.6, 69.7) (p<0.0001)	46.7% (39.5, 53.5)
Bidla mil-Linja Bażi f'EDSS f'Sena 2[3] (95% CI)	-0.14 (-0.25, -0.02) (p=0.42)	-0.14 (-0.29, 0.01)	-0.17 (-0.29, -0.05) (p<0.0001)	0.24 (0.07, 0.41)
Punti aħħarin tal-MRI (0-sentejn)				
Medjan ta' % tal-bidla fil-volum tal-leżjonijiet MRI-T2[3]	-9.3 (-19.6, -0.2) (p=0.31)	-6.5 (-20.7, 2.5)	-1.3 (p=0.14)	-1.2
Pazjenti b'leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru sa Sena 2	48.5% (p=0.035)	57.6%	46.2% (p<0.0001)	67.9%
Pazjenti b'leżjonijiet li jidhru aktar b'Gadolinium sa Sena 2	15.4% (p=0.001)	27.0%	18.5% (p<0.0001)	34.2%
Pazjenti b'leżjonijiet ipointensi T1 ġodda sa Sena 2 (%)	24.0% (p=0.055)	31.4%	19.9% (p<0.0001)	38.0%
Medjan ta' % tal-bidla fil-Porzjon Parenkimali tal-Moħħ	-0.867 (p<0.0001)	-1.488	-0.615 (p=0.012)	-0.810

1 Punti aħħarin koprimarji: ARR u CDW. L-istudju ġie ddikjarat li rnexxa jekk mill-inqas wieħed miż-żewġ punti aħħarin koprimarji ntlaħaq.
2 CDW ġie definit bħala żieda ta' mill-inqas punt wieħed fuq l-iskala tal-istat ta' diżabilità mkabbra (EDSS) minn punteġġ EDSS fil-linja bażi ta' ≥ 1.0 (żieda ta' 1.5 punti għal pazjenti b'EDSS fil-linja bażi ta' 0) li kienet sostnuta għal 6 xhur.
3 Stmata permezz tal-użu ta' mudell imħallat għal kejl ripetut.

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



Severità tar-rikaduta
F'allinjament mal-effett fuq ir-rata ta' rikaduta, analiżijiet ta' appoġġ minn Studju 1 (CAMMS323) urew li LEMTRADA 12-il mg/jum wassal għal numru sinifikanti inqas ta' pazjenti kkurati b'LEMTRADA li kellhom rikaduti severi (tnaqqis ta' 61%, p=0.0056) u numru sinifikanti inqas ta' rikaduti li wasslu għal kura bi sterojdi (tnaqqis ta' 58%, p<0.0001) meta mqabbel ma' IFNB-1a.
Analiżijiet ta' appoġġ minn Studju 2 (CAMMS32400507) urew li LEMTRADA 12-il mg/jum wassal għal numru sinifikanti inqas ta' pazjenti kkurati b'LEMTRADA li kellhom rikaduti severi (tnaqqis ta' 48%, p=0.0121), u numru sinifikanti inqas ta' rikaduti li wasslu għal kura bi sterojdi (tnaqqis ta' 56%, p<0.0001) jew għal rikoveri l-isptar (tnaqqis ta' 55%, p=0.0045) meta mqabbel ma' IFNB-1a

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

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

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

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'RRMS b'2 jew iżjed rikaduti fis-sena preċedenti u b'mill-inqas leżjoni T1 waħda fil-linja bażi li tidher bil-Gadolimium, ir-rata ta' rikaduta f'sena kienet ta' 0.26 (95% CI: 0.20, 0.34) fil-grupp ittrattat b'Lemtrada (n = 205) u 0.51 (95% CI: 0.40, 0.64) fil-grupp ittrattat b'IFNB-1a (n = 102) (p<0.0001). Din l-analiżi tinkludi dejta mill-istudji ta' Fażi 3 biss (CAMMS324 u CAMMS323) minħabba d-differenzi fit-teħid tal-algoritmi tal-MRI bejn l-istudji ta' Fażi 2 u Fażi 3. Dawn ir-riżultati nkisbu minn analiżi *post hoc* u għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

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

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

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

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

Fost il-pazjenti li rċivew kors wieħed jew żewġ korsijiet addizjonali ta' trattament b'LEMTRADA, deher titjib fir-rata ta' rikaduta, l-attività tal-MRI u l-punteġġi medji ta' diżabilità wara l-ewwel jew it-tieni

trattamnet mill-ġdid b’ LEMTRADA (Korsijiet 3 u 4) meta mqabbla mar-riżultati tas-sena preċedenti. Għal dawn il-pazjenti, l-ARR naqas minn 0.79 fis-sena ta’ qabel Kors 3 sa 0.18 sena wara, u l-medja tal-punteġġ ta’ EDSS minn 2.89 sa 2.69. Il-perċentwal ta’ pazjenti b’leżjonijiet T2 ġodda jew li qed jikbru naqas minn 50.8% fis-sena ta’ qabel Kors 3 sa 35.9% sena wara, u leżjonijiet li jidhru aħjar b’gadolinium minn 32.2% sa 11.9%. Titjib simili f’ARR, fil-punteġġ medju ta’ EDSS, u fil-leżjonijiet T2 u dawk li jidhru aħjar b’gadolinium dehru wara Kors 4 meta mqabbla mas-sena ta’ qabel. Dan it-titjib sussegwentement inżamm, iżda ma jista’ jsiu l-ebda konklużjonijiet konkreti dwar effikaċja fit-tul (eż. 3 u 4 snin wara korsijiet ta’ trattament addizjonali) minħabba li ħafan pazjenti temmew l-istudju qabel ma laħqu dawn il-punti ta’ żmien.

