ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal produzido numa cultura de células de mamíferos (ovário de hamster chinês) em suspensão num meio nutritivo através da tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "livre de potássio".
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "livre de sódio".

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
Concentrado transparente, incolor a ligeiramente amarelo, com pH entre 7,0 e 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LEMTRADA é indicado como tratamento único modificador de doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) muito ativa nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com doença muito ativa, apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com pelo menos um tratamento modificador de doença (TMD) ou:
- Doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes num ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na RM cerebral ou um aumento significativo na carga lesional em T2 em comparação com uma RM recente anterior.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com LEMTRADA deve apenas ser iniciado e supervisionado por um neurologista com experiência no tratamento de doentes com esclerose múltipla (EM) num hospital com rápido acesso a

cuidados intensivos. Devem estar disponíveis especialistas e os equipamentos necessários para proceder ao diagnóstico atempado e gestão das reações adversas, particularmente isquemia e enfarte do miocárdio, reações adversas cerebrovasculares, doenças autoimunes e infeções.

Devem estar disponíveis recursos para a avaliação da síndrome de libertação de citoquinas, hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.

Os doentes tratados com LEMTRADA têm que receber o Cartão de alerta do Doente e Guia do Doente, assim como informação acerca dos riscos de LEMTRADA (ver também o folheto informativo).

Posologia

A dose recomendada de alemtuzumab é de 12 mg/dia, administrada por perfusão intravenosa durante 2 ciclos de tratamento inicial e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais.

Tratamento inicial de 2 ciclos:

- Primeiro ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 5 dias consecutivos (dose total de 60 mg)
- Segundo ciclo de tratamento: 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados 12 meses após o primeiro ciclo de tratamento.

Pode ser considerado, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais. (ver secção 5.1):

- Terceiro ou quarto ciclo: 12 mg / dia em 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) administrados pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior (ver secção 4.1, 5.1).

Se uma dose não for administrada, esta não deve ser administrada no mesmo dia que uma dose previamente agendada.

Seguimento de doentes
A terapia inicial recomendada é de 2 ciclos de tratamento e, se necessário, até 2 ciclos de tratamento adicionais, (ver Posologia) com um período de seguimento de segurança dos doentes, desde o início do primeiro ciclo de tratamento até pelo menos, 48 meses após a última perfusão do segundo ciclo de tratamento. Se for administrado um terceiro ou quarto ciclo adicional de tratamento, deve ser feito um seguimento de segurança contínuo durante pelo menos 48 meses após a última perfusão (ver secção 4.4).

Pré-tratamento
Os doentes devem ser pré-tratados com corticosteroides imediatamente antes da administração de LEMTRADA em cada um dos 3 primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes foram pré-tratados com 1.000 mg de metilprednisolona durante os 3 primeiros dias de cada ciclo de tratamento com LEMTRADA.

Também pode ser considerado o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA.

Deve ser realizada profilaxia oral para infeção por herpes a todos os doentes a partir do primeiro dia de cada ciclo de tratamento e, no mínimo, até 1 mês após o tratamento com LEMTRADA (ver também "Infeções" na secção 4.4). Nos ensaios clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir, ou equivalente, duas vezes por dia.

Populações especiais

Idosos
Os estudos clínicos não incluíram doentes com mais de 61 anos de idade. Não foi determinado se apresentam uma resposta diferente à dos doentes mais novos.

Compromisso renal ou hepático
LEMTRADA não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica
A segurança e eficácia de LEMTRADA em crianças com EM, com 0 a 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas. Não existe uma utilização relevante de alemtuzumab em crianças, do nascimento até menos de 10 anos de idade, para o tratamento de esclerose múltipla. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração
LEMTRADA tem que ser diluído antes da perfusão. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de um período de aproximadamente 4 horas.
Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Doentes com infeção ativa grave até à resolução completa da infeção.

Doentes com hipertensão não controlada.

Doentes com história de disseção arterial das artérias cervicoencefálicas.

Doentes com história de acidente vascular cerebral.

Doentes com história de angina de peito ou enfarte do miocárdio.

Doentes com coagulopatia conhecida, em terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

Doentes com outras doenças autoimunes concomitantes (além da EM).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

LEMTRADA não é recomendado para doentes com doença inativa ou doença estabilizada já em terapêutica.

Devem ser fornecidos o Folheto Informativo, o Cartão de Alerta do Doente e o Guia do Doente aos doentes tratados com LEMTRADA. Antes do tratamento, os doentes devem ser informados acerca dos riscos e benefícios e de se comprometerem com consultas de seguimento desde o início do tratamento até pelo menos 48 meses após a última perfusão do segundo ciclo de tratamento com LEMTRADA. Se for

administrado um ciclo de tratamento adicional, o seguimento de segurança irá prolongar-se até pelo menos 48 meses após a última perfusão.

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Autoimunidade

O tratamento pode resultar na formação de autoanticorpos e aumentar o risco de condições de mediação autoimune que podem ser graves ou pôr a vida em perigo. As doenças autoimunes notificadas, incluem alterações da tiroide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatias (p. ex., doença anti-membrana basal glomerular), hepatite autoimune (HAI), hemofilia A adquirida, púrpura trombocitopénica trombótica, sarcoidose e encefalite autoimune. No período de pós-comercialização, foram observados doentes que desenvolveram múltiplas alterações autoimunes após o tratamento com LEMTRADA. Os doentes que desenvolvem autoimunidade devem ser avaliados quanto a outras doenças autoimunes (ver secção 4.3). Doentes e médicos devem ser informados do possível aparecimento tardio de alterações autoimunes após o período de monitorização de 48 meses.

Hemofilia A adquirida
Foram notificados casos de hemofilia A adquirida (anticorpos anti-fator VIII), tanto em ensaios clínicos quanto no pós-comercialização. Os doentes apresentam geralmente hematomas subcutâneos espontâneos e hematomas extensos, embora possam ocorrer hematúria, epistaxe, hemorragia gastrintestinal ou outros tipos de hemorragia. Um painel de coagulopatia incluindo TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) deve ser obtido em todos os doentes que apresentam esses sintomas. No caso de um doente ter TTPa prolongada, deve ser encaminhado para um hematologista. Dever-se-á educar os doentes sobre os sinais e sintomas da hemofilia A adquirida e a procurar atendimento médico imediato, se algum desses sintomas for observado.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)
O desenvolvimento de PTT foi notificado em doentes tratados com LEMTRADA durante o uso pós-comercialização, incluindo um caso fatal. A PTT é uma condição grave que requer avaliação urgente e tratamento imediato, e pode desenvolver-se vários meses após a última perfusão de LEMTRADA. A PTT pode ser caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, sintomas neurológicos, febre e compromisso renal.

Encefalite Autoimune
Foram notificados casos de encefalite autoimune em doentes tratados com LEMTRADA. A encefalite autoimune é caracterizada por um ínicio subagudo (com rápida progressão ao longo dos meses) do comprometimento da memória, alteração do estado mental ou de sintomas psiquiátricos, combinados geralmente com a descoberta de novos sinais neurológicos focais e convulsões. Doentes com suspeita de encefalite autoimune devem confirmar o diagnóstico e excluir etiologias alternativas através de neuroimagem (IRM), EEG, punção lombar e testes serológicos para biomarcadores específicos (p. ex., autoanticorpos neuronais).

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
Foram observadas ocorrências graves de PTI em aproximadamente 12 (1%) doentes tratados em ensaios clínicos controlados de EM (correspondente a uma taxa anual de 4,7 ocorrências/1000 doentes-ano). Foram observadas mais 12 ocorrências graves de PTI de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento (taxa anual acumulada de 2,8 ocorrências/1000 doentes-ano). Um doente desenvolveu PTI que não foi reconhecida até à implementação do requisito de monitorização mensal do sangue, tendo o doente morrido de hemorragia intracerebral. Em 79,5% dos casos, o aparecimento de PTI ocorreu no período de 4 anos após a primeira exposição. No entanto em alguns casos desenvolveu-se PTI anos mais tarde. Os sintomas de PTI podem incluir (entre outros) tendência para hematomas, petéquias, hemorragia mucocutânea espontânea (p. ex., epistaxe, hemoptise) e hemorragia menstrual irregular ou superior ao normal. A hemoptise pode também ser indicativa de doença anti-GMB (ver abaixo), sendo necessária a realização de um diagnóstico diferencial adequado. Relembre ao doente que deverá estar atento(a) aos sintomas que possa ter e procurar auxílio médico de imediato se surgir alguma condição.

Devem ser obtidos hemogramas completos com contagem diferencial antes de iniciar o tratamento e mensalmente a partir do início do tratamento durante pelo menos 48 meses após a última perfusão. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de PTI. Se existir suspeita de PTI, deve obter-se um hemograma completo imediatamente.

Se o início de PTI for confirmado, deve iniciar-se a intervenção médica apropriada de imediato, incluindo o reencaminhamento urgente para um especialista. Os dados de ensaios clínicos de EM têm demonstrado que o cumprimento do requisito de monitorização do sangue e a informação relativamente aos sinais e sintomas da PTI têm resultado numa deteção e tratamento precoces da PTI, sendo que a maioria dos casos reagiu a tratamentos médicos de primeira linha.

Nefropatias
Foram observadas nefropatias, incluindo doença anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), em 6 (0,4%) doentes em ensaios clínicos de EM de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento, tendo estas ocorrido geralmente no período de 39 meses após a última administração de LEMTRADA. Nos ensaios clínicos, foram observados 2 casos de doença anti-MBG. Os dois casos foram graves e identificados precocemente através da monitorização clínica e laboratorial e responderam favoravelmente ao tratamento.

As manifestações clínicas de nefropatia podem incluir elevação da creatinina sérica, hematúria e/ou proteinúria. Embora não tenha sido observada nos ensaios clínicos, é possível a ocorrência de hemorragia alveolar, na forma de hemoptise, com a doença anti-MBG. A hemoptise pode também ser indicativa de PTI ou de hemofilia A adquirida (ver abaixo), sendo necessária a realização de um diagnóstico diferencial adequado. O/a doente deverá ser relembrado para estar atento(a) aos sintomas que possa ter e procurar auxílio médico de imediato se surgir alguma condição. A doença anti-MBG pode provocar insuficiência renal, sendo necessário efetuar diálise e/ou transplante caso não seja tratada rapidamente, e pode constituir perigo de vida se não for tratada.

Devem ser obtidos os níveis de creatinina sérica antes de iniciar o tratamento e, mensalmente, a partir do início do tratamento, durante pelo menos 48 meses após a última perfusão. Deve ser obtida uma análise da urina com microscopia antes de iniciar o tratamento e, mensalmente, a partir do início do tratamento, durante pelo menos 48 meses após a última perfusão. A observação de alterações clinicamente significativas em relação ao valor da creatinina sérica no início do tratamento, de hematúria inexplicável e/ou de proteinúria, deverá ser seguida de uma avaliação aprofundada de nefropatias, incluindo o reencaminhamento imediato para um especialista. A deteção e tratamento precoces de nefropatias podem

diminuir o risco de resultados não favoráveis. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de nefropatias.

Alterações da tiroide
Foi observada doença endócrina da tiroide incluindo patologia autoimune da tiroide em cerca de 36,8% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg em ensaios clínicos de EM de acordo com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento após a primeira exposição ao LEMTRADA. A incidência de acontecimentos da tiroide foi maior em doentes com antecedentes de alterações da tiroide, tanto no grupo de tratamento de LEMTRADA como no grupo de interferão beta 1a (IFNB-1a). A patologia autoimune da tiroide observada incluiu hipertiroidismo ou hipotiroidismo. A maioria das ocorrências foi de gravidade ligeira a moderada. Ocorreram casos graves de doença endócrina em 4,4% dos doentes, como a doença de Basedow (também conhecida como doença de Graves), o hipertiroidismo, o hipotiroidismo, a tireoidite autoimune e o bócio a ocorrerem em mais de 1 doente. A maioria dos casos relacionados com a tiroide foi gerida com tratamento médico convencional, mas foi necessária intervenção cirúrgica em alguns doentes. No período pós-comercialização, vários doentes que desenvolveram HAI comprovada por biópsia, desenvolveram anteriormente alterações autoimunes da tiroide.

Devem ser obtidos testes de função da tiroide, p. ex., níveis da hormona estimulante da tiroide, antes de iniciar o tratamento e de 3 em 3 meses a partir do início do tratamento durante 48 meses após a última perfusão. Após este período de tempo, devem ser efetuados testes com base em sinais clínicos indicadores de disfunção tiroideia ou em caso de gravidez.

A doença da tiroide representa riscos especiais em mulheres grávidas (ver secção 4.6).

Nos ensaios clínicos, 74% dos doentes com um resultado positivo para anticorpos anti tiroide peroxidase (anti-TPO) no início do tratamento desenvolveram um acontecimento adverso relacionado com a tiroide quando comparado com 38% dos doentes com um resultado inicial negativo. A grande maioria (aproximadamente 80%) dos doentes que apresentaram um acontecimento adverso relacionado com a tiroide após o tratamento, tinha obtido um resultado negativo para o teste de anticorpos anti-TPO no início do tratamento. Deste modo, independentemente do estado dos anticorpos anti-TPO antes do tratamento, os doentes podem desenvolver um acontecimento adverso relacionado com a tiroide e devem efetuar periodicamente todos os testes conforme descrito acima.

