

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со оваа ознака ќе се овозможи брза идентификација на нови информации за безбедноста. Потребно е здравствените работници да пријават сомневање на несакани реакции. Видете во дел 4.8 за начинот на пријавување на несакани реакции

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

LEMTRADA, 12 mg концентрат за раствор за инфузија.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала од 1.2 ml содржи 12 mg алемтузумаб (10 mg/ml).

Алемтузумаб е моноклонално антитело произведено во суспендирана култура од клетки на цинач (овариум на кинески хрчак) во нутритивен медиум со помош рекомбинантна ДНК технологија.

#### Екципиенси со познат ефект

Овој лек содржи помалку од 1 mmol калиум (39 mg) во една инфузија и може да се употребува кај пациенти кои се на диета со ограничен внес на калиум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една инфузија и може да се употребува кај пациенти кои се на диета со ограничен внес на натриум.

*За комплетна листа на екципиенси погледнете во дел 6.1*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија (стерилен концентрат).

Бистар, безбоен до бледо жолт концентрат со pH вредност 7.0-7.4.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

LEMTRADA се употребува како монотерапија која го модифицира текот на болеста кај возрасни пациенти со високо активна релапсна ремитентна мултипла склероза (RRMS) и тоа кај следните групи на пациенти.

- Пациенти со високо активна болест и покрај целосен и соодветен третман со примена на најмалку една терапија која го модифицира текот на болеста (DMT) или
- Пациенти со брза прогресија на тешка релапсно ремитентна мултипла склероза дефинирана со 2 или повеќе онеспособувачки релапси во текот на една година и со еден или повеќе нагласени со Gadolinium лезии на магнетна резонанца на мозокот (MRI) или значително зголемување на T2 лезија споредено со претходна неодамнешна MRI."

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со LEMTRADA се воведува и се спроведува само под надзор на лекар специјалист невролог, со искуство во терапија на мултипла склероза во хоспитални услови со достапна интензивна нега.

Во тек на третманот, треба да е достапна помош од соодветни специјалисти и опрема потребни за дијагностицирање и третман на несакани дејства, особено миокардијална исхемија и миокардијален инфаркт, цереброваскуларни несакани реакции, автоимуни нарушувања и на инфекции.

Исто така, треба да се создадат услови за третман на синдром на ослободување на цитокини, хиперсензитивни и/или анафилактични реакции, доколку е потребно.

Пациентите кои се лекуваат со LEMTRADA треба да добијат картица со предупредувања и водич за пациенти и да бидат информирани за ризиците при употреба на Lemtrada (исто така видете во упатството за пациентот).



*[Handwritten signature]*

### Дозирање

Препорачана доза од лекот алемтузумаб е 12 mg/ден администриран како интравенска инфузија. Дозата се дава во два почетни тераписки циклуси по што, доколку е потребно се даваат уште два дополнителни тераписки циклуси.

*Почетен третман (два циклуси):*

- Прв тераписки циклус: 12 mg/ден во текот на 5 последователни денови (вкупна доза од 60 mg),
- Втор тераписки циклус: 12 mg/ден во текот на 3 последователни денови (вкупно 36 mg). Вториот циклус на терапија се аплицира 12 месеци по првиот тераписки циклус.

*Доколку е потребно, може да се аплицираат до два дополнителни тераписки циклуси (видете дел 5.1).*

- Трет или четврт тераписки циклус: 12 mg/ден во текот на 3 последователни денови (вкупно 36 mg) се аплицираат најмалку 12 месеци по претходниот тераписки циклус (видете дел 4.1, 5.1).

Пропуштените дози не треба да се аплицираат во ист ден со дозата која се прима според вообичаениот режим на терапија.

### *Следење на пациентите*

Терапијата се прима како почетна терапија која опфаќа два тераписки циклуси и по потреба, апликација на два дополнителни тераписки циклуси (видете во дел Дозирање) со пропратно безбедно следење на пациентите од почеток на првиот тераписки циклус се до 48 месеци по примање на последната инфузија од вториот тераписки циклус. Доколку е потребна апликација на трет или четврт циклус на терапија, треба да се продолжи со следење на пациентот до 48 месеци по примање на последната инфузија (видете дел 4.4).

### *Претходна терапија*

Пациентите треба да примат премедикација со кортикостероиди непосредно пред почеток на третманот со LEMTRADA и тоа во текот на првите три дена од било кој циклус на терапија. За време на клиничките студии пациентите биле третирани со 1000 mg метилпреднизолон за време на првите три денови од секој тераписки циклус со LEMTRADA.

Исто така, може да се земе во предвид и премедикација со антихистаминици и/или антипиретици.

Сите пациенти треба да примат перорална профилакса за херпетична инфекција, почнувајќи на првиот ден од секој тераписки циклус до минимум еден месец од периодот на следење на третманот со LEMTRADA (видете дел 4.4, под Инфекции). За време на клиничките студии пациентите биле третирани со 200 mg ацикловир, два пати на ден.

### Посебни популации

#### *Постари пациенти*

Во клиничките испитувања не биле вклучени пациенти на возраст над 61 година. Нема податоци дали постарите пациенти поинаку ќе реагираат на третманот споредено со помладите пациенти.

#### *Нарушена бубрежна и/или хепатална функција*

Кај овие популации на пациенти не е извршено испитување со LEMTRADA.

#### *Педијатриска популација*

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на употреба на LEMTRADA кај деца на возраст од 0-18 години. Нема релевантна примена на алемтузумаб за третман на мултипла склероза кај деца на возраст под 18 години. Нема достапни податоци и не може да се дадат препораки за дозирање кај педијатриската популација на пациенти.





#### *Начин на употреба*

Пред употреба лекот LEMTRADA мора да се разреди. Разредениот раствор треба да се дава преку интравенска инфузија во текот на 4 часови.

За инструкции за подготовка (дилуција пред апликација) и употреба видете дел 6.6.

#### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Пациенти со инфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ инфекција).
- Пациенти со тешка активна инфекција (се до целосно повлекување на симптомите).
- Пациенти со неконтролирана хипертензија.
- Пациенти со историја на дисекција на цервико-цефаличните артериски крвни садови.
- Пациенти со историја на инсулт.
- Пациенти со историја на ангина пекторис или миокардијален инфаркт.
- Пациенти со позната коагулопатија, кои примаат анти-агрегациона или анти-коагулантна терапија.
- Пациенти кои истовремено имаат друга автоимуна болест (покрај МС)

#### **4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот**

LEMTRADA не се препорачува за употреба кај пациенти со инактивна болест или кај оние кои се стабилизирани како резултат на примена на друга терапија.

Пациентите кои се лекуваат со LEMTRADA треба да добијат упатство за лекот, картичка со предупредувања и водич за пациенти.