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

Immunoġeniċità
Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunoġeniċità. Id-dejta tirrifletti l-perċentwal ta' pazjenti li r-riżultati tat-testijiet tagħhom kienu kkunsidrati li huma pożittivi għall-antikorpi għal alemtuzumab bl-użu ta' assaġġ immunosorbenti marbut mal-enzimi (ELISA) u kkonfermati minn assaġġ ta' twaħħil kompetittiv. Kampjuni pożittivi ġew evalwati b'mod addizzjonali għal evidenza ta' inibizzjoni *in vitro* bl-użu ta' assaġġ ta' ċitometrija tal-fluss. Pazjenti fi provi kliniċi f'MS itteħdulhom kampjuni tas-serum fix-xhur 1, 3, u 12 wara kull kors ta' kura biex jiġu stabbiliti antikorpi kontra alemtuzumab. Madwar 85% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu LEMTRADA, kellhom riżultat pożittiv għat-test ta' antikorpi kontra alemtuzumab matul l-istudju, b’≥90% ta' dawn il-pazjenti b’riżultat pożittiv ukoll għal antikorpi li jinibixxu t-twaħħil ta' alemtuzumab *in vitro*. Pazjenti li żviluppaw antikorpi kontra alemtuzumab għamlu dan sa 15-il xahar wara l-esponiment inizjali. Matul 2 korsijiet ta’ trattament, ma kien hemm l-ebda assoċjazzjoni tal-preżenza ta' antikorpi kontra alemtuzumab jew ta' antikorpi inibitorji kontra alemtuzumab ma' tnaqqis fl-effikaċja, bidla fil-farmakodinamika, jew l-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi, li jinkludu reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni. Titer għoli ta’ antikorpi kontra alemtuzumab osservati f’xi pazjenti kienu assoċjati ma tnaqqis mhux komplut tal-kwantità tal-lewkoċiti wara t-tielet u r-raba’ kors ta’ trattament, iżda ma kien hemm l-ebda impatt ċar tal-antikorpi kontra alemtuzumab fuq l-effikaċja klinika jew il-profil ta’ sigurtà ta’ LEMTRADA.
L-inċidenza ta' antikorpi hi dipendenti ħafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Flimkien ma' dan, l-inċidenza osservata tal-pożittività tal-antikorpi (li jinkludu antikorp inibitorju) f'assaġġ tista' tkun influwenzata minn diversi fatturi li jinkludu l-metodoloġija tal-assaġġ, l-immaniġġjar tal-kampjuni, il-ħin meta jittieħed il-kampjun, mediċini li jittieħdu fl-istess ħin, u mard diġà eżistenti. Għal dawn ir-raġunijiet, il-paragun tal-inċidenza ta' antikorpi għal LEMTRADA mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħrajn jista' jqarraq b'dak li jkun.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

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

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

Karċinoġenesi u mutaġenesi
Ma sarux studji biex jevalwaw il-potenzjal karċinoġeniku jew mutaġeniku ta' alemtuzumab.

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

Fi ġrieden nisa li ngħataw doži ta' alemtuzumab sa 10 mg/kg/jum mogħtija minn ġol-vini (AUC ta' 4.7 darbiet tal-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' kuljum) għal 5 ijiem konsekuttivi qabel il-koabitazzjoni ma' ġrieden irġiel li jinstabu fin-natura, il-medja tan-numru ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni għal kull ġurdien tnaqqsu b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' ġrieden ikkurati bi plaċebo. Tnaqqis fiż-żieda tal-piż matul it-tqala meta mqabbel mal-kontrolli fuq plaċebo ġie osservat fi ġrieden tqal li ngħataw doża ta' 10 mg/kg/jum.

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

It-trasferiment mill-plaċenta u attività farmakoloġika potenzjali ta' alemtuzumab ġew osservati fil-ġrieden matul it-tqala u wara l-ħlas. Fi studji fuq il-ġrieden, alterazzjonijiet fl-għadd ta' limfoċiti ġew osservati fil-frieħ esposti għal alemtuzumab waqt it-tqala f'doži ta' 3 mg/kg/jum għal 5 ijiem konsekuttivi (AUC 0.6 darbiet tal-esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata ta' 12-il mg/jum). L-iżvilupp konoxxittiv,

fiżiku, u sesswali ta' frieħ esposti għal alemtuzumab waqt it-treddigħ ma ġiex affettwati b'doži sa 10 mg/kg/jum ta' alemtuzumab.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Konċentrat

4 snin

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Konċentrat.
Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

Daqs tal-pakkett: kartuna b'kunjett 1.

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

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

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

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

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/869/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 settembru 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 2 Lulju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

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

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċjuu r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Programm edukattiv

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jiftiehem mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar programm edukattiv għal HCPs u għall-pazjenti

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

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

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

1. It-trattament b'LEMTRADA għandu jibeda u jiġi segwit biss minn newroloġista li għandu esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'skleroži multipla fi sptar b'aċċess immedjat għall-kura intensiva.