Citopenias
Com pouca frequência, foram notificadas suspeitas de citopenias autoimunes, p. ex., neutropenia, anemia hemolítica e pancitopenia, em ensaios clínicos de EM. Os resultados do hemograma completo (ver secção anterior sobre PTI) devem ser utilizados para monitorizar as citopenias, incluindo neutropenia. Se uma citopenia for confirmada, deve iniciar-se a intervenção médica apropriada de imediato, incluindo o reencaminhamento para um especialista.

Hepatite autoimune e lesão hepática
Foram notificados casos de hepatite autoimune (incluindo casos fatais e casos que requereram transplante de fígado) e lesão hepática relacionada com infeções em doentes tratados com LEMTRADA (ver secção 4.3). Devem ser realizados testes da função hepática antes do tratamento inicial e em intervalos mensais até pelo menos 48 meses após a última perfusão. Os doentes devem ser informados acerca do risco de hepatite autoimune, lesão hepática e dos sintomas relacionados.

Linfohistiocitose hemofagocítica (LHH)

Durante a utilização pós-comercialização, LHH (incluindo casos fatais) foi notificada em doentes tratados com LEMTRADA. A LHH é uma síndrome de ativação patológica do sistema imunitário potencialmente fatal, caracterizado por sinais clínicos e sintomas de inflamação sistémica extrema. A LHH é caracterizada por febre, hepatomegalia e citopenias. Está associada a uma elevada taxa de mortalidade se não for reconhecida e tratada atempadamente. Os sintomas notificados ocorrem dentro de alguns meses a quatro anos após o início do tratamento. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas da LHH e o tempo de início. Os doentes que desenvolvam manifestações precoces de ativação patológica do sistema imunitário devem ser imediatamente avaliados e o diagnóstico de LHH deve ser considerado.

Reações associadas à perfusão (RAP)

Nos ensaios clínicos, as reações associadas à perfusão (RAP) foram definidas como qualquer acontecimento adverso ocorrido durante ou até 24 horas após a perfusão de LEMTRADA. A maioria destas reações pode dever-se à libertação de citoquinas durante a perfusão. A maioria dos doentes tratados com LEMTRADA em ensaios clínicos de EM apresentou RAP ligeiras a moderadas durante e/ou até 24 horas após a administração de LEMTRADA 12 mg. A incidência de RAP foi maior no 1º ciclo do que nos ciclos subsequentes. Dos dados de seguimento disponíveis, incluindo dos doentes que receberam ciclos de tratamento adicionais, as RAP mais comuns incluíram cefaleia, erupção cutânea, pirexia, náuseas, urticária, prurido, insónia, arrepios, afrontamento, fadiga, dispneia, disgeusia, mal-estar torácico, erupção cutânea generalizada, taquicardia, bradicardia, dispepsia, tonturas e dor. Ocorreram reações graves em 3% dos doentes, que incluíram casos de cefaleia, pirexia, urticária, taquicardia, fibrilhação auricular, náuseas, mal-estar torácico e hipotensão. As manifestações clínicas de anafilaxia podem parecer semelhantes às manifestações clínicas de reações associadas à perfusão, mas tendem a ser mais graves ou potencialmente constituir perigo de vida. Reações atribuídas à anafilaxia foram notificadas com raridade em comparação com as reações associadas à perfusão.

Recomenda-se que os doentes recebam pré-medicação para aliviar os efeitos das reações à perfusão (ver secção 4.2).

A maioria dos doentes em ensaios clínicos controlados recebeu anti-histamínicos e/ou antipiréticos, pelo menos, antes de uma perfusão de LEMTRADA. Apesar do pré-tratamento podem ocorrer RAP nos doentes. Recomenda-se a vigilância de reações à perfusão durante a perfusão de LEMTRADA e até pelo menos 2 horas após a mesma. Deve ser considerado um tempo de observação prolongado (hospitalização), conforme apropriado. Se ocorrerem reações graves à perfusão, deve interromper-se de imediato a perfusão intravenosa. Devem estar disponíveis recursos para a gestão de anafilaxia ou de reações graves (ver abaixo).

Doença de Still do Adulto (DSA)
Durante a utilização pós-comercialização, a Doença de Still do adulto (DSA) foi notificada em doentes tratados com LEMTRADA. DSA é uma condição inflamatória rara que requer avaliação e tratamento urgentes. Doentes com DSA podem apresentar uma combinação dos seguintes sinais e sintomas: febre, artrite, erupção cutânea e leucocitose na ausência de infeções, malignidades e outras condições reumáticas. Considere a interrupção ou descontinuação do tratamento com LEMTRADA se uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas não puder ser estabelecida.

Outras reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA

Durante a utilização pós-comercialização foram notificados casos raros, graves, por vezes fatais e reações adversas imprevisíveis em vários sistemas de órgãos. Na maioria dos casos, o início da reação ocorreu nos primeiros 3 dias após o início da perfusão de LEMTRADA. Ocorreram reações após qualquer uma das doses e também após o segundo ciclo de tratamento. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e do tempo para início das reações. Os doentes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato caso ocorra algum desses sintomas e devem ser informados sobre o possível início tardio.

Acidente vascular cerebral hemorrágico
Vários dos doentes notificados tinham menos de 50 anos de idade e não tinham história de hipertensão, alterações hemorrágicas ou utilização concomitante de anticoagulantes ou inibidores de plaquetas. Em alguns doentes houve aumento da pressão arterial antes da hemorragia (em comparação com a inicial).

Isquémia do miocárdio e enfarte do miocárdio
Vários dos doentes notificados tinham menos de 40 anos de idade e não tinham fatores de risco para cardiopatia isquémica. Observou-se que em alguns doentes, a pressão arterial e / ou a frequência cardíaca foram temporariamente anormais durante a perfusão.

Disseção das artérias cervicoencefálicas
Foram notificados casos de dissecções arteriais cervicoencefálicas, incluindo múltiplas dissecções, nos primeiros dias após a perfusão de LEMTRADA ou posteriormente no primeiro mês após a perfusão.

Hemorragia pulmonar alveolar
Os casos notificados de reações temporalmente associadas não estavam relacionados com a doença anti-MBG (síndrome de Goodpasteur).

Trombocitopenia
A trombocitopenia notificada ocorreu nos primeiros dias após a perfusão (ao contrário do PTI). Foi muitas vezes autolimitante e relativamente ligeira, embora a gravidade e o resultado fossem desconhecidos em muitos casos.

*Pericardit*e
Foram notificados casos raros de pericardite, derrame pericárdico e outros eventos pericárdicos, ambos como parte da reação aguda à perfusão e ao início tardio.

Pneumonite
Foi notificada pneumonite em doentes que receberam perfusões de LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Os doentes devem ser informados para notificar sintomas de pneumonite, que podem incluir falta de ar, tosse, pieira, dor ou aperto no peito e hemoptise.

Instruções de perfusão para reduzir reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA

- Avaliações pré-perfusão:
    - Realizar um ECG do início da perfusão e avaliar os sinais vitais, incluindo frequência cardíaca e pressão arterial.
    - Realizar exames laboratoriais (hemograma completo com contagem diferencial, transaminases séricas, creatinina sérica, teste da função tiroideia e análise de urina com microscopia).

- Durante a perfusão:
    - Monitorizar de forma contínua/frequente (pelo menos a cada hora) a frequência cardíaca, a pressão arterial e o estado clínico geral dos doentes.
        - Interrompa a perfusão
            - No caso de reação adversa grave
            - Se o doente apresentar sintomas clínicos que sugerem desenvolvimento de uma reação adversa grave associada à perfusão (isquemia do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, disseção arterial cervicoencefálica ou hemorragia pulmonar alveolar).
- Pós-perfusão:
    - A observação de reações à perfusão é recomendada por um período mínimo de 2 horas após a perfusão de LEMTRADA. Os doentes com sintomas clínicos que sugerem desenvolvimento de uma reação adversa grave temporalmente associada à perfusão (isquemia do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, disseção arterial cervicoencefálica ou hemorragia pulmonar alveolar) devem ser monitorizados de perto até à resolução completa dos sintomas. O tempo de observação deve ser prolongado (hospitalização) conforme apropriado. Os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de um início tardio das reações associadas à perfusão e instruídos a notificar sintomas e procurar atendimento médico adequado.
    - A contagem plaquetária deverá ser obtida imediatamente após perfusão nos Dias 3 e 5 do primeiro ciclo de tratamento, assim como imediatamente após perfusão no Dia 3 nos ciclos subsequentes. A trombocitopenia clinicamente relevante necessita de ser seguida até à sua resolução. Deverá ser considerado a referenciação a um hematologista para a gestão da situação, caso necessário.

<u>Infeções</u>

Ocorreram infeções em 71% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg, em comparação com 53% dos doentes tratados com interferão beta-1a [IFNB-1a] subcutâneo (44 mcg, 3 vezes por semana), em ensaios clínicos controlados de EM com duração máxima de 2 anos, apresentando uma gravidade ligeira a moderada. As infeções que ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA do que nos doentes tratados com IFNB-1a incluíram nasofaringite, infeção do trato urinário, infeção das vias respiratórias superiores, sinusite, herpes oral, gripe e bronquite. Ocorreram infeções graves em 2,7% dos doentes tratados com LEMTRADA em comparação com 1% dos doentes tratados com IFNB-1a em ensaios clínicos controlados de EM. As infeções graves no grupo de LEMTRADA incluíram: apendicite, gastroenterite, pneumonia, herpes zóster e infeção dentária. As infeções apresentaram geralmente uma duração típica e foram resolvidas com tratamento médico convencional.

Observou-se uma taxa anual acumulada de infeções de 0,99 com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento após a primeira exposição a LEMTRADA, por comparação com 1,27 em ensaios clínicos controlados.

Nos ensaios clínicos, ocorreram infeções graves pelo vírus varicela-zóster, incluindo varicela primária e reativação do varicela-zóster, com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg (0,4%), em comparação com os doentes tratados com IFNB-1a (0%). Foi também notificada infeção do colo do útero pelo vírus do papiloma humano (VPH), incluindo displasia do colo do útero e verrugas anogenitais, em doentes tratados com LEMTRADA 12 mg (2%). Recomenda-se o rastreio anual do VPH para doentes do sexo feminino.

Foram notificadas infeções por citomegalovírus (CMV) incluindo casos de reativação de CMV, em doentes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no período de 2 meses após o início do tratamento com alemtuzumab. Antes do início da terapêutica, poderá ser realizada a avaliação do sistema imunológico, de acordo com as recomendações em vigor.

A infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB), incluindo reativação e casos graves e às vezes fatais de hepatite por VEB, foi notificada em doentes tratados com LEMTRADA.

Foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com LEMTRADA e com IFNB-1a nos ensaios clínicos controlados. Foi notificada tuberculose ativa e latente incluindo alguns casos de tuberculose disseminada em 0,3% dos doentes tratados com LEMTRADA, com maior frequência em regiões endémicas. Antes do início da terapia, todos os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infeção ativa ou inativa ("latente") de tuberculose, de acordo com as diretrizes locais.

Foram notificados casos de Listeriose/*Listeria meningitis* em doentes tratados com LEMTRADA, geralmente até um mês após a perfusão. Para reduzir o risco de infeção, os doentes a receber LEMTRADA deverão evitar a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, queijos de pasta mole e produtos lácteos não pasteurizados duas semanas antes, durante, e pelo menos um mês após a perfusão com LEMTRADA.

Ocorreram infeções fúngicas de superfície, especialmente a candidíase oral e vaginal, com maior frequência nos doentes tratados com LEMTRADA (12%) do que nos doentes tratados com IFNB-1a (3%) em ensaios clínicos controlados de EM.

O início do tratamento com LEMTRADA deve ser adiado em doentes com infeção ativa grave até à sua resolução. Os doentes que recebem LEMTRADA devem ser instruídos a notificar ao médico sintomas de infeção.

A profilaxia com um agente oral anti-herpes deve ser iniciada no primeiro dia de tratamento com LEMTRADA e continuada, no mínimo, até 1 mês após cada ciclo de tratamento. Nos ensaios clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir, ou equivalente, duas vezes por dia.

LEMTRADA não foi administrado para o tratamento da EM em simultâneo com ou após terapias antineoplásicas ou imunossupressoras. Tal como com outras terapias imunomoduladoras, os potenciais efeitos combinados sobre o sistema imunitário devem ser tidos em conta ao considerar-se a administração de LEMTRADA. A utilização concomitante de LEMTRADA com qualquer uma destas terapias pode aumentar o risco de imunossupressão.

Não estão disponíveis dados sobre a associação entre o LEMTRADA e a reativação do vírus de hepatite B (VHB) ou vírus de hepatite C (VHC), visto que os doentes com infeções ativas ou crónicas foram excluídos dos ensaios clínicos. Deve ser considerado o rastreio de doentes com alto risco de infeção por VHB e/ou VHC antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA e a prescrição de LEMTRADA a doentes identificados como portadores do VHB e/ou VHC deve ser ponderada tendo em conta o risco destes doentes sofrerem danos irreversíveis no fígado em função de uma potencial reativação do vírus devido a um estado pré-existente.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (PML)

Foram notificados casos raros de PML (incluindo fatais) em doentes com EM após o tratamento com alemtuzumab. Os doentes tratados com alemtuzumab devem ser monitorizados quanto a quaisquer sinais que possam sugerir PML. Os fatores de risco com especial importância incluem tratamento imunossupressor prévio, em particular outros tratamentos da EM com risco conhecido de causar PML.