Пред почеток на третманот пациентот треба да се информира за ризикот и користа од терапијата како и да даде согласност за следење до 48 месеци по апликација на последната инфузија од вториот терапевтски циклус со LEMTRADA. Доколку е потребна апликација на дополнителен циклус на терапија, треба да се продолжи со следење на пациентот до 48 месеци по примање на последната инфузија.

#### **Автоимун процес**

Терапијата може да резултира со создавање на автоантитела и пораст на ризикот од автоимун процес кои може да се сериозни и да го загорзат животот на пациентот. Пријавените автоимун состојби вклучуваат имунолошки асоцирана тромбоцитопенична пурпура (ITP), тироидни нарушувања, нефропатии (на пр. болест со создавање на антитела против гломеруларната базална мембрана), автоимун хепатитис (AIH) и стекната хемофилија А. По пуштањето на лекот во промет пријавени се случаи на развој на мултипли автоимун болести по терапијата со LEMTRADA. Пациентите кои ќе развијат автоимуна реакција на лекот треба да се испитаат за други имунолошки асоцирани состојби (видете дел 4.3). Пациентите и лекарите кои го водат лекувањето треба да го земат во предвид потенцијалниот ризик од задоцнет почеток на автоимуната болест (по изминување на периодот од 48-месечен мониторинг).

#### **Стектната хемофилија А**

За време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет пријавени се случаи на стекната хемофилија А (антитела против коагулациониот фактор VIII). Типични симптоми се спонтанa појава на субкутани хематоми и екстензивни модринки иако може да се јави и хематурија, епистакса, гастроинтестинални и други типови на крварења. Кај сите пациенти со присутни симптоми треба да се одредат факторите на коагулација вклучително и aPTT. Во случај на пролонгирање на aPTT, пациентот треба да се упати на преглед кај специјалист хематолог.





Пациентите треба да се информирани за знаците и симптомите на стекната хемофилија А и да се советуваат да побараат итна медицинска помош доколку забележат било какви сомнителни симптоми.

- **Имунолошки асоцирана тромбоцитопенична пурпура (ИТР)**

Кај 12 (1%) од пациентите со МС кои го примале лекот за време на контролираните клинички студии била забележана појава на сериозна ИТР (што соодветствува на годишна стапка од 4.7 случаи/1000 пациенти). Во просек од 6.1 година (максимум 12 години) од периодот на следење биле регистрирани дополнителни 12 случаи на сериозна ИТР (кумулативна годишна стапка од 2.8 случаи/1000 пациенти). Еден пациент развил ИТР која била недијагностицирана пред воведување на месечна контрола на крвта и починал од интрацеребрална хеморагија.

Кај 79.5% од случаите ИТР се јавила во периодот од 4 години по апликација на првата доза. Во некои случаи, ИТР се развила и години покасно. Симптомите може да вклучуваат (но не се ограничени на): лесна појава на модринки, петехии, спонтани мукокутани крварења (на пр. епистакса, хемоптиза), поинтензивно или ирегуларно менструално крварење. Хемоптизата може да укажува и на анти-GBM болест (видете подолу) и затоа треба да се постави диференцијална дијагноза. Потсетете го пациентот да внимава за појава на некои од овие симптоми и доколку е потребно да побара итна медицинска помош.

Пред почеток со терапијата, а потоа еднаш месечно се до 48-миот месец по последната инфузија треба да се прави анализа на крвта вклучително и комплетна и диференцијална крвна слика. По истекот на овој период, анализа на крвта треба да се направи доколку постои клинички наод индикативен за ИТР. Во случај на суспектна ИТР треба веднаш да се направи комплетна крвна слика со одредување на бројот на крвни клетки.

Ако се потврди дијагноза на ИТР треба веднаш соодветно да се интервенира, а пациентот да се упати на преглед кај специјалист. Податоците од клиничките студии укажуваат дека придржувањето до препораките за редовен мониторинг на крвта и информирањето на пациентот за знаците и симптомите на ИТР резултираат со рана детекција и навремено третирање на состојбата при што повеќето од пациентите реагирале на првата применета терапија.

- **Нефропатији**

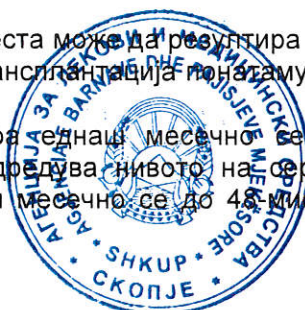
Кај 6 (0.4%) од пациентите со МС кои го примале лекот за време на контролираните клинички студии за време на просечен период на следење од 6.1 година (максимум 12 години) била забележана појава на нефропатија, вклучително и болест насочена против гломеруларната базална мембрана (анти-GBM болест). Ова обично се јавува во периодот од 39 месеци по апликација на првата доза од лекот LEMTRADA.

За време на клиничките испитувања биле регистрирани два случаи на анти-GBM болест. И двата случаи биле сериозни и биле рано дијагностицирани благодарение на клиничкиот и лабораторискиот мониторинг, а третманот на нарушувањата имал позитивен исход.

Клиничките симптоми на нефропатијата може да вклучуваат пораст на серумскиот креатинин, хематурија и/или протеинурија. Заедно со анти-GBM болеста може да се јави и алвеоларна хеморагија манифестирана преку хемоптиза (овој симптом не бил регистриран за време на клиничките студии). Хемоптизата може да е индикативна и за ИТР или стекната хемофилија А (видете погоре) и заради тоа треба да се постави соодветна диференцијална дијагноза. Пациентот треба да внимава за појава некои од овие симптоми и доколку има причина за загриженост веднаш да побара медицинска помош.

Ако не се третира брзо, анти-GBM болеста може да резултира со ренално затајување и потреба од дијализа и/или ренална трансплантација понатаму и да го загрози животот на пациентот.

Пред почеток со терапијата, а потоа еднаш месечно се до 48-миот месец по последната инфузија треба да се одредува нивото на серумски креатинин. Пред почеток со терапијата, а потоа еднаш месечно се до 48-миот месец по последната





инфузија треба да се прави анализа на урината вклучително микроскопска анализа. Доколку се забележат сигнификантни промени (во однос на почетната вредност) на серумскиот креатинин, при појава на хематурија со непознато потекло и/или протеинурија, пациентот треба брзо да се упати на понатамошни испитувања за нефропатии и на преглед кај специјалист. Раната детекција и навремената терапија на нефропатии може да го подобрат исходот. По истекот на овој период, анализите треба да се прават доколку постои клинички наод индикативен за нефропатии.