2. Deskrizzjoni tar-riskji assoċjati mal-użu ta' LEMTRADA, jiġifieri:

    - Purpura Trombożitopenika Immuni (ITP)
    - Nefropatiji li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM)
    - Disturbi tat-tirojde
    - Infezzjonijiet serji
    - Mard ieħor awtoimmuni sekondarju jew tas-sistema immuni, inkluż HLH, AIH, emofilja A akwiżita, marda ta' Still li sseħħ f'Età Adulta (AOSD- *Adult Onset Still's disease*), u enċefalite awtoimmuni (AIE- *autoimmune encephalitis*).
    - Reazzjonijiet serji assoċjati b'mod temporali mal-infużjoni ta' LEMTRADA, inkluż iskemija mijokardjali, puplesija emorraġika, dissezzjoni arterjali ċerviko-ċefalika u emorraġija alveolari pulmonarja, trombożitopenija
    - Purpura Trombożitopenika Trombotika
    - Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva

3. Rakkomandazzjonijiet dwar kif jittaffew dawn ir-riskji permezz ta' pariri, monitoraġġ u mmaniġġjar xieraq tal-pazjent.
4. Sezzjoni dwar' "Mistoqsijiet li jsiru ta' spiss"

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

1. Listi ta' testijiet li jridu jsiru għall-iskrinjar inizjali tal-pazjent
2. Kors ta' tilqim li jrid jitlesta 6 ġimgħat qabel il-kura
3. Iċċekkjar dwar premedikazzjoni, saħħa ġenerali, u tqala u kontraċezzjoni qabel il-kura
4. Istruzzjonijiet dwar l-infużjoni (qabel,waqt u wara) biex tnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet serji assoċjati b'mod temporali mal-infużjoni b'Lemtrada.
5. Attivitajiet ta' monitoraġġ matul il-kura u għal 4 snin wara l-aħħar kura
6. Referenza speċifika għall-fatt li l-pazjent ikun ġie infurmat u jifhem ir-riskji ta' disturbi serji awtoimmuni, infezzjonijiet u tumuri malinni, u l-miżuri biex dawn jiġu mminimizzati

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

1. Deskrizzjoni tar-riskji assoċjati mal-użu ta' LEMTRADA, jiġifieri:
   - Purpura Trombożitopenika Immuni (ITP)
   - Nefropatiji, li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM)
   - Disturbi tat-tirojde
   - Infezzjonijiet serji

   Mard ieħor awtoimmuni sekondarju jew tas-sistema immuni, inkluż HLH, AIH, emofilja A akwiżita, marda ta' Still li sseħħ f'Età Adulta (AOSD- *Adult Onset Still's disease*), u enċefalite awtoimmuni (AIE- *autoimmune encephalitis*).

   - Reazzjonijiet serji assoċjati b'mod temporali mal-infużjoni ta' LEMTRADA, inkluż iskemija mijokardjali, puplesija emorraġika, dissezzjoni arterjali ċerviko-ċefalika u emorraġija alveolari pulmonarja, trombożitopenija
   - Purpura Trombożitopenika Trombotika
   - Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva
2. Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' riskji awtoimmuni
3. Deskrizzjoni tal-aħjar kors ta' azzjoni jekk is-sinjali u s-sintomi ta' dawk ir-riskji jippreżentaw ruħhom (eż. Kif tikkuntattja lit-tobba tiegħek)
4. Rakkomandazzjonijiet għall-ippjanar tal-iskeda ta' monitoraġġ

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

1. Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jkunu qed jikkuraw lill-pazjent fi kwalunkwe ħin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent ikun ġie kkurat b'LEMTRADA
2. Il-kura b'LEMTRADA tista' żżid ir-riskju ta':

- Reazzjonijiet li jinvolvu l-immunità bħal disturbi fit-tirojde, Purpura Trombočitopenika Immuni (ITP), nefropatiji, li jinkludu l-marda anti-Glomerular Basement Membrane (anti-GBM), epatite awtoimmuni (AIH). emofilja A akwiżita u HLH, TTP, PML
- Infezzjonijiet serji
- Reazzjonijiet serji assoċjati b'mod temporali mal-infużjoni ta' LEMTRADA, inkluż iskemija mijokardjali, puplesija emorraġika, dissezzjoni arterjali ċerviko-ċefalika u emorraġija alveolari pulmonarja, trombočitopenija

3. Dettalji ta' kif jista' jiġi kkuntattjat dak li joħroġ ir-riċetta għal LEMTRADA

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	**Data mistennija**
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (Post-Authorisation Safety Study - PASS): Sabiex tiġi investigata l-inċidenza ta' mortalità f'pazjenti ttrattati b'Lemtrada meta mqabbel ma' popolazzjoni rilevanti ta' pazjenti, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni li tqabbel Lemtrada ma' kontroll adegwat.	Q3 2024
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS): sabiex tiġi evalwata l-konformità mal-indikazzjoni terapewtika u l-effettività tal-miżuri biex jitnaqqsu kemm jista' jkun ir-riskji ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari u ċerebrovaskulari f'assoċjazzjoni temporali ta' viċin mal-infużjoni b'Lemtrada u r-reazzjoni avversi li jinvolvu l-immunità, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju dwar l-utilizzazzjoni tal-mediċina.	Q3 2024

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA/PAKKETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

LEMTRADA 12 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
alemtuzumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
kunjett 1
12 mg/1.2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża-jew iċċaqilqu bis-saħħa.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORISIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/869/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA/KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

LEMTRADA 12 mg konċentrat sterili
alemtuzumab
IV

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1.2 ml

6. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

LEMTRADA 12 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
alemtuzumab

▼Din il-mediċina hija suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu LEMTRADA u għalxiex jintuża

LEMTRADA fih is-sustanza attiva alemtuzumab, li tintuża biex tikkura forma ta' skleroži multipla (MS) fl-adulti, li tissejjaħ sklerosi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS- *relapsing remitting multiple sclerosis*). LEMTRADA ma jikkurax l-MS iżda jista jnaqqas in-numru ta' rikaduti tal-MS. Jista' jgħin ukoll biex inaqqas jew ireġġa' lura xi wħud mis-sinjali u s-sintomi ta' MS. Fi studji kliniċi, pazjenti kkurati b'LEMTRADA kellhom inqas rikaduti u kellhom inqas probabbiltà li d-diżabilità tagħhom tmur għall-agħar meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'injezzjoni ta' beta-interferon mogħtija bosta drabi kull ġimgħa.
LEMTRADA jintuża jekk l-MS tiegħek hija attiva ħafna minkejja li inti gejt ittrattat/a b'mill-inqas mediċina oħra waħda għall-MS jew jekk l-MS tiegħek qiegħda tevolvi malajr.