Os achados imagiológicos podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Antes do início e readministração do tratamento com alemtuzumab, deve ser feita uma RM e avaliada quanto a sinais consistentes com PML. Devem ser realizadas conforme apropriado, avaliações adicionais, incluindo teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) para DNA viral JC e repetir as avaliações neurológicas. O médico deve estar particularmente atento aos sintomas sugestivos de PML que o doente pode não perceber (por exemplo, sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os doentes devem também ser aconselhados a informar os seus familiares ou cuidadores sobre o seu tratamento, pois podem notar sintomas que o doente não tem consciência. A PML deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em qualquer doente com EM que esteja a utilizar alemtuzumab com sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na RM.

O tratamento com alemtuzumab não deve ser iniciado ou reiniciado se for diagnosticado PML.

Colecistite acalculosa aguda

LEMTRADA pode aumentar o risco de colecistite acalculosa aguda. Em estudos clínicos controlados, 0,2% dos doentes com EM tratados com LEMTRADA desenvolveram colecistite acalculosa aguda, em comparação com 0% dos doentes tratados com IFNB-1a. Durante o uso pós-comercialização, foram notificados casos adicionais de colecistite acalculosa aguda em doentes tratados com LEMTRADA. O tempo até o início dos sintomas variou de menos de 24 horas a 2 meses após a perfusão de LEMTRADA. A maioria dos doentes foi tratada de maneira convencional com antibióticos e recuperou sem intervenção cirúrgica, enquanto outros foram submetidos a colecistectomia. Os sintomas de colecistite acalculosa aguda incluem dor abdominal, sensibilidade abdominal, febre, náuseas e vómitos. Se não for precocemente diagnosticada e tratada, a colecistite acalculosa aguda é uma condição que pode estar associada a taxas elevadas de morbidade e mortalidade. Se houver suspeita de colecistite acalculosa aguda, avalie e trate imediatamente.

Malignidade

Tal como com outras terapias imunomoduladoras, devem ser tomadas precauções ao iniciar a terapia com LEMTRADA no caso de doentes com malignidade preexistente e/ou continuada. Não se sabe atualmente se LEMTRADA confere um maior risco de desenvolvimento de malignidade da tiroide, visto que a autoimunidade da tiroide em si, pode constituir um fator de risco.

Contraceção

Foi observada transferência placentária e potencial atividade farmacológica de LEMTRADA em ratos durante a gestação e após o parto. As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 4 meses após um ciclo de tratamento com LEMTRADA (ver secção 4.6).

Vacinas

Recomenda-se que os doentes tenham concluído os requisitos de imunização locais, pelo menos 6 semanas antes do tratamento com LEMTRADA. A capacidade de gerar uma resposta imunológica a qualquer vacina após o tratamento com LEMTRADA não foi estudada.

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após um ciclo de tratamento com LEMTRADA não foi formalmente estudada em ensaios clínicos controlados de EM e não deve ser administrada a doentes com EM que tenham recebido recentemente um ciclo de LEMTRADA.

Vacinação/teste de anticorpos para o vírus varicela-zóster
Tal como acontece com qualquer medicamento de modulação imunológica, antes de iniciar um ciclo de tratamento com LEMTRADA, os doentes sem antecedentes de varicela ou não vacinados contra o vírus varicela-zóster (VVZ) devem ser testados quanto à presença de anticorpos para o VVZ. Deve ser considerada a vacinação contra o VVZ em doentes com resultado negativo para os anticorpos antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA. Para permitir alcançar o efeito total da vacinação contra o VVZ, o tratamento com LEMTRADA deve ser adiado 6 semanas após a vacinação.

Análises laboratoriais recomendadas para monitorização de doentes

Os exames clínicos e as análises laboratoriais devem ser realizados em intervalos periódicos até pelo menos 48 meses após o último ciclo de tratamento com LEMTRADA, de forma a monitorizar os sinais precoces de doenças autoimunes:

- Hemograma completo com contagem diferencial, transaminases séricas e
- Níveis de creatinina sérica (antes de iniciar o tratamento e mensalmente após o início)
- Análise de urina com microscopia (antes de iniciar o tratamento e mensalmente após o início)
- Teste da função da tiroide, p. ex., nível da hormona estimulante da tiroide (antes de iniciar o tratamento e trimestralmente após o início).

Informação a partir do uso de alemtuzumab antes da autorização de introdução no mercado de LEMTRADA fora dos estudos patrocinados pela empresa

As seguintes reações adversas foram identificadas antes do registo de LEMTRADA durante a utilização de alemtuzumab para o tratamento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), assim como para o tratamento de outras afeções, geralmente a doses mais altas e mais frequentes (p. ex., 30 mg) do que a recomendada no tratamento da EM. Uma vez que estas reações foram notificadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível calcular com fiabilidade a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao alemtuzumab.

Doença autoimune
Os casos de autoimunidade notificados em doentes tratados com alemtuzumab incluíram neutropenia, anemia hemolítica (incluindo um caso fatal), hemofilia adquirida, doença anti-GMB e doença da tiroide. Foram notificados fenómenos autoimunes graves, por vezes fatais, incluindo anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia autoimune, anemia aplásica, síndrome de Guillain-Barré e polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crónica nos doentes tratados com alemtuzumab sem esclerose múltipla. Foi notificado um resultado positivo para o teste de Coombs num doente oncológico tratado com alemtuzumab. Foi notificado um caso fatal de doença de enxerto contra hospedeiro associado à transfusão num doente oncológico tratado com alemtuzumab.

Reações associadas à perfusão
Foram observados RAP graves, por vezes fatais, incluindo broncospasmo, hipoxia, síncope, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, paragem respiratória, enfarte miocárdico, arritmias, insuficiência cardíaca aguda e paragem cardíaca em doentes sem esclerose múltipla tratados com doses de alemtuzumab mais altas e mais frequentes do que as utilizadas para o tratamento da esclerose múltipla. Foi ainda notificada anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade, incluindo choque anafilático e angiedema.

Infeções e infestações
Foram notificadas infeções graves, por vezes fatais, de origem viral, bacteriana, protozoária e fúngica, incluindo casos de reativação de infeções latentes, em doentes sem esclerose múltipla tratados com doses de alemtuzumab mais altas e mais frequentes do que as utilizadas para o tratamento da esclerose múltipla.

Doenças do sangue e do sistema linfático
Foram notificadas reações de hemorragia grave em doentes sem esclerose múltipla.

Cardiopatias
Foram notificados casos de insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e fração de ejeção diminuída em doentes sem esclerose múltipla tratados com alemtuzumab e que receberam tratamento prévio com agentes cardiotóxicos.

Doenças linfoproliferativas ligadas ao vírus de Epstein-Barr
Foram observadas doenças linfoproliferativas ligadas ao vírus de Epstein-Barr fora dos estudos patrocinados pela empresa.

<u>LEMTRADA contém sódio e potássio</u>

Este medicamento contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente “livre de potássio”.
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente “livre de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais da interação medicamentosa com LEMTRADA na dose recomendada em doentes com esclerose múltipla. Num ensaio clínico controlado com doentes com esclerose múltipla recentemente tratados com interferão beta e acetato de glatirâmero, foi necessário interromper o tratamento 28 dias após o início do tratamento com LEMTRADA.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

<u>Mulheres com potencial para engravidar</u>

As concentrações séricas estiveram baixas ou abaixo do limiar de deteção no período de 30 dias após cada ciclo de tratamento. Consequentemente, as mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contracetivos eficazes quando receberem um ciclo de tratamento com LEMTRADA e até 4 meses após cada ciclo de tratamento.

<u>Gravidez</u>

A quantidade de dados sobre a utilização de alemtuzumab em mulheres grávidas é limitada. LEMTRADA deverá ser administrado durante a gravidez unicamente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

É sabido que a IgG humana pode atravessar a barreira placentária; alemtuzumab pode também atravessar a barreira placentária e representar um risco potencial para o feto. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não se sabe se o alemtuzumab pode ser nocivo para o feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva.

A doença da tiroide (ver secção 4.4 *Alterações da Tiroide*) representa riscos especiais em mulheres grávidas. Se não for realizado o tratamento do hipotiroidismo durante a gravidez, existe um maior risco de aborto espontâneo e efeitos no feto como, por exemplo, atraso de desenvolvimento mental e nanismo. Nas mães com doença de *Graves*, pode ocorrer transferência de anticorpos estimulantes do recetor da hormona estimuladora da tiroide, maternos para o feto, resultando em doença de *Graves* neonatal transitória.

Amamentação

O alemtuzumab foi detetado no leite e na ninhada de um rato do sexo feminino a amamentar.

Não se sabe se alemtuzumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para o recém-nascido/lactente. Consequentemente, a amamentação deve ser interrompida durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após a última perfusão de cada ciclo de tratamento. No entanto, os benefícios da imunidade conferida através do leite materno podem ser superiores aos riscos de uma exposição potencial do recém-nascido/lactente ao alemtuzumab.

Fertilidade

Não existem dados adequados sobre a segurança clínica relativamente ao efeito de LEMTRADA na fertilidade. Num subestudo em 13 doentes do sexo masculino tratados com LEMTRADA (tratados com 12 mg ou 24 mg), não foram observados sinais de aspermia, azoospermia, número de espermatozoides consistentemente reduzido, perturbações da motilidade, nem de um aumento de anomalias morfológicas dos espermatozoides.

É conhecida a presença de CD52 nos tecidos reprodutivos do ser humano e de roedores. Os dados de animais demonstraram efeitos sobre a fertilidade nos ratos humanizados (ver secção 5.3); no entanto, não é possível determinar o impacto potencial sobre a fertilidade humana durante o período de exposição com base nos dados disponíveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O LEMTRADA tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.
A maioria dos doentes apresenta RAP que ocorrem durante ou até 24 horas após o tratamento com LEMTRADA. Algumas das RAP (p. ex., tonturas) podem afetar temporariamente a capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas e devem ser tomadas precauções até que essas RAP estejam resolvidas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em ensaios clínicos

Um total de 1.486 doentes tratados com LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) constituíram a população de segurança numa análise agregada de estudos clínicos de EM, com uma mediana de 6,1 anos (máximo de 12 anos) de seguimento, resultando em 8.635 doentes-ano de seguimento de segurança.

As reações adversas mais importantes foram autoimunidade (PTI, alterações da tiroide, nefropatias, citopenias), RAP e infeções. São descritas na secção 4.4.

As reações adversas mais frequentes com LEMTRADA (em ≥20% dos doentes) foram erupções cutâneas, cefaleias, pirexia e infeções das vias respiratórias.

Lista tabelar de reações adversas

A tabela seguinte é baseada nos dados de segurança agregados de todos os doentes tratados com LEMTRADA 12 mg durante todo o seguimento realizado nos ensaios clínicos. As reações adversas são indicadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos e Terminologia Preferencial da MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). As frequências estão definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥ 1/10.000 a 1/1,000); muito raros (< 10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas no estudo 1, 2, 3 e 4 observadas em doentes tratados com LEMTRADA 12 mg e vigilância pós comercialização

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Raros**	**Desconhecido**
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, infeção por vírus do herpes[1]	Infeção por herpes zóster[2], infeção das vias respiratórias inferiores, gastroenterite**,** candidíase oral, candidíase vulvovaginal, gripe, infeção do ouvido, pneumonia, infeção vaginal, infeção dentária	Onicomicose, gengivite, infeção fúngica na pele, amigdalite, sinusite aguda, celulite, tuberculose, infeção por citomegalovírus		Listeriose/ *Listeria meningites*, infeção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) (incluindo reativação)
Neoplasias benignas, malignas e não		Papiloma da pele			

especificadas (incl. quistos e pólipos)					
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia, leucopenia, incluindo neutropenia	Linfadenopatia, púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia, anemia por diminuição do hematócrito, leucocitose	Pancitopenia, anemia hemolítica, hemofilia A adquirida	Linfohistiocitose hemofagocítica (LHH), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	
Doenças do sistema imunitário		Síndrome de libertação de citoquinas*, hipersensibilidade incluindo anafilaxia*	Sarcoidose		
Doenças endócrinas	Doença de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroidite autoimune incluindo tiroidite subaguda, bócio, anticorpo antitiroide positivo			
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia*, ansiedade, depressão			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*	Surto de esclerose múltipla, tonturas*, hipostesia, parestesias, tremor, disgeusia*, enxaqueca*	Perturbação sensorial, hiperestesia, cefaleia de tensão, encefalite autoimune		AVC hemorrágico**, disseção arterial cervicoencefálica **
Afeções oculares		Conjuntivite, oftalmopatia endócrina, visão turva	Diplopia		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens	Dor de ouvidos		

Cardiopatias	Taquicardia*	Bradicardia*, palpitações*	Fibrilhação atrial*		Isquemia do miocárdio**, Enfarte do miocárdio**
Vasculopatias	Afrontamento*	Hipotensão*, hipertensão*			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*, tosse, epistaxe, soluços, dor orofaríngea, asma	Aperto da garganta*, irritação da garganta, pneumonite		Hemorragia alveolar pulmonar **
Doenças gastrointestinais	Náuseas*	Dor abdominal, vómitos, diarreia, dispepsia*, estomatite	Obstipação, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gengival, boca seca, disfagia, transtorno gastrointestinal, hematoquezia		
Afeções hepatobiliares		Aspartatamino-transferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada	Colecistite, incluindo colecistite acalculosa e colecistite acalculosa aguda		Hepatite autoimune, hepatite (associada à infeção por VEB)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária*, erupção cutânea*, prurido*, erupção cutânea generalizada*	Eritema, equimose, alopecia, hiperidrose, acne, lesão cutânea, dermatite	Bolhas, suores noturnos, inchaço da face, eczema, vitiligo, alopecia areata		
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, fraqueza do músculo, artralgia, dorsalgia, dores nas extremidades, espasmos musculares, dor cervical, dor	Rigidez musculoesquelética, desconforto nos membros		Doença de Still do Adulto (DSA)

		musculoesquelética			
Doenças renais e urinárias		Proteinúria, hematúria	Nefrolitíase, cetonúria, nefropatias incluindo doença anti-MBG		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia, menstruação irregular	Displasia do colo do útero, amenorreia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia*, fadiga*, arrepios*	Mal-estar torácico*, dor*, edema periférico, astenia, doença semelhante a gripe, mal-estar geral, dor no local de perfusão			
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina sanguínea	Peso diminuído, aumento de peso, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, teste bacteriano positivo, aumento da glicemia, aumento do volume celular médio		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Contusão, reação relacionada com a perfusão			

[1] As infeções por vírus do herpes incluem: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infeção pelo vírus do herpes, herpes simplex genital, dermatite herpética, herpes simplex oftalmológico, sorologia positiva para herpes simplex.