- **Нарушувања на тироидната жлезда**

Кај 36.8% од пациентите кои примале LEMTRADA 12 mg во контролираните клинички студии со MC била забележана појава на нарушувања на тироидеата за време на просечен период на следење од 6.1 година (максимум 12 години) по првата употреба на лекот. И во LEMTRADA и во интерферон бета 1a (IFNB-1a) групата повисока инциденца на овие појави била забележана кај пациентите со медицинска историја на тироидна болест. Од автоимуните нарушувања на тироидеата биле регистрирани хипертироидизам или хипотироидизам. Повеќето несакани ефекти биле со слаб до умерен интензитет. Сериозни ендокрини нарушувања биле забележани кај 4.4% од пациентите, со Базедова болест (позната и како Гравесова болест), хипертироидизам, хипотироидизам, автоимун тироидитис и гихт се јавиле кај повеќе од 1 пациент. Повеќето од несаканите ефекти се повлекле по примена на конвенционална терапија за третман на тироидни нарушувања но кај некои пациенти била потребна и хируршка интервенција. По пуштањето на лекот во промет, неколку пациенти кои развиле автоимун хепатитис потврдено со биоптички наод претходно имале автоимуна болест на тироидната жлезда,

Пред почеток со терапијата, а потоа на секои три месеци се до 48-миот месец по последната инфузија треба да се направат функционални тироидни тестови вклучително одредување на ниво на TSH (тиреостимулирачки хормон). По истекот на овој период, анализата треба да се направи доколку постои клинички наод кој укажува на тироидно нарушување или во случај на бременост.

За време на бременост нарушувањата на тироидната жлезда претставуваат посебен ризик (видете дел 4.6).

За време на клиничките студии, нарушување на тироидната жлезда се јавило кај 74% од пациентите со позитивни анти-тироидна пероксидаза антитела (анти-ТПО антитела) на почеток од третманот наспроти 38% од пациентите со негативен статус за анти ТПО антитела на почеток од третманот. Поголемиот дел од пациентите (околу 80%), кои после терапијата имале тироидно нарушување, биле негативни за анти ТПО антитела на почеток од третманот.

Ова укажува дека, без разлика на статусот на анти ТПО антитела пред почеток со третманот, за време на терапијата кај пациентот може да се јави нарушување на тироидната жлезда; заради тоа сите спомнати тироидни функционални тестови треба периодично да се изведуваат.

- **Цитопении**

Повремено во клиничките студии со MC била регистрирана појава на суспектни автоимунни цитопении како неутропенија, хемолитичка анемија и панцитопенија. За следење за појава на цитопении, вклучувајќи и неутропении треба да се направи комплетна крвна слика (видете погоре под ИТР). Во случај на појава на цитопенија, пациентот треба брзо да се упати на понатамошни испитувања и на преглед кај специјалист.

- **Автоимун хепатитис и хепатално оштетување**

Пријавени се случаи на автоимун хепатитис (од кои некои биле со фатален исход како и случаи при кои била потребна трансплантација на црн дроб) и хепатално оштетување асоцирано со инфекција кај пациенти кои примале LEMTRADA (видете дел 4.3). Пред почеток, а потоа еднаш месечно се до 48-миот месец по последната инфузија треба да се направат тестови за проценка на функцијата на црниот дроб.





Пациентите треба да се информирани за потенцијалниот ризик од автоимун хепатитис и хепатално оштетување и последователните симптоми.

### **Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)**

По пуштањето на лекот во промет пријавена е појава на HLH (вклучително и случаи со фатален исход) кај пациентите кои примале LEMTRADA. HLH е живото-загрозувачки синдром на патолошко активирање на имуниот систем кој го карактеризираат клинички знаци и симптоми на сериозна системска инфламација вклучително: треска, хепатомегалија и цитопении.

Доколку не се дијагностицира рано и не се започне со терапија овој синдром е асоциран со висока стапка на смртност. Симптомите се јавуваат во периодот од неколку месеци до четири години по почеток со третманот. Пациентите треба да се информирани за симптомите на HLH и за времето на појава на овие симптоми. Пациентите кај кои ќе се јават рани знаци на патолошка имуна активација треба веднаш да се испитаат и да се земе во предвид дијагноза на HLH.

### **Реакции поврзани со инфузијата (Infusion-associated Reactions-IARs)**

За време на клиничките испитувања како "реакции асоцирани со инфузијата" биле дефинирани сите несакани дејства кои се појавиле за време на или во текот на 24 часа по инфузијата на LEMTRADA. Поголемиот број од случаите можно е да се должат на ослободувањето на цитокини за време на инфузијата. Кај повеќето од пациентите третирани со LEMTRADA 12 mg за време на клиничките студии со MC била забележана појава на слаби до умерени IARs за време на и/или до 24 часа по примената на лекот. Инциденцата на појава на овие реакции била повисока при првиот терапевтски циклус споредено со последователните циклуси. Најчести пријавени реакции поврзани со инфузијата регистрирани за време на целиот период на следење, вклучувајќи ги и пациентите кои примале дополнителни циклуси на терапија биле појава на: главоболка, исип, пирексија, наузеа, уртикарија, пруритус, инсомниа, морници, топлотни бранови, слабост, диспнеа, дисгезија, градна нелагодност, генерализиран исип, тахикардија, брадикардија, диспепсија, вртоглавица и болка. Кај околу 3% од пациентите се јавиле сериозни несакани ефекти кои вклучуваат: главоболка, пирексија, уртикарија, тахикардија, атријална фибрилација, наузеа, граден дискомфорт и хипотензија. Клиничките симптоми на анафилакса може да се слични на симптомите на IARs, но се со потежок интензитет и може да се живото-загрозувачки. Анафилактичните реакции ретко се јавуваат за разлика од IARs.

Се препорачува пациентите да примат премедикација со цел да се ублажат ефектите на IARs (видете дел 4.2). Повеќето од пациентите од контролираните клинички студии примиле антихистаминици и/или антипиретици пред најмалку една од инфузиите на LEMTRADA. Кај пациентот може да се јават IARs и покрај премедикацијата. Пациентот треба да се следи за појава на реакции поврзани со инфузијата за време на и 2 часа по апликација на инфузијата. Ако пациентот не ја поднесува добро инфузијата времетраењето на мониторирањето може да се продолжи (пациентот да се хоспитализира). Ако се јави тешка реакција поврзана со инфузијата треба да се земе во предвид итен прекин на интравенската инфузија.

Во секое време треба да е достапна опрема и средства за третман на анафилакса или сериозни реакции.