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

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

Kif jaħdem LEMTRADA
LEMTRADA jaġġusta s-sistema immuni tiegħek biex tillimita l-attakki tagħha fuq is-sistema nervuża tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LEMTRADA

Tużax LEMTRADA
- jekk inti allerġiku għal alemtuzumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk inti infettat bil-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV)
- jekk inti qed/a tbati minn infezzjoni serja
- jekk għandek kwalunkwe minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin:
    - mard awtoimmuni ieħor minbarra skleroži multipla
    - pressjoni għolja tad-demm li mhijiex ikkontrollata
    - passat mediku ta' tiċrit fl-arterji u l-vini li jagħtu d-demm lil moħħ
    - passat mediku ta' puplesija
    - passat mediku ta' attakk ta' qalb jew uġigħ fis-sider
    - passat mediku ta' disturbi ta' fsada

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

- **Kundizzjonijiet awtoimmuni**

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

Il-kundizzjonijiet awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna snin wara l-kura b'LEMTRADA. Għalhekk, testijiet regolari tad-demm u tal-awrina huma meħtieġa sa 4 snin wara l-aħħar infużjoni tiegħek. L-ittestjar hu meħtieġ anki jekk tkun qed tħossok tajjeb u s-sintomi tal-MS ikunu kkontrollati. Hemm ċerti sinjali u sintomi li għandek toqgħod attent għalihom inti stess. Barra minn hekk, dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jseħħu anki wara izjed minn 4 snin, għalhekk trid tkompli toqgħod attent għas-sinjali u s-sintomi anki wara li ma jkollokx bżonn tagħmel iżjed it-testijiet tad-demm u tal-awrina ta' kull xahar. Dettalji dwar is-sinjali u s-sintomi, l-ittestjar, u l-azzjonijiet li jkollok bżonn tieħu huma deskritti f'sezzjoni 4 – *kundizzjonijiet awtoimmuni*.

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

- Emofilja A akwiżita

B’mod mhux komuni, il-pazjenti żviluppaw **disturb ta' ħruġ ta' demm** ikkawżat minn antikorpi li jaġixxu kontra fattur VIII (proteina meħtieġa biex id-demm jgħaqqad b’mod normali), imsejjaħ emofilja A akkwiżita. Din il-kondizzjoni trid tiġi ddijanjostikata u ttrattata b’mod immedjat. Is-sintomi ta’ emofilja A akkwiżita huma deskritti f’sezzjoni 4.

- **Purpura Trombočitopenika Immuni (ITP)**

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

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

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

- **Disturbi tat-tirojde**

B'mod komuni ħafna, il-pazjenti kellhom disturb awtoimmuni tal-**glandola tat-tirojde** li jaffettwa l-kapaċità tagħha li tagħmel jew tikkontrolla ormoni li huma importanti għall-metaboliżmu tiegħek.
LEMTRADA jista' jikkawża tipi differenti ta' disturbi tat-tirojde, li jinkludu:

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

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

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

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

- **Infjammazzjoni tal-fwied**

Xi pazjenti żviluppaw infjammazzjoni tal-fwied wara li rċevew LEMTRADA. Infjammazzjoni tal-fwied tista’ tiġi ddijanjostikata mit-testijiet tad-demm li se tkun qieghed/qieghda tagħmel b’mod regolari wara t-trattament b’LEMTRADA. Jekk tiżviluppa wieħed jew iżjed minn dawn is-sintomi li ġejjin irrapporta dan lit-tabib tiegħek: dardir, rimettar, uġigħ addominali, għeja, nuqqas ta’aptit, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, awrina skura jew joħroġlok id-demm jew titbenġil aktar faċilment min-normal.

- **Purpura trombočitopenika trombotika (TTP)**

B’Lemtrada jista’ jseħħ disturb fil-koagulazzjoni tad-demm li tissejjaħ Purpura Trombočitopenika Trombotika (TTP). Jifformaw koaguli tad-demm fis-sistema ċirkolatorja u

dan jista' jseħħ f'kwalunkwe parti tal-ġisem. Ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin: tbenġil fil-ġilda jew fil-ħalq li jistgħu jidhru bħal tikek ħomor żgħar, bi jew mingħajr għeja kbira li m'għandhiex spjegazzjoni, deni, konfużjoni, tibdil fit-taħdit, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra), ammont baxx t'awrina, awrina ta' kulur skur.Huwa rrakkomandat li wieħed ifittex għajnuna medika b'mod urġenti peress li TTP tista' tkun fatali (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

- **Sarcoidosis**

Kien hemm rapporti ta' disturb fis-sistema immuni (sarcoidosis) f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Sintomi jistgħu jinkludu sogħla niexfa persistenti, qtugħ ta' nifs, uġigħ fis-sider, deni, nefħa tal-glandoli limfatiċi, tnaqqis fil-piż, raxxijiet fil-ġilda u vista mċajpra

- **Enċefalite awtoimmuni**

Enċefalite awtoimmuni (disturb fil-moħħ ikkawżat mis-sistema immuni), tista' sseħħ wara li tirċievi LEMTRADA. Din il-kondizzjoni tista' tinkludi sintomi bħal tibdil fil-komportament u/jew psikjatriku, telf tal-memorja ta' affarijiet reċenti jew aċċessjonijiet. Is-sintomi jistgħu jixbhu rikaduta ta' MS. Jekk tiżviluppa wieħed jew aktar minn dawn is-sintomi kkuntattja lit-tabib tiegħek.