[2] As infeções por herpes zóster incluem: Herpes zóster, Herpes zóster cutâneo disseminado, herpes zóster oftálmico, Herpes oftálmico, infeção neurológica por Herpes zóster, meningite por Herpes zóster.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os termos marcados com um asterisco (*) na Tabela 1 incluem reações adversas notificadas como Reações Associadas à Perfusão.

Os termos marcados com dois asteriscos (**) na Tabela 1 incluem reações adversas observadas no cenário pós-comercialização que ocorreram na maioria dos casos nos 3 primeiros dias após o início da perfusão de LEMTRADA, a seguir a qualquer uma das doses durante o ciclo do tratamento.

Neutropenia
Foram notificados casos de neutropenia grave (incluindo fatal) nos 2 meses após a perfusão de LEMTRADA.

Perfil de segurança no seguimento de longo prazo

Nos dados de seguimento disponíveis observou-se que o tipo de reações adversas, incluindo gravidade e severidade, ocorridos nos grupos de tratamento com LEMTRADA, incluindo os doentes que receberam ciclos de tratamento adicionais, foram semelhantes aos dos estudos controlados ativos. A incidência de RAP foi maior no ciclo 1 do que nos ciclos subsequentes,

A taxa (acontecimentos por pessoa-ano) da maioria das reações adversas foi comparável ou reduzida nos anos 3-6 em relação aos anos 1 e 2, nos doentes que continuaram a partir de estudos clínicos controlados e que não receberam doses adicionais de LEMTRADA após os 2 ciclos iniciais de tratamento. A taxa de reações adversas da tiroide foi maior no ano três e decresceu a partir daí.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos controlados, dois doentes com EM receberam acidentalmente até 60 mg de LEMTRADA (ou seja, a dose total do ciclo de tratamento inicial) numa única perfusão e notificaram reações graves (cefaleias, erupções cutâneas e hipotensão ou taquicardia sinusal). As doses de LEMTRADA superiores às testadas nos estudos clínicos podem aumentar a intensidade e/ou duração das reações adversas associadas à perfusão ou os respetivos efeitos imunitários.

Não é conhecido um antídoto para a sobredosagem com alemtuzumab. O tratamento consiste na interrupção do medicamento e tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, anticorpos monoclonais, Código ATC: L04AG06.

Mecanismo de ação

Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante e que tem como alvo a glicoproteína de superfície celular CD52 com 21-28 kD. Alemtuzumab é um anticorpo kapa IgG1 com regiões constantes e de estrutura variável humanas e regiões complementares de um anticorpo monoclonal murino (de rato). O anticorpo tem um peso molecular aproximado de 150 kD.

Alemtuzumab liga-se ao CD52, um antigénio da superfície celular presente a níveis elevados nos linfócitos T ($CD3^+$) e B ($CD19^+$) e a níveis mais baixos nas células *natural killer (NK)***,** monócitos e macrófagos. O CD52 não é detetado ou existe em níveis reduzidos nos neutrófilos, plasmócitos ou células estaminais da medula óssea. Alemtuzumab atua através da citólise celular dependente de anticorpos e lise mediada pelo complemento após a ligação à superfície celular de linfócitos T e B.

O mecanismo através do qual LEMTRADA exerce efeitos terapêuticos na EM não está totalmente explicado. No entanto, a investigação sugere efeitos imunomoduladores através da eliminação e repopulação de linfócitos, incluindo:

- Alterações no número, proporções e propriedades de alguns subconjuntos de linfócitos pós-tratamento
- Aumento da representação de subconjuntos de células T reguladoras
- Aumento da representação de linfócitos de memória T e B
- Efeitos transitórios nos componentes da imunidade inata (ou seja, neutrófilos, macrófagos, células NK)

A redução no nível de células B e T em circulação por ação de LEMTRADA, e subsequente repopulação, pode reduzir o potencial de um surto e, consequentemente, atrasar a progressão da doença.

Efeitos farmacodinâmicos

LEMTRADA esgota os linfócitos T e B em circulação após cada ciclo de tratamento, sendo observados os valores mais baixos 1 mês após um ciclo de tratamento (o ponto temporal pós-tratamento mais precoce nos estudos de fase 3). Ocorre repopulação de linfócitos ao longo do tempo, estando a repopulação das células B concluída normalmente após 6 meses. As contagens de linfócitos CD3+ e CD4+ crescem mais lentamente até aos valores normais, mas geralmente não regressam ao valor inicial antes de 12 meses após o tratamento. Aproximadamente 40% dos doentes apresentaram contagens de linfócitos totais a alcançar o limite inferior normal (LIN) 6 meses após cada ciclo de tratamento e aproximadamente 80% dos doentes apresentaram contagens de linfócitos totais a alcançar o LIN 12 meses após cada ciclo.

Os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e células *natural killer* apenas são afetados transitoriamente por LEMTRADA.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de alemtuzumab em EM foram avaliadas em 3 ensaios clínicos aleatorizados, em ocultação para o investigador, com comparador ativo e 1 estudo de extensão não controlado, em ocultação para o investigador, em doentes com EMSR.

O plano/demografia do estudo para os estudos 1, 2, 3 e 4 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Plano do estudo e características iniciais para os estudos 1, 2, 3 e 4			
	Estudo 1	**Estudo 2**	**Estudo 3**
Nome do estudo	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Plano do estudo	Controlado, aleatorizado, em ocultação para o investigador	Controlado, aleatorizado, em dupla ocultação para o investigador	Controlado, aleatorizado, em ocultação para o investigador
Antecedentes da doença	Doentes com EM ativa, definida pela ocorrência de pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores.		Doentes com EM ativa, definida pela ocorrência de pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores e apresentando 1 ou mais lesões realçadas por contraste
Duração	2 anos		3 anos‡
População de estudo	Doentes sem tratamento anterior	Doentes com resposta desadequada a terapia anterior*	Doentes sem tratamento anterior
Características iniciais			
Idade média (anos)	33	35	32
Duração média/mediana da doença	2,0/1,6 anos	4,5/3,8 anos	1,5/1,3 anos
Duração média da terapia anterior para esclerose múltipla (≥1 fármaco utilizado)	Nenhuma	36 meses	Nenhuma
% que recebeu ≥ 2 terapias anteriores para esclerose múltipla	Não aplicável	28%	Não aplicável
Classificação EDSS média inicial	2,0	2,7	1,9
	Estudo 4		
Nome do estudo	CAMMS03409		
Plano do estudo	Estudo de extensão não controlado, em ocultação para o investigador		
População de estudo	Doentes que participaram no CAMMS223, CAMMS323 ou CAMMS32400507 (características iniciais descritas acima)		
Duração da extensão	4 anos		

* Definida como notificação de pelo menos 1 surto nos doentes durante o tratamento com interferão beta ou acetato de glatirâmero após manutenção da farmacoterapia durante pelo menos 6 meses.

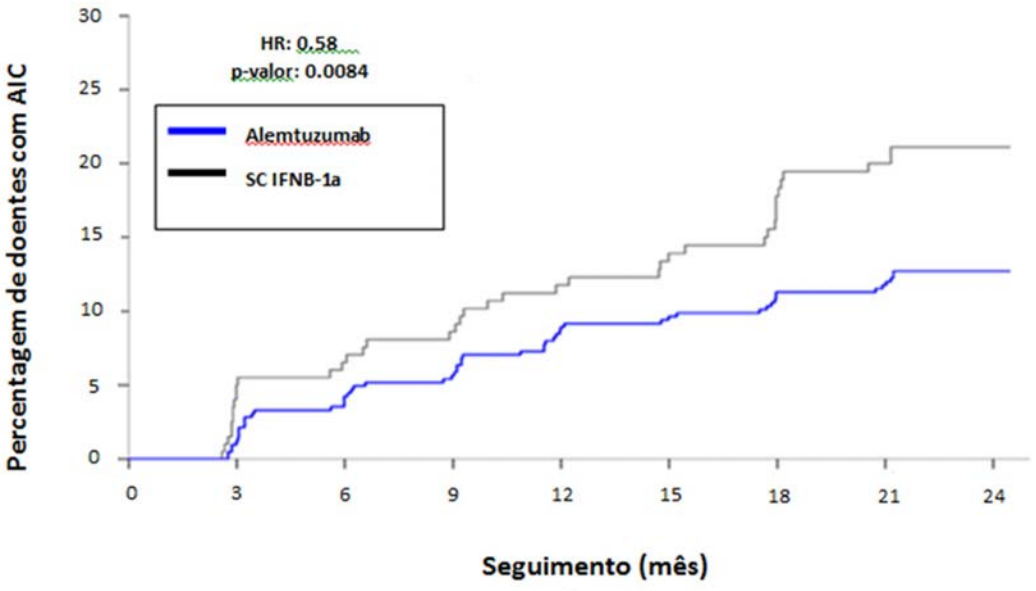
‡ O *endpoint* primário do estudo foi avaliado aos 3 anos. O seguimento adicional forneceu dados com uma mediana de 4,8 anos (máximo 6,7).

Resultados dos estudos 1 e 2 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros finais essenciais clínicos e de RM nos estudos 1 e 2				
	Estudo 1		**Estudo 2**	
Nome do estudo	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Parâmetros finais clínicos	**LEMTRADA 12 mg (N=376)**	**SC IFNB-1a (N=187)**	**LEMTRADA 12 mg (N=426)**	**SC IFNB-1a (N=202)**
Taxa de surtos[1] Taxa de Surtos Anualizada (TSA) (IC de 95%)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Razão da taxa (IC de 95%) Redução do risco	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Incapacidade[1] (Agravamento da Incapacidade Confirmada [AIC] [2] Doentes com 6 meses de AIC (IC de 95%)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Razão de perigo (IC de 95%)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Doentes sem surtos no Ano 2 (IC de 95%)	77,6% (72,9; 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Alteração a partir do valor inicial de EDSS no Ano 2[3] (IC de 95%)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
Parâmetros finais de Ressonância Magnética (0-2 anos)				
Alteração % média no volume de lesão Ressonância Magnética-T2	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Doentes com lesões T2 maiores ou novas no Ano 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Doentes com lesões realçadas por gadolínio no Ano 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Doentes com novas lesões hipointensas T1 no Ano 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Alteração % média da fração do parênquima cerebral	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

1 Parâmetros finais coprimários: TSA e AIC. O estudo era declarado bem-sucedido se pelo menos um dos dois parâmetros finais coprimários fosse cumprido.
2 AIC foi definido como um aumento de pelo menos 1 ponto na escala expandida de estado de incapacidade (EDSS), mantido ao longo de 6 meses, a partir de uma classificação EDSS inicial ≥ 1,0 (aumento de 1,5 pontos para doentes com EDSS inicial de 0).
3 Estimado usando um modelo misto para medidas repetidas.

Figura 1: Tempo para o Agravamento da Incapacidade Confirmada aos 6 meses no estudo 2



Gravidade do surto
Alinhado com o efeito na taxa de surtos, as análises de apoio do estudo 1 (CAMMS323) demonstraram que LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a um número significativamente menor de doentes tratados com LEMTRADA com surtos graves (redução de 61%, p=0,0056) e num número significativamente menor de surtos que conduziram a tratamento com esteroides (redução de 58%, p<0,0001) em comparação com IFNB-1a.
As análises de apoio do estudo 2 (CAMMS32400507) demonstraram que LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a um número significativamente menor de doentes tratados com LEMTRADA com notificação de surtos graves (redução de 48%, p=0,0121) e num número significativamente menor de surtos que conduziram a tratamento com esteroides (redução de 56%, p<0,0001) ou hospitalização (redução de 55%, p=0,0045) em comparação com IFNB-1a.

Melhoria de incapacidade confirmada (MIC)
O tempo até ao início da MIC foi definido como uma diminuição de pelo menos um ponto na EDSS, mantida ao longo de 6 meses, a partir de uma classificação EDSS inicial ≥ 2. A MIC é uma medida da melhoria sustentada da incapacidade. 29% dos doentes tratados com LEMTRADA atingiram a MIC no estudo 2, enquanto apenas 13% dos doentes tratados com IFNB-1a por via subcutânea atingiram este parâmetro final. A diferença foi estatisticamente significativa (p=0,0002).