### **Други сериозни несакани ефекти кои привремено се јавуваат при апликација на LEMTRADA инфузија**

По пуштањето на лекот во промет пријавена е појава на ретки, сериозни, во некои случаи фатални и непредвидливи несакани ефекти кои зафаќаат различни органи и системи. Овие реакции во поголемиот дел од случаите се јавуваат во првите 1-3 денови од апликацијата на LEMTRADA инфузијата. Реакциите може да се јават при употреба на било која доза за време на терапевтскиот циклус како и после вториот циклус. Пациентите треба да се предупредат за знаците и симптомите на овие нарушувања и во случај на нивна појава, да се советуваат да побараат итна





медицинска помош. Пациентите треба да се предупредат за можниот одложен почеток на овие реакции.

### **Хеморагичен инсулт**

Неколку од пријавените субјекти биле на возраст под 50 години, без историја на хипертензија, нарушувања на крварењето и не биле на конкомитантна терапија со антикоагуланси или инхибитори на агрегацијата на тромбоцити.

Кај некои од пациентите, пред хеморагијата бил забележан пораст на притисокот во однос на почетните вредности.

### **Миокардијална исхемија и миокардијален инфаркт**

Неколку од пријавените пациенти биле на возраст под 40 години и немале присутни фактори на ризик за исхемична срцева болест. Кај некои од пациентите биле регистрирани абнормални вредности за крвниот притисок и/или срцевата фреквенција за време на инфузијата,

### **Дисекција на цервикалната аорта**

Во првите денови по апликација на инфузијата со LEMTRADA или покасно, во текот на првиот месец по инфузијата биле пријавени случаи на дисекција на цервикоцефалната аорта, вклучително и мултипли дисекции.

### **Пулмонарна алвеоларна хеморагија**

Пријавените случаи биле привремени и не биле асоцирани со анти-GBM болест (Goodpasture-ов синдром).

### **Тромбоцитопенија**

Тромбоцитопенија (за разлика од ИТП) обично била пријавена во првите денови по LEMTRADA инфузијата и често била со слаб интензитет и самолимитирачки карактер (иако во многу случаи не бил познат интензитетот и исходот).

### **Перикардитис**

Пријавени се ретки случаи на перикардитис, перикардијална ефузија и други нарушувања на перикардот; сите овие **несакани дејства** биле составен дел од акутната реакција на инфузијата и имале закаснет почеток.

### **Инструкции за редукција на сериозните несакани ефекти кои привремено се јавуваат како последица на LEMTRADA инфузијата**

• *Проценки кои треба да се направат пред апликација на инфузијата:*

o Да се направи ECG пред почеток на инфузијата и да се проценат виталните знаци вклучително срцевата фреквенција и крвниот притисок.

o Да се изведат лабораториски анализи (диференцијална крвна слика, концентрација на серумски трансминази, серумски креатинин, испитување за тироидната функција и анализа на урината со микроскопски преглед).

• *За време на инфузијата:*

o Да се обезбеди континуиран/чест (најмалку еднаш на секој час) мониторинг на срцевата фреквенција, крвниот притисок и вкупниот клинички статус на пациентот

Инфузијата треба да се прекине:

• во случај на појава на тешко несакано дејство;

• доколку пациентот манифестира клинички симптоми индикативни за развој на сериозни несакани дејства асоцирани со инфузијата (како миокардијална исхемија, хеморагичен инсулт, цервико-цефалична абнормална дисекција или белодробна алвеоларна хеморагија).

▪ *По инфузијата:*

o Најмалку два часа по LEMTRADA инфузијата се препорачува следење на пациентот за појава на реакции поврзани со инфузијата. Пациентите со клинички симптоми





индикативни за развој на сериозни несакани дејства привремено асоцирани со инфузијата (миокардијална исхемија, хеморагичен инсулт, цервико-цефалична аортална дисекција или белодробна алвеоларна хеморагија) треба внимателно да се следат до целосно повлекување на симптомите. Доколку е потребно, периодот на следење може да се продолжи (хоспитализација на пациентот). Пациентите треба да се информирани за потенцијалниот ризик од одложена појава на реакции асоцирани со инфузијата и да се советуваат да побараат медицинска помош доколку забележат било какви сомнителни симптоми.

о Бројот на тромбоцити треба да се одреди веднаш после инфузијата и на Ден 3 и 5 по првиот циклус, како и веднаш после инфузијата и на Ден 3 после секој последователен циклус терапија.

Пациентите со клинички значајна тромбоцитопенија треба да се следат до целосна резолуција на тромбоцитопенијата. Треба да се земе во предвид упатување на пациентот кај хематолог.

### **Инфекции**

За време на контролираните клинички студии со времетраење до 2 години, инфекции биле регистрирани кај 71% од пациентите со МС кои примале LEMTRADA наспроти 53% од пациентите кои примале субкутан интерферон бета 1а (IFNB-1a) (44 mcg, 3 пати неделно). Инфекциите биле со слаб до умерен интензитет. Инфекции кои почесто биле забележани кај пациентите кои примале LEMTRADA биле: назофарингитис, уринарни инфекции, реакции на горниот респираторен систем, синуситис, орален херпес, инфлуенца и бронхитис. Сериозни инфекции се јавиле кај 2.7% од пациентите со МС кои примале LEMTRADA наспроти 1% од пациентите кои примале субкутан интерферон бета 1а. Сериозни инфекции кои се јавиле во LEMTRADA групата се: апендицитис, гастроентеритис, пневмонија, херпес зостер и инфекција на забите. Воглавно, инфекциите биле со типично, вообичаено времетраење и се повлекле по примена на конвенционална терапија.

Кумулативната годишна стапка на појава на инфекции била 0.99 за време на просечен период на следење од 6.1 година (максимум 12 години) по првата употреба на лекот, споредено со 1.27 во контролираните клинички студии.

Во LEMTRADA 12 mg групата почесто била забележана сериозна форма на инфекции со варицела зостер вирусот, вклучително примарна варицела и ре-активација на вирусот (0.4%) споредено со IFNB-1a групата (0%). Кај пациентите третирани со LEMTRADA 12 mg била пријавена и инфекција со хуман папилома вирусот (HPV) вклучително и цервикална дисплазија (2%). Се препорачува женските пациенти еднаш годишно да прават тест за HPV скрининг.

Кај пациенти кои истовремено примале Lemtrada, пријавени се случаи на цитомегаловирус инфекции (CMV). Повеќето случаи се појавиле во тек на два месеци од дозирањето со алетузумаб. Пред почеток на третманот со LEMTRADA треба да се направи проценка на серолошкиот статус за антитела според локалните препораки. Кај пациентите кои примале LEMTRADA пријавена е инфекција со Epstein-Barr вирусот, вклучително реактивација на EBV и случаи на тежок, понекогаш фатален хепатитис асоциран со EBV.

Кај пациенти третирани со LEMTRADA и IFNB-1a за време на клиничките студии биле забележани случаи на туберкулоза. Кај 0.3% од пациентите кои примале LEMTRADA 12 mg била пријавена активна и латентна туберкулоза, како и неколку случаи на дисеминирана туберкулоза, најчесто во ендемските предели.