- **Kundizzjonijiet awtoimmuni oħrajn**

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

- **Reazzjonijiet għall-infużjoni**

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

- **Reazzjonijiet serji oħra li jseħħu ftit wara l-infużjoni b'LEMTRADA**

Xi pazjenti kellhom reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja wara l-infużjoni b'LEMTRADA, li jinkludu fsada fil-pulmun, attakk tal-qalb, puplesija jew tiċrit fl-istrutturi tubulari li jgħaddu d-demm lill-moħħ. Ir-reazzjonijiet jistgħu jseħħu wara kwalunkwe waħda mid-dożi waqt il-kors ta' trattament. Fil-parti l-kbira tal-każijiet ir-reazzjonijiet seħħew fi żmien ġurnata sa 3 ijiem mill-infużjoni. It-tabib tiegħek se jiċċekkja s-sinjali vitali, inkluż il-pressjoni tad-demm, qabel u waqt l-infużjoni. Fittex għajnuna minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin: diffikultà biex tieħu n-nifs, tisgħol id-demm, uġigħ fis-sider, debbulizza fil-muskoli tal-wiċċ, uġigħ ta' ras severa u għall-għarrieda, debbulizza fuq naħa waħda tal-ġisem, diffikultà fit-taħdit jew uġigħ fl-għonq.

- **Limfoistjoċitożi emofagoċitika**

It-trattament b'LEMTRADA jista' jżid ir-riskju ta' attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelluli bojod tad-demm assoċjati mal-infjammazzjoni (limfoistjoċitożi emofagoċitika) li tista' tkun fatali jekk ma tiġix iddijanjostikata u ttrattata kmieni. Jekk ikollok sintomi multipli bħal deni, glandoli minfuħin, tbenġil jew raxx fil-ġilda, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

- **Marda ta' Still f'Età Adulta (AOSD- *Adult Onset Still's Disease*)**

AOSD hija kondizzjoni rari li għandha l-potenzjal li tikkawża infjammazzjoni f'diversi organi b'ħafna sintomi bħal deni >39°C jew 102.2°F li jdum aktar minn ġimgħa, uġigħ, ebusija bi jew mingħajr nefħa

f’diversi ġogi u/jew xi raxx fil-ġilda. Jekk ikollok taħlita ta’ dawn is-sintomi, ikkuntattja minnufih lil min qed jipprovdilek il-kura tas-saħħa.

- **Infezzjonijiet**

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

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

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

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

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

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

Pazjenti ttrattati b’LEMTRADA kellhom infezzjonijiet ikkawżati minn virus li jissejjaħ Epstein Barr virus (EBV), li jinkludu każijiet b’infjammazzjoni severa u xi kultant fatali tal-fwied. Kellhom minnufih lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta’ infezzjoni bħal deni, glandoli minfuħin jew għeja.

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

Pulmonite (infjammazzjoni tat-tessut tal-pulmun) ġiet irrappurtata f’pazjenti ttrattati b’LEMTRADA. Il-biċċa l-kbira seħħew fi żmien l-ewwel xahar wara trattament b’LEMTRADA. Inti għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek sintomi bħal qtugħ ta’ nifs, sogħla, tħarħir, uġigħ fis-sider jew tagħfis u tisgħol bid-demm, minħabba li dawn jistgħu jkunu kkawżati minn pulmonite.

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

Jekk inti carrier ta' **infezzjoni bl-epatite B jew epatite Ċ** (dawn jaffettwaw il-fwied), kawtela addizzjonali hi meħtieġa qabel ma tirċievi l-kura b'LEMTRADA, għax mhuwiex magħruf jekk il-kura

tistax twassal għall-attivazzjoni tal-infezzjoni bl-epatite li tista' sussegwentament tagħmel ħsara lill-fwied tiegħek.

Kien hemm każijiet ta' infezzjoni rari fil-moħħ li tissejjaħ PML (*progressive multifocal leukoencephalopathy*-lewkoenċefalopatija multifokali progressiva) f'pazjenti li ngħataw Lemtrada. PML ġie rrapportat f'pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju, speċifikament trattament preċedenti bi prodotti kontra MS assoċjati ma' PML.
PML jista' jwassal għal diżabilità severa għal ġimgħat jew xhur u jista' jkun fatali.
Is-sintomi jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS u jinkludu debbulizza progressiva, jew guffaġni tar-riġlejn u d-dirgħajn, disturb tal-vista, diffikultà fit-taħdit jew tibdil fil-ħsieb, memorja u orjentazzjoni li jwassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità. Huwa important li tinforma lil qrabatek jew dawk li jieħdu ħsiebek dwar it-trattament tiegħek, peress li jistgħu jindunaw b'sintomi li inti ma tkunx konxju/a dwarhom. Ikkuntattja minnufih lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sintomi li huma suġġestivi ta' PML.

- **Pulmonite u perikardite**

Pulmonite (infjammazzjoni tat-tessuti tal-pulmun) ġiet irrapportata f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Il-parti l-kbira tal-każijiet seħħew fl-ewwel xahar wara t-trattament b'LEMTRADA. Każijiet ta' effużjoni perikardjali (kollezzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb) u perikardite (infjammazzjoni tar-rita li hemm madwar il-qalb) ġew ukoll irrapportati f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek sintomi bħal qtugħ ta' nifs, sogħla, tħarħir, uġigħ jew tgħafis fis-sider u sogħla bid-demm, għax dawn jistgħu jkunu kkawżati minn pulmonite, effużjoni perikardjali jew perikardite.

- **Infjammazzjoni tal-marrara**

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

- **Kanċer iddijanjostikat fil-passat**

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

- **Tilqim**

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

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

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

Mediċini oħra u LEMTRADA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra (inklużi kwalunkwe tilqim jew mediċini li ġejjin mill-ħxejjex).