O estudo 3 (estudo de fase 2 CAMMS223) avaliou a segurança e eficácia de LEMTRADA em doentes com EMSR ao longo de 3 anos. Os doentes apresentaram uma classificação EDSS entre 0-3,0, pelo menos 2 episódios clínicos de EM nos 2 anos anteriores e ≥1 lesão realçada por gadolínio no momento de entrada no estudo. Os doentes não tinham recebido uma terapia anterior para a EM. Os doentes foram tratados com LEMTRADA 12 mg/dia (N=108) ou 24 mg/dia (N=108) uma vez por dia durante 5 dias no mês 0 e durante 3 dias no mês 12 ou IFNB-1a 44 µg (N=107) administrado por via subcutânea 3 vezes

por semana durante 3 anos. Quarenta e seis doentes receberam um terceiro ciclo de tratamento com LEMTRADA a 12 mg/dia ou 24 mg/dia durante 3 dias no mês 24.

Após 3 anos, LEMTRADA reduziu o risco de AIC aos 6 meses em 76% (taxa de perigo de 0,24 [IC de 95%: 0,110, 0,545], p<0,0006) e reduziu a TSA em 67% (razão de taxa de 0,33 [IC de 95%: 0,196, 0,552], p<0,0001) em comparação com SC IFNB-1a por via subcutânea. LEMTRADA 12 mg/dia conduziu a classificações EDSS significativamente mais baixas (melhoria em comparação com o valor inicial) após 2 meses de seguimento, em comparação com IFNB-1a (p<0,0001).

No subgrupo de doentes com EMSR com 2 ou mais surtos no ano anterior e pelo menos 1 lesão em captante de Gadolínio no início do estudo, a taxa anualizada de surtos foi de 0,26 (IC 95%: 0,20, 0,34) no grupo tratado com Lemtrada (n = 205) e 0,51 (IC 95%: 0,40, 0,64) no grupo tratado com IFNB-1a (n = 102) (p <0,0001). Essa análise apenas inclui dados dos estudos da Fase 3 (CAMMS324 e CAMMS323) devido a diferenças nos algoritmos de aquisição da RM entre os estudos de Fase 2 e os de Fase 3. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise *post hoc* e devem ser interpretados com precaução.

Dados de eficácia de longo prazo
O estudo 4, foi um estudo de Fase 3 de extensão, multicêntrico, aberto, em ocultação para o investigador, de eficácia e segurança para doentes com EMSR que participaram no estudo 1, 2 ou 3 (estudos anteriores de fase 2 e 3) para avaliar a eficácia e segurança de LEMTRADA a longo prazo. O estudo fornece dados de eficácia e segurança com uma mediana de 6 anos desde a entrada nos estudos 1 e 2. Os doentes do estudo de extensão (Estudo 4) eram elegíveis para receber conforme necessário o(s) ciclo(s) de tratamento adicionais com LEMTRADA, mediante comprovação documentada da retoma da atividade da doença, definido como a ocorrência ≥1 surto de EM e/ou ≥ 2 lesões cerebrais ou espinhais novas ou aumentadas na ressonância magnética (RM). . O(s) ciclo(s) de tratamento adicionais de LEMTRADA foram administrados com a dose de 12 mg/dia durante 3 dias consecutivos (dose total de 36 mg) pelo menos 12 meses após o ciclo de tratamento anterior.

91,8% dos doentes tratados com LEMTRADA 12 mg nos estudos 1 e 2 entraram no estudo 4. 82,7% desses doentes completaram o estudo. Aproximadamente metade (51,2%) dos doentes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia no estudo 1 ou 2 que foram incluidos no estudo 4, receberam apenas os 2 ciclos iniciais de LEMTRADA e nenhum outro tratamento modificador da doença ao longo de 6 anos de seguimento.
46,6% dos doentes inicialmente tratados com LEMTRADA 12 mg/dia no estudo 1 ou 2 receberam ciclos adicionais após evidência documentada de atividade da doença EM (surto e/ou RM) e da decisão do médico assistente de retratar. Nenhuma característica na entrada no estudo identificou doentes que mais tarde receberiam um ou mais ciclos adicionais.

Ao longo de 6 anos do tratamento inicial com LEMTRADA, os doentes que continuaram mostraram no seguimento taxas de recaída de EM, formação de lesões cerebrais na ressonância magnética e perda de volume cerebral, consistente com os efeitos do tratamento da LEMTRADA durante os estudos 1 e 2, bem como valores de incapacidade predominantemente estáveis ou melhorados. Incluindo o acompanhamento no Estudo 4, os doentes originalmente tratados com LEMTRADA nos Estudos 1 e 2, respetivamente, apresentaram TSA de 0,17 e 0,23, foi observado AIC em 22,3% e 29,7%, enquanto 32,7% e 42,5% obtiveram MIC. Em cada ano do Estudo 4, os doentes de ambos os estudos continuaram a apresentar um baixo risco de desenvolverem novas lesões em T2 (27,4% a 33,2%) ou realçadas por gadolínio (9,4% a 13,5%) e a alteração da percentagem anual da mediana na fração do parênquima cerebral variou entre 0,19% e -0,09%.

Entre os doentes que receberam um ou dois ciclos adicionais de tratamento com LEMTRADA, observaram-se melhorias na taxa de surtos, na atividade por RM e a pontuação média de incapacidade após um primeiro ou segundo retratamento com LEMTRADA (3 e 4 ciclos) quando comparado com os resultados no ano anterior. Para estes doentes, o TSA diminuiu de 0,79 no ano anterior do ciclo 3 para 0,18 um ano depois, e o valor médio de EDSS melhorou de 2,89 para 2,69. A percentagem de doentes com lesões T2 novas ou aumentadas diminuiu de 50,8% no ano anterior ao ciclo 3 para 35,9% um ano depois e a percentagem de doentes com novas lesões realçadas por gadolínio diminuiu de 32,2% para 11,9%. Melhorias semelhantes na TSA, pontuação média de EDSS e nas lesões em T2 e realçadas por gadolínio foram observadas após o ciclo 4 quando comparadas com o ano anterior. Essas melhorias foram subsequentemente mantidas, mas não pode ser feita nenhuma conclusão firme em relação à eficácia a longo prazo (por exemplo, 3 e 4 anos após ciclos de tratamento adicionais) porque muitos doentes completaram o estudo antes de atingir esses pontos de tempo.

Os benefícios e riscos de 5 ou mais ciclos de tratamento não foram estabelecidos.

Imunogenicidade
Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. Os dados refletem a percentagem de dados cujos resultados de teste foram considerados positivos para anticorpos anti-alemtuzumab através de um ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas (ELISA), com confirmação por um ensaio de ligação competitiva. As amostras positivas foram subsequentemente avaliadas quanto à inibição *in vitro* num ensaio de citometria de fluxo. Foram recolhidas amostras de soro dos doentes em ensaios clínicos de EM 1, 3 e 12 meses após cada ciclo de tratamento para determinação de anticorpos anti-alemtuzumab. Aproximadamente 85% dos doentes que receberam LEMTRADA apresentaram um resultado positivo para o teste de anticorpos anti-alemtuzumab durante o estudo, e ≥90% destes doentes apresentaram um resultado também positivo para anticorpos que inibiram a ligação *in vitro* de alemtuzumab. Os doentes que desenvolveram anticorpos anti-alemtuzumab apresentaram estes anticorpos 15 meses após a exposição inicial. Ao longo de 2 ciclos de tratamento, não foi observada uma associação entre a presença de anticorpos anti-alemtuzumab ou inibidores anti-alemtuzumab e uma redução na eficácia, alteração na farmacodinâmica, ou ocorrência de reações adversas, incluindo reações associadas à perfusão. Títulos elevados de anticorpos anti-alemtuzumab observados em alguns doentes foram associados a depleção incompleta de linfócitos após um 3º ou 4º ciclo de tratamento, mas não houve um impacto claro dos anticorpos anti-alemtuzumab sobre a eficácia clínica ou o perfil de segurança de LEMTRADA.

A incidência de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos inibidores) num ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manuseamento das amostras, momento de colheita das amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos anti-LEMTRADA com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganadora.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com alemtuzumab em crianças, desde o nascimento até menos de 10 anos de idade, para tratamento de esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)**.**

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com LEMTRADA em um ou mais subgrupos da população pediátrica para EMSR (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica)**.**

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alemtuzumab foi avaliada num total de 216 doentes com EMSR que receberam perfusões intravenosas de 12 mg/dia ou 24 mg/dia nos 5 dias consecutivos, seguidas de 3 dias consecutivos, 12 meses após o ciclo de tratamento inicial. As concentrações séricas aumentaram com cada dose consecutiva dentro de um ciclo de tratamento e as maiores concentrações foram observadas após a última perfusão de um ciclo de tratamento. A administração de 12 mg/dia resultou numa $C_{máx}$ média de 3014 ng/ml no dia 5 do ciclo de tratamento inicial e de 2276 ng/ml no dia 3 do segundo ciclo de tratamento. A semivida alfa aproximou-se dos 4-5 dias e foi comparável entre ciclos, resultando em concentrações séricas baixas ou abaixo do limiar de deteção no período de 30 dias após cada ciclo de tratamento.

Alemtuzumab é uma proteína, cuja via metabólica prevista, consiste na decomposição em pequenos péptidos e aminoácidos individuais através da ação de enzimas proteolíticas presentes em grande parte do sistema. Não foram realizados estudos clássicos de biotransformação.

Não se pode tirar conclusões com os dados disponíveis sobre o efeito da raça e sexo sobre a farmacocinética de alemtuzumab. A farmacocinética de alemtuzumab em EMSR não foi estudada em doentes com 55 anos de idade ou mais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese e mutagénese

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do alemtuzumab.

Fertilidade e reprodução

O tratamento com alemtuzumab por via intravenosa em doses até 10 mg/kg/dia administradas durante 5 dias consecutivos (AUC de 7,1 vezes a exposição humana à dose diária recomendada) não apresentou um efeito na fertilidade e capacidade reprodutiva em ratos transgénicos huCD52 do sexo masculino. O número de espermatozoides normais foi significativamente reduzido (<10%) em comparação com o controlo e a percentagem de espermatozoides anormais (cabeças separadas ou sem cabeça) aumentou significativamente (até 3%). No entanto, estas alterações não afetaram a fertilidade e foram consideradas não adversas.

Nos ratos do sexo feminino que receberam doses de alemtuzumab até 10 mg/kg/dia por via intravenosa (AUC de 4,7 vezes a exposição humana com a dose diária recomendada) durante 5 dias consecutivos antes da coabitação com ratos selvagens do sexo masculino, o número médio de corpos lúteos e locais de implantação por rato diminuíram significativamente em comparação com os animais de controlo. Foi observada uma diminuição no ganho de peso gestacional na gravidez dos ratos do sexo feminino que receberam as doses 10 mg/kg/dia, em comparação com o controlo.

Um estudo da toxicidade reprodutiva em ratos grávidos expostos a doses de alemtuzumab até 10 mg/kg/dia por via intravenosa (AUC de 2,4 vezes a exposição humana com a dose diária recomendada de 12 mg/dia) durante 5 dias consecutivos durante a gestação resultou num aumento significativo no número de mães com morte ou reabsorção de todos os concetos, em conjunto com uma redução

concomitante do número de mães com fetos viáveis. Não foram observadas malformações ou variações externas, do tecido mole ou do esqueleto com doses até 10 mg/kg/dia.

Foi observada transferência placentária e potencial atividade farmacológica de alemtuzumab em ratos durante a gestação e após o parto. Nos estudos com ratos, foram observadas alterações nas contagens de linfócitos nas ninhadas expostas durante a gestação a doses de alemtuzumab de 3 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos (AUC de 0,6 vezes a exposição humana à dose diária recomendada de 12 mg/dia). O desenvolvimento cognitivo, físico e sexual das ninhadas expostas a alemtuzumab durante a amamentação não foi afetado com doses até 10 mg/kg/dia de alemtuzumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico di-hidratado (E339)
Edetato dissódico di-hidratado
Cloreto de potássio (E508)
Fosfato monopotássico (E340)
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os indicados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Concentrado
4 anos

Solução diluída
A estabilidade química e física durante a utilização foi avaliada em 8 horas a 2°C – 8°C.
De um ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2°C – 8°C, protegido da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Concentrado.
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

LEMTRADA é fornecido num frasco para injetáveis de 2 ml em vidro transparente com uma rolha em borracha butílica e selo de alumínio com cápsula de plástico de abertura fácil.

Tamanho da embalagem: embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser examinado para verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar o conteúdo se detetar partículas ou o concentrado estiver descolorado.
Não agitar os frascos para injetáveis antes da utilização.

Para a administração por via intravenosa, recolha 1,2 ml de LEMTRADA do frasco para uma seringa utilizando uma técnica asséptica. Injete em 100 ml solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão de glucose (5%). Este medicamento não deve ser diluído com outros solventes. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução.

Devem ser tomadas medidas para assegurar a esterilidade da solução preparada. Recomenda-se que o produto diluído seja administrado imediatamente. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/869/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de setembro de 2013

Data da última renovação: 2 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista de datas de referência da União Europeia (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Programa educacional

Antes do lançamento em cada Estado-membro, o Titular da AIM deverá chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes relativamente a um programa educacional para profissionais de saúde (PS) e doentes.