Пред почеток на третманот со LEMTRADA сите пациенти мора да се испитаат за присуство на активна или инактивна (латентна) туберкулозна инфекција според локалните препораки.

Кај пациентите кои примале инфузија со LEMTRADA биле пријавени случаи на листериоза (инфекција со *Listeria meningitis*); ова обично е забележано во период од





еден месец по апликација на лекот. Со цел да се намали ризикот од инфекција се препорачува пациентите кои се на терапија со LEMTRADA да избегнуваат консумација на сирово или недоволно термички обработено месо, меки сирења и непастеризирани млечни производи во периодот од две недели пред, за време на и најмалку еден месец по инфузијата со LEMTRADA.

Во LEMTRADA 12 mg групата почесто (12%) била забележана појава на суперфицијални фунгални инфекции, особено орална и вагинална кандидијаза споредено со IFNB-1a групата (3%).

Кај пациентите кои примиле инфузии LEMTRADA пријавени се случаи на пнеумонитис од кои повеќето се регистрирани во текот на првиот месец по третманот со лекот. Пациентите треба да се советуваат да ги пријават симптомите на пнеумонитис, вклучително: губиток на здивот, кашлица, свирење во градите, градна болка или стегане, хемоптиза. Кај пациентите со тешка активна инфекција третманот со LEMTRADA треба да се одложи се до здравување на пациентот. Пациентите кои се на терапија со LEMTRADA треба да се советуваат да ги пријават симптомите на инфекција на докторот кој им го води лекувањето.

На првиот ден од почеток на третманот со LEMTRADA треба да се почне со профилактична употреба на перорален анти херпетичен лек и да се продолжи уште минимум 1 месец по секој тераписки циклус. За време на клиничките студии пациентите примале 200 mg ацикловир, два пати на ден или друг соодветен лек.

LEMTRADA не бил употребуван за третман на МС истовремено со или по антинеопластична или имunosупресивна терапија. Како и останатите имуномодулирачки третмани, треба да се земат во предвид потенцијалните комбинирани ефекти врз имунолошкиот систем на пациентот бидејќи конкомитантната употреба на LEMTRADA со некоја од овие терапии може да го зголеми ризикот од имunosупресија.

Нема податоци за поврзаноста на LEMTRADA со реактивација на Хепатитис В вирусот (HBV) или Хепатитис С вирусот (HCV) бидејќи пациентите со докажана активна или хронична инфекција биле исклучени од клиничките студии. Пред почеток на терапијата со LEMTRADA треба да се размисли за скрининг на високоризичните пациенти за HBV и/или HCV инфекција. При препишување на LEMTRADA кај пациенти кои се докажани носители на HBV и/или HCV треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост бидејќи кај овие пациенти може да постои зголемен ризик од иреверзибилно хепатално оштетување асоцирано со потенцијална реактивација на вирусот.

### *Прогресивна Мултифокална Леукоенцефалопатија (PML)*

Пријавени се ретки случаи на PML (вклучително и со фатален исход), кај MS пациенти кои биле третирани со алемтузумаб. Пациентите кои се на терапија со алемтузумаб мора да се следат за појава на било какви знаци индикативни за PML. Особено важни фактори на ризик се претходна терапија со имunosупресивни лекови, особено примена на други лекови за MS за кои е познато дека се асоцирани со зголемен ризик од PML.

Наодот на MRI може да е позитивен и пред да се јават клинички знаци или симптоми. Пред почеток со или повторно воведување на терапијата со алемтузумаб, треба да се направи MRI снимка која ќе служи како референца и на која треба да се обрне внимание за присуството на лезии кои укажуваат на PML,

Доколку е потребно треба да се направат дополнителни анализи вклучително испитување на цереброспиналната течност за титр на вирусот John Cunningham (JCV) како и повеќекратни невролошки проценки на пациентот. Докторите кои го водат лекувањето треба посебно да внимаваат за присуство на симптоми индикативни за PML за кои пациентот може и да не е свесен (на пр. когнитивни, невролошки или психијатриски симптоми). Исто така пациентите треба да ги информираат лицата кои се грижат за нив за терапијата која ја примат бидејќи тие може да забележат некои симптоми кои самиот пациент не е свесен дека ги има.



PML треба да се земе во предвид во диференцијалната дијагноза кај секој пациент со мултипла склероза кој е на терапија со алемтузумаб и кај кој ќе се јават невролошки симптоми и/или нови лезии на MRI.

Ако се дијагностицира PML, третманот со алемтузумаб да се прекине и да не се воведува повторно.

#### **Акутен акалкулозен холециститис**

LEMTRADA може да го зголеми ризикот од појава на акутен акалкулозен холециститис. За време на клиничките студии акутен акалкулозен холециститис бил регистриран кај 0.2% од пациентите со MS кои примале LEMTRADA споредено со 0% од пациентите третирани со INFB-1a. По пуштањето на лекот во промет пријавени се дополнителни случаи на акутен акалкулозен холециститис кај пациенти кои примале LEMTRADA. Времето до појава на симптомите варира од 24 часа до 2 месеци по инфузијата со LEMTRADA.

Повеќето пациенти биле третирани конзервативно со антибиотици и немале потреба од хируршка интервенција додека пак на други им била изведена холецистектомија. Симптомите на акутен акалкулозен холециститис вклучуваат абдоминална болка, абдоминална осетливост, треска, наузеа и повраќање. Акутниот акалкулозен холециститис е состојба која може да биде асоцирана со висока стапка на морталитет и морбидитет доколку не се дијагностицира рано и навремено не се примени соодветна терапија. При суспектен акутен акалкулозен холециститис треба брзо да се реагира, да се испита состојбата и да се примени терапија.

#### **Малигнитет**

Како и останатите имуномодулирачки третмани, при ординирање на LEMTRADA кај пациентите со претходно постоечка и/или актуелна малигна болест треба да се превземат посебни мерки на претпазливост. Не е познато дали употребата на LEMTRADA го зголемува ризикот од појава на тироидни малигнитети бидејќи автоимуната тироидна болест сама по себе може да претставува фактор на ризик за појава на малигна болест на тироидната жлезда.

#### **Контрацепција**

Кај мишки бил забележан плацентарен трансфер и потенцијална фармаколошка активност на LEMTRADA за време на гестацијата и по породувањето. За време на третманот со LEMTRADA како и 4 месеци по секој терапевтски циклус жените со репродуктивен потенцијал треба да користат ефективна контрацепција (видете дел 4.6).

#### **Вакцинација**

Се препорачува најмалку 6 недели пред третманот со LEMTRADA пациентите да ги примат вакцините препорачани според локалниот календар за вакцинирање. Не е испитана способноста за создавање на имун одговор кон било која вакцина по употреба на LEMTRADA.