Minbarra LEMTRADA, hemm kuri oħrajn (li jinkludu dawk għal MS jew biex jikkuraw kundizzjonijiet oħrajn) li jistgħu jaffettwaw lis-sistema immuni tiegħek u għalhekk jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex

tiġġieled l-infezzjonijiet. Jekk qed tuża mediċina bħal din, it-tabib tiegħek jista' jitolbok biex twaqqaf din il-mediċina qabel tibda l-kura b'LEMTRADA.

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

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

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

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

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Ħafna pazjenti kellhom effetti sekondarji fil-ħin tal-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni b'LEMTRADA, u xi wħud minn dawn, bħall- isturdament, jistgħu jagħmluha ta' periklu li ssuq u tħaddem magni, pereżempju sturdament. Jekk tkun affettwat/a, waqqaf dawn l-attivitajiet sakemm tħossok aħjar.

LEMTRADA fih potassium u sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn mmol 1 ta' **potassium** (39 mg) f'kull infużjoni, i.e. hi essenzjalment 'ħielsa mill-potassium'.
Din il-mediċina fiha anqas minn mmol 1 ta' **sodium** (23 mg) f'kull infużjoni, i.e. hi essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif se jingħata LEMTRADA

It-tabib tiegħek se jispjegalek kif se jingħata LEMTRADA. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

It-trattament inizjali li inti se tirċievi se jkun jikkonsisti f'infużjoni waħda kuljum għal 5 ijiem (kors 1) u infużjoni waħda kuljum għal 3 ijiem sena wara (kors 2).
M'hemm l-ebda kura b'LEMTRADA bejn iż-żewġ korsijiet. Żewġ korsijiet ta' kura jistgħu jnaqqsu l-attività tal-MS għal 6 snin.

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

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

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

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

Segwir wara l-kura

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

Jekk tingħata LEMTRADA aktar milli suppost tirċievi
Pazjenti li aċċidentalment ingħataw iżżejjed LEMTRADA f'infużjoni waħda, kellhom reazzjonijiet serji, bħal uġigħ ta' ras, raxx, pressjoni tad-demm baxxa jew żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb. Dożi ogħla mid-doża rakkomandata jistgħu jirriżultaw f'reazzjonijiet għall-infużjoni aktar serji jew li jdumu aktar (ara sezzjoni 4) jew effett iktar qawwi fuq is-sistema immuni. Il-kura tikkonsisti f'li jitwaqqaf l-għoti ta' LEMTRADA u li s-sintomi jiġu kkurati.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

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

- **Emofilja A akkwiżita** (**tip ta' disturb ta' ħruġ ta' demm**), (mhux komuni - jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100): tista' tidher bħala tbenġil spontanju, fsada mill-imnieħer, uġigħ u nefħa fil-ġogi, tipi oħra ta' ħruġ ta' demm, jew ħruġ ta' demm minn ferita li jdum aktar mis-soltu biex jieqaf.
- **ITP (disturb ta' ħruġ ta' demm),** (komuni - jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10): jista' jidher bħala tikek żgħar ħomor, roża jew vjola mferrxin fuq il-ġilda tiegħek; titbenġel faċilment; ħruġ ta' demm minn xi qata' li jkun iktar diffiċli biex twaqqfu; mestrwazzjoni bi ħruġ ta' demm eċċessiv; mestrwazzjoni li ddum iktar mis-soltu jew li tkun iktar frekwenti; ħruġ ta' demm bejn mestrwazzjoni u oħra; ħruġ ta' demm mill-ħanek jew mill-imnieħer li jkun seħħ għall-ewwel darba jew li jdum iktar mis-soltu biex jieqaf; jew tisgħol id-demm.
- **Purpura trombočitopenika trombotika (TTP), (**rari – jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000): tista' tidher bħala tbenġil fil-ġilda jew fil-ħalq, li jistgħu jidhru bħal tikek ħomor żgħar, bi jew mingħajr għeja kbira li m'għandhiex spjegazzjoni, deni, konfużjoni, tibdil fit-taħdit, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra), ammont baxx t'awrina, awrina ta' kulur skur.
- **disturbi fil-kliewi**, (rari – jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000): jistgħu jidhru bħal demm fl-awrina (l-awrina tiegħek tista' tkun ħamra jew il-lewn tat-tè), jew bħala nefħa fir-riġlejn jew fis-saqajn. Tista' twassal ukoll għal ħsara fil-pulmun tiegħek, li tista' tirriżulta f'li tisgħol id-demm.

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

- **disturbi tat-tirojde** (komuni ħafna - jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10): jistgħu jidhru bħala għaraq eċċessiv; telf jew żieda fil-piż mingħajr spjegazzjoni; nefħa fl-għajnejn; nervożità; il-qalb tħabbat b'mod mgħaġġel; tħossok kiesaħ; għeja li tmur għall-agħar; jew stitikezza li sseħħ għall-ewwel darba.
- **disturbi fiċ-ċelluli tad-demm ħomor u bojod,** (mhux komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) iddjanjostikati mit-testijiet tad-demm tiegħek.
- **sarcoidosis** (mhux komuni - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100): sintomi jistgħu jinkludu sogħla niexfa persistenti, qtugħ ta' nifs, uġigħ fis-sider, deni, nefħa tal-glandoli limfatiċi, tnaqqis fil-piż, raxxijiet fil-ġilda u vista mċajpra.
- **enċefalite awtoimmuni** (mhux komuni – tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100): tista' tinkludi sintomi bħal tibdil fil-komportament u/jew psikjatriku, telf tal-memorja ta' affarijiet reċenti jew aċċessjonijiet. Is-sintomi jistgħu jixbhu rikaduta ta' MS.