Depois de chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes de cada Estado-membro em que LEMTRADA será comercializado, o Titular da AIM deverá assegurar que, no momento do lançamento e posteriormente, a todos os médicos que pretenderem receitar LEMTRADA é disponibilizado um conjunto de material educacional atualizado para médicos com os seguintes elementos:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para PS
- Lista de verificação do prescritor
- Guia do doente
- Cartão de alerta do doente

O guia para o PS deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. O tratamento com LEMTRADA só deve ser iniciado e supervisionado por um neurologista com experiência no tratamento de doentes com esclerose múltipla, num hospital com acesso a cuidados intensivos.

2. Uma descrição dos riscos associados ao uso de LEMTRADA, nomeadamente:

    - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
    - Nefropatias, incluindo doença anti-membrana basal glomerular (doença anti-MBG)
    - Doenças da tiroide
    - Infeções graves
    - Outras doenças autoimunes ou do sistema imunitário, incluindo LHH, HA, hemofilia A adquirida, doença de Still do Adulto (DSA) e encefalite autoimune (EAI)
    - Reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA, incluindo isquemia do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, disseção arterial cervicoencefálica e hemorragia pulmonar alveolar, trombocitopenia.

- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva

3. Recomendações sobre como reduzir o impacto destes riscos através do aconselhamento, monitorização e gestão adequada dos doentes.
4. Uma secção de “Perguntas frequentes“

A lista de verificação do prescritor deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Lista de testes a realizar no rastreio inicial do doente
2. Ciclo de vacinação a concluir 6 semanas antes do tratamento
3. Verificações de pré-medicação, saúde geral, gravidez e contraceção antes do tratamento
4. Instruções de perfusão (antes, durante e depois) para reduzir o risco de reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA
5. Atividades de monitorização durante o tratamento e durante pelo menos 48 meses após o último tratamento
6. Uma referência específica ao facto de o doente ter sido informado e compreender os riscos de doenças autoimunes, infeções e malignidades, assim como as medidas para as minimizar

O guia do doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Uma descrição dos riscos associados ao uso de LEMTRADA, nomeadamente:
   - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
   - Nefropatias, incluindo doença anti-membrana basal glomerular (doença anti-MBG)
   - Doenças da tiroide
   - Infeções graves
   - Outras doenças secundárias autoimunes ou do sistema imunitário, incluindo HLH, HA, hemofilia A adquirida, doença de Still do Adulto (DSA) e encefalite autoimune (EAI)
   - Reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA, incluindo isquemia do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, disseção arterial cervicoencefálica e hemorragia pulmonar alveolar, trombocitopenia.
   - Púrpura trombocitopénica trombótica
   - Leucoencefalopatia multifocal progressiva
2. Uma descrição dos sinais e sintomas de riscos de autoimunidade
3. Uma descrição do melhor procedimento a seguir se surgirem sinais e sintomas destes riscos (p. ex., como contactar o seu médico)
4. Recomendações acerca do planeamento do calendário de monitorização

O cartão de alerta do doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

1. Uma advertência para os PS responsáveis pelo tratamento do doente em qualquer momento, incluindo em condições de emergência, acerca do tratamento do doente com LEMTRADA
2. O tratamento com LEMTRADA pode aumentar o risco de:
    - Reações mediadas pelo sistema imunitário, como alterações da tiroide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
    - Nefropatias, incluindo doença anti-membrana basal glomerular (doença anti-MBG), hepatite autoimune (HAI), hemofilia A adquirida e LHH, PTT, LMP
    - Infeções graves
    - Reações graves associadas temporalmente à perfusão de LEMTRADA, incluindo isquemia do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, disseção arterial cervicoencefálica e hemorragia pulmonar alveolar, trombocitopenia.
3. Informações de contacto do prescritor de LEMTRADA

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Para investigar a incidência de mortalidade em doentes tratados com Lemtrada em comparação com uma população relevante de doentes, o titular da AIM deve enviar os resultados de um estudo de segurança pós-autorização comparando Lemtrada a um controlo adequado.	Q3 2024
Estudo de segurança pós-autorização não-intervencional (PASS): para avaliar a conformidade com a indicação terapêutica e a eficácia das medidas de minimização do risco de reações adversas cardiovasculares e cerebrovasculares em estreita associação temporal com a perfusão de Lemtrada e reações adversas mediadas pelo sistema imunitário, o titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo de utilização de medicamentos.	Q3 2024

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR/EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão
alemtuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

E339, edetato dissódico di-hidratado, E508, E340, E433, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
12 mg/1,2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Administrar dentro de um período de 8 horas após a diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Conservar no frigorífico.
Não congelar-nem agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/869/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO/FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

LEMTRADA 12 mg concentrado estéril
alemtuzumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

LEMTRADA 12 mg concentrado para solução para perfusão
alemtuzumab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a administração deste medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é LEMTRADA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA
3. Como LEMTRADA é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar LEMTRADA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é LEMTRADA e para que é utilizado

LEMTRADA contém a substância ativa alemtuzumab, a qual é usada para tratar uma forma de esclerose múltipla (EM) em adultos, chamada esclerose múltipla surto-remissão (EMSR). LEMTRADA não cura a EM, mas pode reduzir o número de surtos de EM. Pode também ajudar a abrandar ou reverter o desenvolvimento de sinais e sintomas de EM. Nos estudos clínicos, os doentes tratados com LEMTRADA tiveram menos surtos e apresentaram uma menor probabilidade de agravamento de incapacidade, em comparação com os doentes tratados com interferão beta injetado várias vezes por semana.
LEMTRADA é utilizado se a sua EM for muito ativa, apesar de ter sido tratado com pelo menos um outro medicamento para a EM ou se a sua EM estiver a evoluir rapidamente.

O que é a esclerose múltipla?
A EM é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). Na EM, o seu sistema imunitário, por erro, ataca o revestimento protetor (mielina) das fibras nervosas, causando inflamação. Quando a inflamação provoca sintomas, ocorre uma situação frequentemente chamada “ataque” ou “surto”. Os doentes com EMSR sofrem surtos, seguidos de períodos de recuperação.

Os sintomas apresentados são determinados pela parte afetada do sistema nervoso central. Os danos nos nervos durante esta inflamação podem ser reversíveis, mas com a progressão da doença os danos podem acumular-se e tornar-se permanentes.

Como funciona LEMTRADA

LEMTRADA ajusta o seu sistema imunitário para limitar os ataques do mesmo ao seu sistema nervoso.

2. O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA

Não utilize LEMTRADA:
- se tem alergia ao alemtuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está infetado com o vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- se sofre de uma infeção grave
- se tiver alguma das seguintes condições:
    - outra doença autoimune além da esclerose múltipla
    - pressão arterial elevada não controlada
    - história de rutura dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro
    - história de AVC
    - história de ataque cardíaco ou dor no peito
    - história de alterações hemorrágicas

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes da administração de LEMTRADA. Depois de receber um ciclo de tratamento com LEMTRADA, o doente poderá apresentar um maior risco de desenvolver outras doenças autoimunes, ou de sofrer infeções graves. É importante compreender estes riscos e como os monitorizar. Ser-lhe-ão fornecidos um Cartão de Alerta do Doente e um Guia do Doente com informações adicionais. É importante manter o Cartão de Alerta do Doente consigo durante o tratamento e durante 4 anos após a última perfusão com LEMTRADA, visto que os efeitos indesejáveis podem ocorrer vários anos após o tratamento. Quando receber tratamento médico, mesmo que não seja para a EM, mostre o Cartão de Alerta do Doente ao médico.

O seu médico irá realizar análises de sangue antes de começar o tratamento com LEMTRADA. Estas análises são realizadas para verificar se pode tomar LEMTRADA. O seu médico também deverá assegurar que não tem certas condições ou doenças antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA.

- **Doenças autoimunes**

O tratamento com LEMTRADA pode aumentar o risco de doenças autoimunes. São doenças em que o seu sistema imunitário não funciona corretamente e ataca o seu organismo. Em seguida são fornecidas informações acerca de algumas doenças específicas observadas em doentes com EM tratados com LEMTRADA.

As doenças autoimunes podem ocorrer muitos anos após o tratamento com LEMTRADA. Por este motivo, são necessárias análises regulares ao sangue e urina até 4 anos após a última perfusão. As análises são necessárias mesmo se se sentir bem e os seus sintomas de EM estiverem controlados. Existem certos sinais e sintomas para os quais deve estar alerta. Além disso, essas doenças podem ocorrer após os quatro anos; pelo que deve continuar a procurar sinais e sintomas, mesmo depois de não precisar de fazer mais análises mensais de sangue e urina. São fornecidas mais informações acerca dos sinais e sintomas, análises e ações necessárias nas secções 2 e 4 – *doenças autoimunes*.

Podem ser encontradas outras informações úteis acerca destas doenças autoimunes (e do rastreio das mesmas) no **Guia do Doente do LEMTRADA**.

- Hemofilia A adquirida

Pouco frequentemente, os doentes desenvolveram um **distúrbio hemorrágico** causado por anticorpos que atuam contra o fator VIII (uma proteína necessária para a coagulação normal do sangue), chamada hemofilia A adquirida. Essa doença deve ser diagnosticada e tratada imediatamente. Os sintomas da hemofilia A adquirida são descritos na secção 4.

- **Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)**

Frequentemente, os doentes têm desenvolvido uma **doença hemorrágica** provocada por um número baixo de plaquetas no sangue, chamada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Esta condição deve ser diagnosticada e tratada precocemente; caso contrário, os efeitos podem ser **graves ou mesmo fatais**. Os sinais e sintomas de PTI são descritos na secção 4.

- **Doença renal (p. ex., a doença anti-MBG)**

Raramente, os doentes têm desenvolvido problemas nos **rins** relacionados com autoimunidade como, por exemplo, a doença anti-membrana basal glomerular (doença anti-MBG). Os sinais e sintomas de doença renal são descritos na secção 4. Caso não seja tratada, pode provocar insuficiência renal, sendo necessário efetuar diálise ou transplante, podendo resultar em morte.

- **Doenças da tiroide**

Muito frequentemente, os doentes têm apresentado uma doença autoimune da **glândula tiroide** que afeta a capacidade da glândula de produzir ou controlar hormonas importantes para o metabolismo.
LEMTRADA pode provocar diferentes tipos de doenças da tiroide, incluindo:

- **Glândula tiroide demasiado ativa** (hipertiroidismo), quando a tiroide produz demasiadas hormonas
- **Glândula tiroide pouco ativa** (hipotiroidismo), quando a tiroide não produz hormonas suficientes.

Os sinais e sintomas das doenças da tiroide são descritos na secção 4.

Se desenvolver uma doença da tiroide, na maioria dos casos será necessário tratamento para o resto da vida com medicamentos que controlam esta doença e, em alguns casos, pode ser necessário remover a glândula tiroide.

É muito importante receber o tratamento correto para uma doença da tiroide, especialmente se engravidar depois de usar LEMTRADA. Uma doença da tiroide não tratada pode ser prejudicial para o bebé durante a gravidez ou depois do parto.

- **Inflamação do fígado**

Alguns doentes desenvolveram inflamação do fígado após receberem LEMTRADA. A inflamação do fígado pode ser diagnosticada a partir das análises de sangue que realizará regularmente após o tratamento com LEMTRADA. Informe o seu médico se desenvolver um ou mais dos seguintes sintomas: náuseas, vómitos, dor abdominal, fadiga, perda de apetite, pele ou olhos amarelos, urina escura ou hemorragia ou nódoas negras, mais facilmente do que o normal.

- **Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)**

Uma doença da coagulação do sangue denominada púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) pode ocorrer com LEMTRADA. Os coágulos sanguíneos formam-se nos vasos sanguíneos e podem ocorrer em todo o corpo. Procure imediatamente ajuda médica se tiver algum dos seguintes sintomas: nódoas negras na pele ou na boca que podem aparecer como

pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, febre, confusão mental, alterações na fala, amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia), baixa quantidade de urina, urina de cor escura. É aconselhável procurar atendimento médico com urgência, pois a PTT pode ser fatal (consulte a secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis ").

- **Sarcoidose**

Houve notificações de uma doença do sistema imunitário (sarcoidose) em doentes tratados com LEMTRADA. Os sintomas podem incluir tosse seca persistente, falta de ar, dor torácica, febre, inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, erupções cutâneas e visão turva.

- **Encefalite Autoimune**

A encefalite autoimune (um distúrbio cerebral imunomediado), pode ocorrer após o tratamento com LEMTRADA. Esta doença pode incluir sintomas como, alterações comportamentais e/ou psiquiátricas, perda de memória de curto prazo e convulsões. Os sintomas podem ser semelhantes a uma recaída de EM. Se desenvolver um ou mais destes sintomas contacte o seu médico.

- **Outras condições autoimunes**

Pouco frequentemente, os doentes têm apresentado doenças autoimunes relacionadas com os **glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos do sangue**. Estas doenças podem ser diagnosticadas nas análises de sangue realizadas regularmente após o tratamento com LEMTRADA. Se desenvolver alguma destas condições, o seu médico irá informá-lo(a) e tomar as medidas necessárias para o tratamento.

- **Reações associadas à perfusão**

A maioria dos doentes tratados com LEMTRADA apresentará efeitos indesejáveis no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão. Para tentar reduzir as reações à perfusão, o seu médico irá administrar outro(s) medicamento(s) (ver secção 4 – *reações associadas à perfusão*).