Не се изведени официјални контролирани клинички студии за безбедноста од имунизација со живи вирални вакцини по примена на циклус LEMTRADA кај пациенти со MS. Овие вакцини не треба да се аплицираат кај пациенти со мултипла склероза кои неодамна го примиле лекот.

- ***Вакцинирање против варичела зостер вирус (VZV) и испитување на антитела против VZV***

Како и при употреба на останатите имуномодулаторни лекови, пред почеток со терапијата со LEMTRADA пациентите кои немаат прележано варичела или не се вакцинирани против VZV треба да се испитаат за присуство на анти-VZV антитела. Пред почеток на третманот со LEMTRADA треба да се размисли за вакцинирање против VZV на пациентите кои немаат антитела против вирусот. Во ваков случај, терапијата со LEMTRADA треба да се одложи 6 недели со цел да се постигне оптимален ефект на вакцинирањето и создавање на антитела.



### **Препорачани лабораториски анализи при следење на пациентите**

Во текот на 48 месеци по последниот терапевтски циклус со LEMTRADA периодично треба да се спроведуваат клинички преглед и лабораториски испитувања со цел да се следат и регистрираат раните знаци на автоимуна болест:

- комплетна крвна слика и диференцијална крвна слика, одредување на ниво на серумски трансaminaзи и серумски креатинин (пред почеток на третманот, а потоа еднаш месечно),
- анализа на урината вклучително и микроскопска анализа на урината (пред почеток на третманот, а потоа еднаш месечно),
- тироидни функционални тестови како на пр. ниво на TSH (пред почеток на третманот, а потоа еднаш на секои 3 месеци).

### **Податоци од употреба на алемтузумаб, надвор од рамките на спонзорираните студии, пред пуштање на лекот LEMTRADA во промет**

Следните несакани ефекти биле пријавени пред регистрација на лекот LEMTRADA за време на употребата на алемтузумаб за третман на Б-клеточна хронична лимфатична леукемија (B-CLL) како и за третман на други нарушувања при што лекот обично се применувал во многу повисоки дози (пр. 30 mg) со почеста фреквенција на апликација отколку при режимот на дозирање кај пациенти со MC. Овие реакции биле пријавувани на доброволна основа од страна на популација со непозната големина и заради тоа не секогаш е можно точно да се процени фреквенцијата или да се утврди каузална поврзаност со употребата на лекот.

#### ***Автоимуна болест***

Автоимуните несакани ефекти пријавени од пациенти кои примале алемтузумаб вклучуваат: неутропенија, хемолитичка анемија (вклучително и фатален случај), стекната хемофилија, анти-GBM болест и тироидна болест. Кај пациенти кои немаат MC, а примале алемтузумаб биле забележани сериозни и во некои случаи фатални автоимунни реакции меѓу кои: автоимуна хемолитичка анемија, автоимуна тромбоцитопенија, апластична анемија, Guillain-Barré синдром и хронична инфламаторна демиелинизирачка полирадикулонеуропатија. Кај онколошки пациент кој примал алемтузумаб бил пријавен позитивен Coombs-ов тест. Исто така, при трансфузија на онколошки пациент кој го примал лекот бил пријавен фатален случај на графт версус домаќин реакција.

#### ***Реакции поврзани со инфузијата***

Кај пациентите без MC кои примале алемтузумаб во повисоки и почести дози споредено со режимот на дозирање на MC пациенти биле забележани сериозни и во некои случаи и фатални IARs вклучително: бронхоспазам, хипоксија, синкопа, белодробни инфилтрати, акутен респираторен дистрес синдром, респираторен застој, миокардијален инфаркт, аритмии, акутна срцева инсуфициенција и срцев застој. Биле пријавени и тешки анафилактични и хиперсензитивни реакции вклучително и анафилактичен шок и ангиоедем.

#### ***Инфекции и инфестации***

Кај пациентите без MC кои примале алемтузумаб во повисоки и почести дози споредено со режимот на дозирање на MC пациенти била забележана појава на сериозни и во некои случаи фатални вирусни, бактериски, протозоарни и фунгални инфекции вклучително и реактивација на патентни инфекции.

#### ***Нарушувања на крвта и лимфниот систем***

Кај пациентите без MC биле пријавени тешки крварења.

#### ***Нарушувања на срцето***





Кај пациентите без МС кои примале алемтузумаб, а претходно биле третирани со потенцијално кардиотоксични лекови била регистрирана појава на конгестивна срцева слабост, кардиомиопатија и намалена ежекциона фракција.

#### ***Лимфопролиферативни нарушувања асоцирани со Epstein-Barr вирусот***

Надвор од рамките на компаниските спонзорирани студии биле забележани лимфопролиферативни нарушувања асоцирани со инфекција со Epstein-Barr вирусот.

#### **LEMTRADA содржи натриум и калиум**

Овој лек содржи помалку од 1 mmol калиум (39 mg) во една инфузија и може да се употребува кај пациенти кои се на диета со ограничен внес на калиум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една инфузија и може да се употребува кај пациенти кои се на диета со ограничен внес на натриум.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Не се спроведувани официјални испитувања за интеракција со примена на LEMTRADA во препорачаните дози кај пациенти со МС. За време на контролираните клинички студии МС пациентите кои примале бета интерферон и глатирамер ацетат го прекинале третманот 28 дена пред да почнат да примаат LEMTRADA.

#### **4.6 Употреба за време на бременост и доење**

##### **Жени со репродуктивен потенцијал**

Околу 30 денови по секој тераписки циклус биле регистрирани ниски или едвај мерливи серумски концентрации на лекот. Жените со репродуктивен потенцијал мора да употребуваат соодветна контрацепција за да се спречи бременост за време на третманот и да продолжат со употреба на контрацепција најмалку 4 месеци по употребата на последната терапија со LEMTRADA.

##### **Бременост**

Постојат ограничени податоци од употреба на LEMTRADA кај бремени жени. LEMTRADA може да се употребува за време на бременост само ако потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Познато е дека хуманиот IgG ја минува плацентарната бариера; алемтузумаб може да ја премине хуманата плацентарна бариера и да претставува потенцијален ризик за плодот. Податоците од анималните студии укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Не е познато дали алемтузумаб може да има штетен ефект врз фетусот при употреба кај мајката за време на бременост ниту пак дали може да влијае врз репродуктивниот капацитет.

Нарушувањата на тироидеата (видете дел 4.4) претставуваат ризик за време на бременост. Доколку хипотироидизмот за време на бременост не се третира постои зголемен ризик од спонтан абортус и ефекти врз плодот како на пр. ментална ретардација и џуцест раст.