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

Sommarju ta' testijiet li se jkollok għal kundizzjonijiet awtoimmuni:

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

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

Effett **sekondarju importanti ieħor** hu **żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet** (ara hawn taħt għal informazzjoni dwar kemm ta' spiss il-pazjenti jkollhom infezzjonijiet). Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, dawn ikunu ħfief iżda **infezzjonijiet serji** jistgħu jseħħu.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali ta' infezzjoni

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

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

L-**aktar effetti sekondarji frekwenti** huma **reazzjonijiet għall-infużjoni** (ara hawn taħt għal informazzjoni dwar kemm ta' spiss il-pazjenti jkollhom dawn ir-reazzjonijiet), li jistgħu jseħħu fil-ħin tal-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dawn ikunu ħfief, iżda xi reazzjonijiet serji huma possibbli. Xi kultant reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jseħħu.

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

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

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

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

- **Reazzjonijiet għall-infużjoni** li jistgħu jseħħu fil-ħin tal-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni: bidliet fir-rata ta' taħbit tal-qalb, uġigħ ta' ras, raxx, raxx ma' ġismek kollu, deni, urtikarja, tkexkix ta' bard, ħakk, ħmura tal-wiċċ u tal-għonq, tħossok għajjien, nawsja
- **Infezzjonijiet**: infezzjonijiet fil-passaġġ minn fejn tieħu n-nifs bħal irjiħat u infezzjonijiet tas-sinus, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjonijiet bil-herpes
- Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm (limfoċiti, lewkoċiti, newtrofili)
- Disturbi tat-tirojde bħal gandola tat-tirojde attiva żżejjed jew mhux attiva biżżejjed

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- **Reazzjonijiet għall-infużjoni** li jistgħu jseħħu fil-ħin tal-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni: indiġestjoni, skonfort fis-sider, uġigħ, sturdament, tibdil fit-togħma, diffikultà biex torqod, diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs, pressjoni tad-demm baxxa, uġigħ fil-post tal-injezzjoni.
- **Infezzjonijiet**: sogħla, infezzjoni fil-widnejn, mard li jixbaħ dak tal-influwenza, bronkite**,** pnewmonja, infezzjoni fungali fil-ħalq jew fil-vaġina, ħruq ta' Sant'Antnin, ponta (ponot) fuq jew madwar ix-xufftejn, glandoli minfuħin jew imkabbrin, influwenza, infezzjoni b'herpes zoster, infezzjoni fis-snien
- Żieda fl-għadd taċ-ċelluli tad-demm bojod bħal newtrofili, eosinofili (tipi differenti ta' ċelluli bojod tad-demm) anemija, tnaqqis fil-perċentwal taċ-ċelluli ħomor tad-demm, tbenġil jew ħruġ ta' demm faċilment jew eċċessiv, nefħa fl-għoqod tal-limfa
- rispons b'mod esaġerat tas-sistema immuni
- uġigħ fid-dahar, fl-għonq jew fid-dirgħajn jew fir-riġlejn, uġigħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, uġigħ fil-ġogi, uġigħ fil-ħalq jew fil-griżmejn
- infjammazzjoni tal-ħalq/ħanek/ilsien
- skonfort ġenerali, dgħufija, rimettar, dijarea, uġigħ ta' żaqq, influwenza gastrika, sulluzzu
- riżultat mhux normali ta' test tal-fwied
- qrusa fl-istonku
- anormalitajiet li jistgħu jinstabu waqt l-eżamijiet: demm jew proteina fl-awrina, tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew taħbit irregolari jew mhux normali tal-qalb, pressjoni tad-demm għolja, funzjoni indebolita tal-kliewi, ċelluli tad-demm bojod fl-awrina
- tbenġila
- rikaduta ta' MS
- rogħda, telf ta' sensazzjoni, tħoss ħruq jew tingiż
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed jew mhux attiva biżżejjed minħabba awtoimmunità, antikorpi għat-tirojde jew għanqra (nefħa tal-glandola tat-tirojde fl-għonq)
- nefħa tad-dirgħajn u/jew tas-saqajn
- problemi fil-vista, konġuntivite, mard fl-għajnejn assoċjat ma' mard tat-tirojde
- sensazzjoni li kollox qed idur bik jew telf tal-bilanċ, emigranja
- tħoss ansjetà, depressjoni
- ikollok mestrwazzjoni bi ħruġ ta' demm eċċessiv, li ddum ħafna jew li tkun irregolari
- akne, ħmura tal-ġilda, għaraq eċċessiv, telf ta' kulur fil-ġilda, ferita fil-ġilda, dermatite
- tinfaraġ, tbenġil
- telf ta' xagħar
- ażma
- uġigħ fil-muskoli u fl-għadam, skumdità fis-sider

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

- **Infezzjonijiet**: influwenza fl-istonku, infjammazzjoni fil-ħanek, fungu fid-dwiefer, infjammazzjoni fit-tunsilli, sinożite akuta, infezzjoni bil-batterji fil-ġilda, infezzjoni b'cytomegalovirus
- pulmonite
- infezzjoni fungali bejn is-swaba' tas-sieq
- smear vaġinali b'riżultat mhux normali
- żieda fis-sensittività, disturb sensorju bħal titrix, tnemnim u uġigħ, uġigħ ta' ras minħabba tensjoni
- tara doppju
- uġigħ fil-widna
- diffikultà biex tibla', irritazzjoni fil-gerżuma, sogħla bil-katarru
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, tnaqqis fiċ-ċelluli tad-demm ħomor, żieda fiz-zokkor fid-demm, żieda fid-daqs taċ-ċelluli tad-demm ħomor
- stitikezza, rifluss tal-aċidu, ħalq xott
- ħruġ ta' demm mir-rektum
- ħruġ ta' demm mill-ħanek
- tnaqqis fl-aptit
- infafet, għaraq bil-lejl, nefħa fil-wiċċ, ekżema
- ebusija, skumdità fid-dirgħajn jew fir-riġlejn
- ġebel fil-kliewi, tneħħija ta' korpi tal-ketoni fl-awrina, mard tal-kliewi
- sistema immuni mnaqqsa/dgħajfa
- tuberkuloži
- infjammazzjoni tal-marrara bi jew mingħajr ġebel fil-marrara
- felul
- disturb awtoimmuni kkaratterizzat minn ħruġ ta' demm (emofilja A akwiżita)
- sarcoidosis
- disturb awtoimmuni fil-moħħ (enċefalite awtoimmuni)
- irqajja' tal-ġilda li tilfu l-kulur (vitiligo)
- twaqqigħ tax-xagħar awtoimmuni bir-rqajja' (alopecia areata)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)