- **Outras reações graves que ocorram logo após a perfusão do LEMTRADA**

Alguns doentes tiveram reações graves ou potencialmente fatais após a perfusão de LEMTRADA, incluindo hemorragia no pulmão, ataque cardíaco, AVC ou rutura dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro. Podem ocorrer reações após qualquer uma das doses durante o ciclo do tratamento. Na maioria dos casos, as reações ocorreram nos primeiros 3 dias da perfusão. O seu médico irá monitorizar os sinais vitais, incluindo a tensão arterial, antes e durante a perfusão. Obtenha ajuda imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas: dificuldade em respirar, tosse com sangue, dor no peito, face descaída, dor de cabeça grave súbita, fraqueza num lado do corpo, dificuldade em falar ou dor no pescoço.

- **Linfohistiocitose hemofagocítica**

O tratamento com LEMTRADA pode aumentar o risco de ativação excessiva de glóbulos brancos associados com a inflamação (linfohistiocitose hemofagocítica), que pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada precocemente. Se sentir sintomas múltiplos, como febre, glândulas inchadas, nódoas negras ou erupções na pele, contacte imediatamente o seu médico.

- **Doença de Still do Adulto (DSA)**

DSA é uma doença rara que tem o potencial de causar inflamação de múltiplos órgãos com vários sintomas, como febre > 39 °C ou 102,2 °F com duração superior a 1 semana, dor, rigidez com ou sem inchaço em múltiplas articulações e/ou erupção cutânea. Se tiver uma combinação destes sintomas, contacte imediatamente o seu médico.

- **Infeções**

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam um maior risco de **infeções graves** (ver secção 4 – *infeções*). De uma forma geral, as infeções podem ser tratadas com medicamentos convencionais.

Com vista a reduzir a probabilidade de contrair uma infeção, o seu médico irá verificar se os outros medicamentos que está a tomar podem afetar o seu sistema imunitário. Por este motivo, **é importante informar o seu médico sobre todos os medicamentos que estiver a tomar**.

Além disso, fale com o seu médico, se tiver uma infeção grave antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA, pois **o seu médico deve adiar o tratamento até que a infeção esteja resolvida.**

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam um maior risco de infeção com herpes (p. ex., **uma lesão herpética**). De uma forma geral, quando um doente já teve uma infeção com herpes, apresenta um maior risco de desenvolver outra infeção com herpes. Também é possível desenvolver uma infeção com herpes pela primeira vez. Recomenda-se que o seu médico receite medicamentos para reduzir a probabilidade de desenvolver uma infeção com herpes, os quais devem ser tomados durante os dias em que receber o tratamento com LEMTRADA e durante um mês após o tratamento.

Além disso, é possível que surjam infeções que podem resultar em **doenças do colo do útero**. Por este motivo, recomenda-se que todas as doentes do sexo feminino façam um rastreio anual, p. ex., um esfregaço do colo do útero. O seu médico irá informá-la sobre os testes necessários**.**

Foram notificadas infeções por um vírus denominado **citomegalovírus** em doentes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no período de 2 meses após o início do tratamento com alemtuzumab. Informe de imediato o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre ou gânglios inchados.

Os doentes tratados com LEMTRADA tiveram infeções devido a um vírus **chamado vírus Epstein-Barr (VEB)**, incluindo casos com inflamação do fígado grave e por vezes fatal. Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de infeção como febre, glândulas inchadas ou fadiga.

Os doentes tratados com LEMTRADA apresentam também um maior risco de desenvolver **infeção por *listeria*** (uma infeção bacteriana causada pela ingestão de alimentos contaminados). A infeção por Listeria pode causar doenças graves, incluindo *meningites*, mas pode ser tratada com medicamentos apropriados. Para reduzir este risco, deverá evitar a ingestão de carnes cruas ou mal passadas, queijos de pasta mole e produtos lácteos não pasteurizados duas semanas antes do tratamento, durante e pelo menos um mês após o tratamento com LEMTRADA.

Se viver numa região em que as infeções **tuberculosas** são frequentes, poderá apresentar um maior risco de infeção com tuberculose. O rastreio da tuberculose será feito pelo seu médico.

Se for um portador de **infeção de hepatite B ou hepatite C** (infeções que afetam o fígado), são necessárias precauções adicionais antes de receber o tratamento com LEMTRADA, visto que não se sabe se o tratamento pode resultar na ativação da infeção de hepatite e, consequentemente, danificar o seu fígado.

Verificaram-se casos de uma infeção cerebral rara chamada PML (leucoencefalopatia multifocal progressiva) em doentes que receberam LEMTRADA. Foi notificada PML em doentes com outros fatores de risco, especificamente tratamento prévio com produtos para a EM associados à PML.
A PML pode levar a uma incapacidade grave ao longo de semanas ou meses e pode ser fatal.

Os sintomas podem ser semelhantes a um surto da EM e incluem fraqueza progressiva ou descoordenação dos membros, distúrbios da visão, dificuldades de fala ou alterações no pensamento, memória e orientação, levando a confusão e alterações da personalidade. É importante informar os seus familiares ou cuidadores sobre o seu tratamento, pois eles podem notar sintomas que você não nota. Contacte o seu médico imediatamente se você desenvolver algum sintoma sugestivo de PML.

• **Pneumonite e pericardite**
Foi notificada pneumonite (inflamação dos pulmões) em doentes tratados com LEMTRADA. A maioria dos casos ocorreu no primeiro mês após o tratamento com LEMTRADA. Foram também notificados casos de derrame pericárdico (coleta de líquido ao redor do coração) e pericardite (inflamação do revestimento ao redor do coração) em doentes tratados com LEMTRADA. Deverá informar o seu médico quando apresentar sintomas como falta de ar, tosse, pieira, dor ou aperto no peito e tosse com sangue, pois estes podem ser causados por pneumonite, derrame pericárdico ou pericardite.

• **Inflamação da vesícula biliar**
LEMTRADA pode aumentar o risco de contrair inflamação da vesícula biliar. Esta pode ser uma condição médica séria que pode constituir perigo de vida. Deve informar o seu médico se tiver sintomas como dor ou desconforto no estômago, febre, náuseas ou vómitos.

- **Cancro previamente diagnosticado**

Se já tiver sido diagnosticado com cancro, informe o seu médico.

- **Vacinas**

Não se sabe se LEMTRADA afeta a sua resposta às vacinas. Se não tiver concluído o programa de vacinação, o seu médico deverá ponderar se deve receber a vacinação antes do tratamento com LEMTRADA. Particularmente, se nunca a tiver recebido, o seu médico deverá considerar a vacinação contra a varicela. Qualquer vacinação tem de ser administrada pelo menos 6 semanas antes de começar um ciclo de tratamento com LEMTRADA.

NÃO deve receber certos tipos de vacinas (**vacinas virais vivas**) se tiver recebido LEMTRADA recentemente.

Crianças e adolescentes
LEMTRADA não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que não foi estudado em doentes com EM com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e LEMTRADA
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou ou se vier a tomar outros medicamentos (incluindo qualquer vacinação ou medicamentos á base de plantas).

Além de LEMTRADA, existem outros tratamentos (incluindo tratamentos para a EM ou para outras condições) que podem afetar o seu sistema imunitário e, consequentemente, a capacidade de combater infeções. Se estiver a receber um medicamento deste tipo, o seu médico poderá solicitar que interrompa esta medicação antes de iniciar o tratamento com LEMTRADA.

Gravidez
Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes da administração deste medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos de contraceção eficazes durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após cada ciclo de tratamento.

Se engravidar depois do tratamento com LEMTRADA e apresentar uma doença da tiroide durante a gravidez, são necessárias precauções adicionais. As doenças da tiroide podem ser prejudiciais para o bebé (ver secção 2 *Advertências e precauções – doenças autoimunes*).

Amamentação
Não se sabe se LEMTRADA pode ser transferido para o bebé através do leite materno, mas existe essa possibilidade. Recomenda-se a interrupção da amamentação durante cada ciclo de tratamento com LEMTRADA e durante 4 meses após cada ciclo de tratamento. No entanto, uma vez que o leite materno pode ser benéfico (pode ajudar a proteger o bebé contra infeções), fale com o seu médico se planear amamentar o seu bebé. O seu médico irá aconselhá-la, tendo em conta o melhor para si e para o seu bebé.

Fertilidade
Durante o ciclo de tratamento e nos 4 meses subsequentes, poderá ter LEMTRADA no seu organismo. Não é sabido se LEMTRADA terá um efeito na fertilidade durante este período. Fale com o seu médico se planear engravidar. Não há evidências de que o LEMTRADA tenha impacto na fertilidade masculina.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Muitos doentes apresentam efeitos indesejáveis no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão com LEMTRADA e alguns destes efeitos, p. ex., tonturas, podem tornar a condução de veículos ou utilização de máquinas pouco segura. Se apresentar estes efeitos indesejáveis, interrompa estas atividades até se sentir melhor.

LEMTRADA contém potássio e sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de **potássio** (39 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "isento de potássio".
Este medicamento contém menos de 1 mmol de **sódio** (23 mg) por perfusão, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como LEMTRADA é administrado

O seu médico irá explicar-lhe como LEMTRADA será administrado. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O tratamento inicial que irá receber, consiste numa perfusão por dia durante 5 dias (ciclo 1) e uma perfusão por dia durante 3 dias 1 ano mais tarde (ciclo 2).
LEMTRADA não é administrado entre os dois ciclos. Dois ciclos de tratamento podem reduzir a atividade da EM até 6 anos.

Alguns doentes, que apresentem sintomas ou sinais de doença de EM após os dois ciclos iniciais, podem receber um ou dois ciclos de tratamento adicionais consistindo numa perfusão por dia durante 3 dias. Estes ciclos adicionais de tratamento podem ser administrados doze meses ou mais após os tratamentos anteriores.

A dose diária máxima é uma perfusão.

LEMTRADA será administrado por perfusão numa veia. Cada perfusão demora cerca de 4 horas. A monitorização de efeitos indesejáveis e as análises regulares devem ser mantidas durante 4 anos após a última perfusão.

Para ajudar a compreender a duração dos efeitos do tratamento e a duração do seguimento necessário, consulte o diagrama seguinte.

*NOTA: Um estudo de acompanhamento dos doentes durante 6 anos após a primeira infusão (ciclo 1) demonstrou que a maioria dos doentes não precisa de tratamento posterior após os 2 ciclos de tratamento inicial.

Seguimento após o tratamento com LEMTRADA
Depois de receber LEMTRADA, é necessário realizar análises regulares para assegurar o diagnóstico e tratamento imediato de qualquer efeito indesejável potencial. Estas análises devem continuar durante 4 anos após a última perfusão e estão descritas na secção 4 – *efeitos indesejáveis mais importantes*.

Se for administrado mais LEMTRADA do que deveria
Os doentes que receberam demasiado LEMTRADA acidentalmente numa perfusão apresentaram reações graves como, por exemplo, dor de cabeça, erupção na pele, tensão arterial baixa ou ritmo do coração aumentado. As doses superiores à dose recomendada podem resultar em reações associadas à perfusão mais graves ou mais prolongadas (ver secção 4) ou num efeito mais intenso no sistema imunitário. O tratamento consiste na interrupção da administração de LEMTRADA e tratamento dos sintomas.

Doses em falta de LEMTRADA
É pouco provável que a sua dose seja esquecida, uma vez que é administrada por um profissional de saúde. No entanto, tenha em atenção que, caso não tenha efetuado uma dose, esta não deve ser administrada no mesmo dia que a dose agendada.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os **efeitos indesejáveis mais importantes** são as doenças **autoimunes** descritas na secção 2, incluindo:

- **Hemofilia A adquirida** (um tipo de distúrbio hemorrágico) (pouco frequente - pode afetar até 1 em 100 pessoas): pode aparecer como hematomas espontâneos, hemorragias nasais, articulações doridas ou inchadas, outros tipos de hemorragia ou hemorragia de um corte que pode demorar mais que o normal para parar.
- **PTI (doença hemorrágica),** (frequente – pode afetar 1 em 10 pessoas): pode apresentar-se como pequenos pontos espalhados na pele, de cor vermelha, cor-de-rosa ou roxa; tendência para nódoas-negras; maior dificuldade em controlar hemorragias devido a cortes; períodos menstruais mais intensos, mais longos ou mais frequentes do que o normal; hemorragia entre períodos menstruais; hemorragias novas nas gengivas ou nariz ou de duração superior ao normal; ou tossir sangue.
- **Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT),** (rara - pode afetar até 1 em 1,000 pessoas): pode manifestar-se como nódoas negras na pele ou na boca, que podem aparecer como pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, febre, confusão mental, alterações na fala, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), baixa quantidade de urina, urina de cor escura.
- **doenças renais**, (raro – pode afetar 1 em 1.000 pessoas): pode apresentar-se como presença de sangue na urina (urina vermelha ou cor de chá), ou inchaço nas pernas ou pés. Também pode provocar-lhe danos nos pulmões, podendo tossir sangue.

Se observar algum destes sinais ou sintomas de hemorragia ou de doenças renais, comunique os sintomas imediatamente ao seu médico. Se não conseguir falar com o seu médico, procure cuidados médicos imediatamente.