- attivazzjoni eċċessiva taċ-ċelluli bojod tad-demm assoċjati mal-infjammazzjoni (limfoistjoċitożi emofagoċitika)
- disturb awtoimmuni fil-koagulazzjoni tad-demm (purpura trombożitopenika trombotika, TTP)

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

- listerjosi/meninġite b'listeria
- fsada fil-pulmun
- attakk tal-qalb
- puplesija
- tiċrit fl-arterji karotidi jew vertebrali (strutturi tubulari li jgħaddu d-demm lill-moħħ)
- infezzjoni kkawżata minn virus magħruf bħala Epstein-Barr virus
- kondizzjoni infjammatorja li taffettwa diversi organi, Marda ta' Still f'Età Adulta (AOSD)

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen LEMTRADA

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

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

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LEMTRADA
Is-**sustanza attiva** hi alemtuzumab.
Kull kunjett fih 12 mg ta' alemtuzumab f'1.2 ml.

Is-**sustanza l-oħra** huma:
- disodium phosphate dihydrate (E339)
- disodium edetate dihydrate
- potassium chloride (E508)
- potassium dihydrogen phosphate (E340)
- polysorbate 80 (E433)
- sodium chloride
- ilma għall-injezzjonijiet

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

Hemm kunjett 1 f'kull kartuna.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem

Il-Belġju

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

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

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
Sanofi Winthrop Industrie

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi 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 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

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 616 47 50

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

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

Informazzjoni dwar il-minimizzazzjoni tar-riskju – kundizzjonijiet awtoimmuni

- Hu estremament importanti li l-pazjent tiegħek jifhem l-importanza li ttestjar issir b'mod regolari (għal 4 snin wara l-aħħar infużjoni) anke jekk hu ma jkollux sintomi u l-marda tiegħu tal-MS tkun ikkontrollata tajjeb.

- Flimkien mal-pazjent tiegħek jeħtieġ li tippjana u timmaniġġja l-monitoraġġ perjodiku tiegħu.

- Jekk ma jkunux konformi, il-pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' pariri addizzjonali biex jiġu enfasizzati ir-riskji meta wieħed ma jmurx għat-testijiet skedati ta' monitoraġġ.

- Għandek timmonitorja r-riżultati tat-testijiet tagħhom u tibqa' viġilanti għal sintomi ta' avvenimenti avversi.

- Eżamina l-Gwida għall-Pazjent u l-Fuljett ta' Tagħrif ta' LEMTRADA mal-pazjent tiegħek. Fakkar lill-pazjent biex jibqa' viġilanti għal sintomi relatati ma' kundizzjonijiet awtoimmuni u biex ifittex għajnuna medika jekk ikollu kwalunkwe problema.

Materjali Edukattivi għal min Jipprovdi Kura Medika huma disponibbli wkoll:

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

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

Informazzjoni dwar kif tħejji biex tagħti LEMTRADA u l-monitoraġġ tal-pazjent

- Bħala premedikazzjoni, il-pazjenti għandhom jingħataw kortikosterojdi immedjatament qabel l-infużjoni b'LEMTRADA għall-ewwel 3 ijiem ta' kwalunkwe kors ta' kura. Il-kura minn qabel b'antiistamini u/jew mediċini kontra d-deni qabel l-għoti ta' LEMTRADA tista' wkoll tiġi kkunsidrata.

- Il-mediċina orali kontra l-herpes għandha tingħata lill-pazjenti kollha matul u għal xahar wieħed wara l-kura. Fil-provi kliniċi, il-pazjenti ngħataw aciclovir 200 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti.

- Testijiet kompleti bħala linja bażi u eżaminazzjoni kif deskritti fl-SmPC sezzjoni 4.

- Qabel ma jingħata, il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi eżaminat għal frak u tibdil fil-kulur. Tużax jekk ikun hemm xi frak jew il-konċentrat ikun bidel il-kulur.
  IĊĊAQLAQX BIS-SAĦĦA L-KUNJETTI QABEL L-UŻU.

- Uża teknika asettika biex tiġbed 1.2 ml ta' LEMTRADA mill-kunjett u tinjetta ġo soluzzjoni għall-infużjoni ta' 100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' glucose (5%). Il-borża għandha tinqaleb bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni. Għandu jkun hemm kawtela biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni li għada kemm ġiet ppreparata.

- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' LEMTRADA għandha tingħata minn ġol-vini fuq perjodu ta' madwar 4 sigħat.

- Prodotti mediċinali oħrajn m'għandhomx jiġu miżjuda mas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' LEMTRADA jew jingħataw bħala infużjoni fl-istess ħin minn ġol-istess tubu li qed jintuża għall-għoti fil-vina.

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

- Għandhom jiġu osservati proċeduri xierqa ta' immaniġġar u rimi. Kull tixrid jew fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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