- **doenças da tiroide**, (muito frequente – pode afetar mais de 1 em 10 pessoas): pode apresentar-se como suores excessivos; perda ou ganho inexplicável de peso; inchaço nos olhos; nervosismo; batimento cardíaco rápido; sensação de frio; cansaço progressivo; ou situação nova de prisão de ventre.
- **alterações dos glóbulos vermelhos ou brancos,** (pouco frequente – pode afetar 1 em 100 pessoas) diagnosticadas a partir das análises de sangue.
- **sarcoidose** (pouco frequente — pode afetar 1 em 100 pessoas): os sintomas podem incluir tosse seca persistente, falta de ar, dor torácica, febre, inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, erupções cutâneas e visão turva.
- **encefalite autoimune (**pouco frequente – pode afetar 1 em 100 pessoas): pode incluir sintomas como alterações comportamentais e ou/psiquiátricas, perda de memória a curto prazo ou convulsões. Os sintomas podem ser semelhantes a uma recaída de EM.

Todos estes efeitos indesejáveis graves podem surgir vários anos depois de receber LEMTRADA. **Se observar algum destes sinais ou sintomas, comunique-os imediatamente ao seu médico.** Também deverá realizar análises regulares ao sangue e urina para assegurar que estas doenças são **tratadas imediatamente** caso se desenvolvam.

Resumo das análises de rastreio de doenças autoimunes:

Análise	**Quando?**	**Durante quanto tempo?**
Análise de sangue (para diagnosticar todos os efeitos indesejáveis graves	**Antes do início do tratamento e mensalmente após o tratamento**	**Durante 4 anos após a última perfusão de LEMTRADA**

importantes indicados acima)		
Análise de urina (análise adicional para diagnosticar afeções renais)	**Antes do início do tratamento e mensalmente após o tratamento**	**Durante 4 anos após a última perfusão de LEMTRADA**

Após este período, se apresentar sintomas de PTI, hemofilia A adquirida, PTT, problemas dos rins ou da tiroide, o seu médico irá realizar mais testes. Deverá permanecer atento a sinais e sintomas de efeitos indesejáveis após o período de quatro anos, conforme indicado no guia do doente, e deverá manter o Cartão de Alerta do Doente consigo.

Um **risco maior de infeções** é outro efeito indesejável importante (ver as informações abaixo sobre a frequência das infeções nos doentes). Na maioria dos casos as infeções são ligeiras, mas podem ocorrer **infeções graves**.

Contacte o seu médico imediatamente se observar qualquer um destes sinais de infeção
- febre e/ou arrepios
- gânglios inchados

Para ajudar a reduzir o risco de algumas infeções, o seu médico poderá ponderar a vacinação contra a varicela e/ou outras vacinações que o médico considerar necessárias para si (ver secção 2: *O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA – Vacinas*). O seu médico poderá também receitar um medicamento para as lesões herpéticas (ver secção 2: *O que precisa de saber antes da administração de LEMTRADA – Infeções*).

Os **efeitos indesejáveis mais frequentes** são **reações associadas à perfusão** (ver as informações abaixo sobre a frequência destes efeitos nos doentes), as quais podem ocorrer no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão. Na maioria dos casos as reações são ligeiras, mas podem ocorrer algumas reações graves. Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas.

Para tentar reduzir as reações à perfusão, o seu médico irá administrar medicamentos (corticosteroides) antes de cada uma das 3 primeiras perfusões de um ciclo de LEMTRADA. Podem ser administrados outros tratamentos para controlar estas reações antes da perfusão ou quando surgirem sintomas. Além disso, será monitorizado durante a perfusão e durante 2 horas após a perfusão. Se surgirem reações graves, a perfusão pode ser abrandada ou até interrompida.

Consulte o **Guia do Doente do LEMTRADA** para obter mais informações acerca destes eventos.

Estes são os **efeitos indesejáveis** que pode apresentar:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- **Reações associadas à perfusão** que podem surgir no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão: alteração da frequência cardíaca, dor de cabeça, erupção na pele, erupção na pele em todo o corpo, febre, , urticária, arrepios, comichão, vermelhidão no rosto e pescoço, sensação de cansaço, náuseas
- **Infeções**: infeções das vias respiratórias (p. ex., constipação e sinusite), infeções do trato urinário, infeções pelo vírus do herpes
- Diminuição do número de glóbulos brancos (linfócitos, leucócitos, neutrófilos)
- Distúrbios da tiroide, como a glândula tiroidea sobre-ativa ou sub-ativa

Frequentes (podem afetar 1 em 10 pessoas)

- **Reações associadas à perfusão** que podem surgir no momento da perfusão ou até 24 horas após a perfusão: indigestão, mal-estar no peito, dor, tonturas, alteração do paladar, dificuldade em dormir, dificuldade em respirar, falta de ar, tensão arterial baixa, dor no local da perfusão
- **Infeções**: tosse, infeção do ouvido, doença parecida com gripe, bronquite**,** pneumonia, candidíase oral (afta) ou vaginal, herpes, lesões herpéticas, gânglios inchados ou aumentados, gripe, infeções por herpes zóster, infeção dentária
- Aumento da contagem de glóbulos brancos, como neutrófilos, eosinófilos (diferentes tipos de glóbulos brancos), anemia, diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos, hematomas ou sangramentos fáceis ou excessivos, inchaço dos gânglios linfáticos
- Resposta imune exagerada
- dor nas costas, pescoço, braços ou pernas, dor muscular, espasmos musculares, dor nas articulações, dor na boca ou garganta
- inflamação da boca/gengivas/língua
- desconforto geral, fraqueza, vómito, diarreia, dor abdominal, gripe gástrica, soluços
- teste hepático anómalo
- azia
- anomalias que podem ser detetadas durante os exames: presença de sangue ou proteínas na urina, ritmo do coração diminuído, batimento cardíaco irregular ou anómalo, tensão arterial alta, insuficiência renal, glóbulos brancos na urina
- contusão
- Surto de EM
- tremores, perda de sensação, sensação de ardor ou formigueiro
- glândula tiroide com atividade excessiva ou insuficiente autoimune, anticorpos anti-tiroideos ou bócio (inchaço da glândula tiroide no pescoço)
- inchaço dos braços e/ou pernas
- problemas de visão, conjuntivite, doença ocular associada à doença da tiroide
- sensação de giro ou perda de equilíbrio, enxaquecas
- sensação de ansiedade, depressão
- menstruação irregular ou com intensidade ou duração anómalas
- acne, vermelhidão na pele, suores excessivos, descoloração da pele, lesão cutânea, dermatite
- hemorragias nasais, nódoas-negras
- perda de cabelo
- asma
- dor muscular e óssea, desconforto no peito

Pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas):

- **Infeções**: gripe do estômago, inflamação das gengivas, fungos nas unhas, inflamação das amígdalas, sinusite aguda, infeção bacteriana da pele, infeção por citomegalovírus
- **pneumonite**
- pé de atleta
- esfregaço vaginal anómalo, maior sensibilidade, distúrbios sensoriais, como entorpecimento, formigueiro e dor, dor de cabeça de tensão
- visão dupla
- dor de ouvidos
- dificuldade ao engolir, irritação da garganta, tosse com expetoração
- peso diminuído, aumento de peso, diminuição do número de glóbulos vermelhos, aumento da glicemia, aumento do tamanho de glóbulos vermelhos

- prisão de ventre, refluxo ácido, boca seca
- sangramento retal
- hemorragia das gengivas
- diminuição do apetite
- bolhas, suores noturnos, inchaço da face, eczema
- rigidez, desconforto nos braços ou pernas, doença renal
- cálculos renais, excreção de corpos cetónicos na urina
- sistema imunológico enfraquecido / fraco
- tuberculose
- inflamação da vesícula biliar com ou sem cálculos biliares
- verrugas
- alteração autoimune caracterizada por hemorragia (hemofilia A adquirida)
- sarcoidose
- distúrbio cerebral autoimune (encefalite autoimune).
- áreas da pele que perderam cor (vitiligo)
- perda de cabelo irregular autoimune (alopecia areata)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
- ativação excessiva de glóbulos brancos associados com a inflamação (linfohistiocitose hemofagocítica)
- doença autoimune da coagulação do sangue (púrpura trombocitopénica trombótica, PTT)

Desconhecido (não pode ser calculado com os dados disponíveis)
- Listeriose/*listeria meningitis*
- hemorragia nos pulmões
- ataque cardíaco
- acidente vascular cerebral (AVC)
- rutura das artérias carótidas ou vertebrais (vasos sanguíneos que irrigam o cérebro)
- infeção causada pelo vírus conhecido como Epstein-Barr
- doença inflamatória que afeta vários órgãos, Doença de Still do Adulto (DSA)

Mostre o Cartão de Alerta do Doente e este folheto informativo a qualquer médico envolvido no seu tratamento, não apenas ao seu neurologista.

Também poderá encontrar estas informações no Cartão de Alerta do Doente e no Guia do Doente que lhe foram entregues pelo seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar LEMTRADA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco após "VAL." O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente após a diluição, devido ao possível risco de contaminação microbiana. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2°C a 8°C, protegido da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de LEMTRADA
A **substância ativa** é alemtuzumab.
Cada frasco para injetáveis contém 12 mg de alemtuzumab em 1,2 ml.

Os **outros componentes** são:
- fosfato dissódico di-hidratado (E339)
- edetato dissódico di-hidratado
- cloreto de potássio (E508)
- fosfato monopotássico (E340)
- polissorbato 80 (E433)
- cloreto de sódio
- água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de LEMTRADA e conteúdo da embalagem
LEMTRADA é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) transparente, incolor a ligeiramente amarelo, fornecido num frasco para injetáveis de vidro com rolha.

Existe 1 frasco para injetáveis em cada embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Bélgica

Fabricante

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
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

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.
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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Para auxiliar na informação dos doentes relativamente aos possíveis efeitos indesejáveis e para fornecer instruções de procedimento em caso de certos efeitos indesejáveis, são disponibilizados os seguintes materiais para minimização de riscos:

1 Cartão de Alerta do Doente: O doente deve apresentar o cartão a outros prestadores de cuidados de saúde para os alertar relativamente ao uso de LEMTRADA pelo doente
2 Guia do Doente: Fornece mais informações acerca de reações autoimunes, infeções e outras informações.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informações sobre minimização de riscos – doenças autoimunes

- É extremamente importante que o seu doente compreenda a necessidade de realizar análises periódicas (durante 4 anos após a última perfusão), mesmo se o doente se apresentar assintomático e a EM estiver bem controlada.

- Em conjunto com o seu doente, deverá planear e gerir a monitorização periódica.

- Se o doente não cumprir estes requisitos, poderá ser necessário salientar os riscos associados ao não cumprimento das análises de monitorização programadas.

- Deverá monitorizar os resultados das análises do doente e permanecer atento(a) aos sintomas de acontecimentos adversos.

- Leia o Guia do Doente do LEMTRADA e o Folheto Informativo em conjunto com o seu doente. Relembre ao doente que deverá estar atento(a) aos sintomas relacionados com doenças autoimunes e procurar auxílio médico se surgir alguma condição.

Também está disponível material educativo para Profissionais de Saúde:

- Guia do Profissional de Saúde do LEMTRADA
- Módulo de Formação do LEMTRADA
- Lista de Verificação do Prescritor de LEMTRADA

Leia o resumo de características do medicamento (disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos indicado acima) para obter mais informações.

Informações acerca da preparação da administração de LEMTRADA e da monitorização do doente

- Os doentes devem receber pré-medicação com corticosteroides imediatamente antes da perfusão de LEMTRADA durante os 3 primeiros dias de qualquer ciclo de tratamento. Também pode ser considerado o pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou antipiréticos antes da administração de LEMTRADA.

- Deve ser administrado um agente anti-herpes por via oral a todos os doentes durante o tratamento e durante 1 mês após o tratamento. Nos estudos clínicos, os doentes receberam 200 mg de aciclovir duas vezes por dia, ou equivalente.

- Realize as análises e rastreio de início do tratamento conforme descrito na secção 4 do RCM.

- O conteúdo do frasco para injetáveis deve ser examinado para verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar o conteúdo se detetar partículas ou o concentrado estiver descolorado.
  NÃO AGITAR OS FRASCOS PARA INJETÁVEIS ANTES DA UTILIZAÇÃO.

- Utilize técnicas assépticas para recolher 1,2 ml de LEMTRADA do frasco para injetáveis e injetar em 100 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução para perfusão

de glucose (5%). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução. Devem ser tomadas medidas para assegurar a esterilidade da solução preparada.

- Administre a solução para perfusão de LEMTRADA por via intravenosa ao longo de um período de aproximadamente 4 horas.

- Não devem ser adicionados outros medicamentos à solução para perfusão de LEMTRADA, nem realizar a perfusão em simultâneo através da mesma linha intravenosa.

- Recomenda-se que o produto seja administrado imediatamente após a diluição, devido ao possível risco de contaminação microbiana. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de armazenamento durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar 8 horas a 2ºC a 8ºC, protegido da luz.

- Devem ser seguidos os procedimentos corretos para manuseamento e eliminação. Qualquer derrame ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Após cada perfusão, o doente deve ser observado durante 2 horas para detetar reações associadas à perfusão. O tratamento sintomático pode ser iniciado se necessário – consulte o RCM. Continue a realizar as análises do doente mensalmente para o rastreio de doença autoimunes durante 4 anos após a última perfusão. Consulte o Guia do Profissional de Saúde do LEMTRADA para obter mais informações ou leia o resumo de características do medicamento disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos indicado acima.