Кај мајките со Гравесова болест антитела од мајката насочени против рецепторите за TSH може да преминат од мајката кај плодот во развој и да предизвикаат транзиторна неонатална Гравесова болест.

##### **Доење**

Алемтузумаб бил детектиран во млекото и кај потомството на женски мишки кои дојат. Не е познато дали алемтузумаб се излачува преку хуманото млеко, но не може да се исклучи потенцијалниот ризик за доенчето. Заради тоа, доењето треба да се прекине пред секој тераписки циклус со LEMTRADA. Жените не треба да дојат најмалку 4 месеци по последната инфузија од секој тераписки циклус.

И покрај тоа, користа од природно стекнатиот имунитет преку доењето може да го надмине ризикот од потенцијална изложеност на доенчето на алемтузумаб..





#### Фертилитет

Нема доволно клинички податоци за безбедност за ефектот на LEMTRADA врз фертилитетот.

Податоците од подстудија со вклучени 13 машки пациенти кои примале LEMTRADA во доза од 12 mg или 24 mg не укажуваат на појава на аспермија, азооспермија, константно намалување на бројот на сперматозоиди, нарушувања во подвижноста на сперматозоидите или пак на зголемени морфолошки абнормалности на сперматозоидите.

Познато е дека CD52 е присутен во репродуктивните ткива кај глодари и луѓе. Податоците од анималните студии покажале ефекти врз плодноста кај хуманизирани мишки (видете дел 5.3). Врз основа на достапните податоци не може да се утврди потенцијалното влијание врз хуманата плодност за време на изложеноста на лекот.

#### **4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

LEMTRADA има минорно влијание врз способноста за возење и управување со машини. Кај повеќето пациенти за време на третманот или во првите 24 часа се јавиле IARs. Некои од овие реакции (на пр. вртоглавица) може привремено да ја нарушат способноста на пациентот за возење и ракување со машини и треба да се внимава се додека не се повлечат овие реакции.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Преглед на профилот на безбедност од клиничките студии

Вкупно 1486 пациенти примиле LEMTRADA (12 mg или 24 mg) за време на клиничките студии за безбедност од употреба на лекот со средно време на следење од 6.1 година (максимум 12 години), што резултирало со 8635 пациенти – години на следење на безбедноста.

Најзначајни регистрирани несакани ефекти биле автоимуните реакции (ITP, тироидни нарушувања, нефропатии, цитопенија), реакциите поврзани со инфузијата (IARs) и инфекциите. Сите спомнати несакани дејства се опишани во дел 4.4.

Најчесто пријавени несакани дејства при употреба на LEMTRADA (кај  $\geq 20\%$  од пациентите) биле: раш, главоболка, пирексија и респираторни инфекции.

##### **Табеларен приказ на несакани реакции**

Несаканите ефекти наведени во Табела 1 се засновани на искуство од употребата на LEMTRADA во доза од 12 mg кај сите третирани пациенти и при сите периоди на следење за време на клиничките студии. Несаканите дејства регистрирани кај пациентите се наведени според MedDRA класификацијата на системи и органи.

Според зачестеноста несаканите ефекти се поделени во следните категории: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), повремени ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10.000$ ), непознати (не може да се проценат од достапните информации). Во секоја група на зачестеност, несаканите ефекти се прикажани по редослед од потешки кон полесни.

**Табела 1: Несакани дејства забележани за време на студија 1, 2, 3 и 4 кај пациентите третирани со LEMTRADA 12 mg и по пуштање на лекот во промет**

Класи на органи и системи	Многу често	Често	Повремено	Ретко	Непозната
Инфекции и инфестации	Горно респираторни инфекции, уринарни инфекции, инфекции со херпес вирус <sup>1</sup>	Инфекции со херпес зостер вирус <sup>2</sup> , долно респираторни инфекции, гастроентеритис, орална кандидијаза, вулво-вагинална кандидијаза, инфлуенца	Онихомикоза, гингивитис, габична кожна инфекција, тонзилитис, акутен синуситис, парулитис, пнеумонитис, туберкулоза, инфекции со Дугомегаловирус		Листериоза/менингитис предизвикан од listeria meningitis инфекција со Epstein-Barr вирус (EBV) (вклучително реактивација на вирусот)

		инфекција на увото, пневмонија, вагинална инфекција, инфекција на забите			
Бенигни, малигни и неклассифицирани неоплазми (вклучително цисти и полипи)		Кожен папилом			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Лимфопенија, Леукопенија вклучително неутропенија	Лимфаденопатија, имуна тромбоцитопенич на пурпура, тромбоцитопенија, анемија, намален хематокрит, леукоцитоза	Панцитопенија Хемолитичка анемија, стекната хемофилија А	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)	
Нарушувања на имуниот систем		Синдром на ослободување на цитокини* хиперсензитивни реакции вклучително анафилакса*			
Ендокрини нарушувања	Базедова болест, хипертироидизам, хипотироидизам	Автоимун тироидитис вклучително субакутен тироидитис гушавост, позитивни анти-тироидни антитела			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Намален апетит		
Психијатриски нарушувања		Инсомнија*, анксиозност, депресија			
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка*	Релапс на МС, вртоглавица*, хипоестезија, парестезија тремор, дисгезија* мигрена*	Сензорни нарушувања, хиперестезија тензиона главоболка		Хеморагичен инсулт**, цервицефална артериска дисекција**
Нарушувања на окото		Коњуктивитис, ендокрина офталмопатија, заматен вид	Диплопија		
Нарушувања на увото и лабиринтот		Вертиго	Болка во увото		
Нарушувања на срцето	Тахикардија*,	Брадикардија*, Палпитации*	Атријална фибрилација*		Миокардијална исхемија** Миокардијален инфаркт**
Васкуларни нарушувања	Топлотни бранови**	Хипотензија* Хипертензија*			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеја* кашлица, епистакса, икање, орофарингеална болка, астма	Стегана до грлото*, фритација на грлото*		Белодробна алвеоларна хеморагија**





Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Наузеа*	Абдоминална болка, повраќање, дијареа, диспепсија*, стоматитис	Констипација, гастро-езофагеален рефлукс, крварење од гингивите, сува уста, дисфагија, гастроинтестинални нарушувања, хематохезиа.		
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемено ниво на аспартат аминотрансфераза, зголемено ниво на аланин аминотрансфераза	Холециститис вклучително акалкулозен холецистит и акутен акалкулозен холецистит		Автоимун хепатитис, Хепатитис асоциран со EBV инфекција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Уртикарија* исип* пруритус* генерализиран исип*	Еритем* ехимоза алопеција хиперхидроза акни кожни лезии, дерматитис	Пликови ноќно потење, оток на лицето, егзем,		
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво		Мијалгија, мускулна слабост, артралгија, болка во грбот, болка во екстремитетите, мускулни спазми, болка во вратот, Мускулоскелетна болка.	Мускулоскелетна вкочанетост, нелагодност во екстремитетите.		
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Протеинурија, хематурија	Нефролитијаза, кетонурија Нефропатии вклучително анти-GBM болест		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката		Менорагија, нередовна менструација	Цервикална дисплазија, Аменореа		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Пирексија*, слабост*, морници*	Нелагодност во градите*, болка*, периферен едем, астенија, болест слична на грип, малаксаност, болка на местото на инфундирање			
Лабораториски анализи		Зголемено ниво на креатинин во крвта,	Намалена телесна тежина, зголемена телесна тежина, намален број на еритроцити, позитивни бактериолошки наоди, зголемена гликоза во крвта, зголемен среден крвен волумен		
Повреди, труења и компликации		Контузија, реакции поврзани со инфузијата			





<sup>1</sup> Херпесна вирусна инфекција вклучува: орален херпес, Херпес симплекс, генитален херпес, херпесна вирусна инфекција, генитален Херпес симплекс, херпетичен дерматитис, офталмичен Херпес симплекс, позитивна серолошка дијагноза за Херпес симплекс.

<sup>2</sup> Инфекција со Херпес зостер вклучува: Херпес зостер, дисиминиран кутан Херпес зостер, офталмичен Херпес зостер, невролошка Херпес зостер инфекција, менингитис предизвикан од Херпес зостер.

#### **Опис на селектираните несакани реакции**

Несаканите реакции од Табела 1 кои се означени со знакот звезда (\*) вклучуваат реакции кои се пријавени како IARs (реакции поврзани со инфузијата).

Несаканите реакции од Табела 1 кои се означени со знакот две ѕвезди (\*\*) вклучуваат реакции кои се пријавени по пуштање на лекот во промет. Во поголемиот дел од случаите се јавуваат во првите 1-3 дена од апликацијата на LEMTRADA инфузијата при употреба на било која доза за време на терапискиот циклус.

#### *Неутропенија*

Во период од 2 месеци од апликацијата на LEMTRADA инфузијата регистрирани се случаи на тешка (вклучително и фатална) неутропенија.

#### **Преглед на профилот на безбедност од долготрајниот период на следење**

Типот (вклучително сериозноста и интензитетот) на несаканите реакции регистрирани за време на сите периоди на следење во групите на пациенти третирани со LEMTRADA (вклучително и пациентите кои примиле дополнителни циклуси на терапија) бил сличен со типот на несакани реакции забележани за време на активно контролираните клинички студии. Инциденцата на појава на IARs била повисока при првиот тераписки циклус споредено со последователните циклуси на терапија.

Кај пациентите кои продолжиле од клиничките студии и кои по почетните 2 тераписки циклуси со LEMTRADA не примиле дополнителна терапија, стапката (несакани реакции по лице во година) на појава на повеќето несакани дејства била слична на или редуцирана во периодот од 3та-6та година споредено со првата и втората година. Стапката на појава на тироидни нарушувања била повисока во третата година, а потоа се намалила.

#### **Пријавување на суспектните несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9. Предозирање**

За време на контролираните клинички студии, двајца пациенти со МС по грешка примиле доза до 60 mg LEMTRADA (колку што изнесува вкупната доза од иницијалниот тераписки циклус) преку единечна инфузија. Кај овие пациенти се јавиле сериозни несакани дејства (главоболка, раш и хипотензија или синусна тахикардија). Апликацијата на лекот LEMTRADA во дози повисоки од дозите испитани за време на клиничките студии може да го зголеми интензитетот или времетраењето на IARs или ефектите врз имунолошкиот систем.

Нема познат антидот при предозирање со алемтузумаб. Терапијата во случај на предозирање се состои во прекин на употреба на лекот и примена на супортивни мерки.





## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевска група: Имуносупресиви, селективни имуносупресиви, АТС код: L04AA34

#### **Механизам на дејство**

Алемтузумаб е хуманизирано моноклонално антитело добиено со рекомбинантна ДНК технологија кое е насочено против 21-28 kD површинскиот клеточен гликопротеин CD52. Алемтузумаб е IgG1-капа антитело со молекуларна тежина од приближно 150 kD и хумана варијабилна рамка и константни региони, а комплементарните-варијабилни региони му се од мурино (стаоречко) моноклонално антитело. Антителото има молекуларна тежина од приближно 150 kD.

Алемтузумаб се врзува за CD52, површински клеточен антиген, високо присутен кај Т (CD3+) и Б (CD19+) лимфоцитите, а во помала мера застапен на површината од природните клетки убијци, моноцитите и макрофагите. CD52 е детектиран во мала количина или воопшто не е присутен кај неутрофилите, плазма клетките или клетките на коскената срцевина. По врзувањето за Т и Б лимфоцитите алемтузумаб делува преку антитело-асоцирана цитотоксичност и комплемент-посредувана лиза на клетката.

Не е целосно разјаснет механизмот со кој LEMTRADA го манифестира терапевтскиот ефект кај пациентите со мултипла склероза. Резултатите од истражувањата укажуваат на имуномодулаторни ефекти преку деплеција и репопулација на лимфоцитите вклучително:

- пост-терапевски промени во бројот, димензиите и особините на некои субпопулации на лимфоцити,
- зголемена застапеност на регулаторните субпопулации на Т лимфоцити,
- зголемена застапеност на мемориските Т и Б-лимфоцити,
- транзиторни ефекти врз составните компоненти на вродениот имунитет (неутрофилите, макрофагите, природните клетки убијци).

Редукцијата на нивото на циркулирачки Б и Т клетки како резултат на употребата на LEMTRADA и последователната репопулација може да го намали ризикот од релапс со што последователно се одложува прогресијата на болеста.

#### **Фармакодинамски ефекти**

По секој терапевтски циклус LEMTRADA го намалува нивото на циркулирачки Т и Б лимфоцити при што најниски вредности се забележани за време на првиот месец по терапевтскиот циклус (најрана пост-терапевска временска точка во студиите од фаза 3). Со текот на времето доаѓа до репопулација на лимфоцитите при што обично во текот на 6 месеци се нормализира Б-клеточната линија. Бројот на CD3+ и CD4+ поспоро расте и обично не се нормализира до почетната вредност до 12 месеци по терапијата. Кај околу 40% од пациентите вкупниот број на лимфоцити ја достигна долната нормална гранична вредност (LLN) до шест месеци по секој терапевтски циклус, а кај околу 80% од пациентите вкупниот број на лимфоцити ја достигна LLN до 12 месеци по секој терапевтски циклус.

LEMTRADA има транзиторно влијание врз неутрофилите, моноцитите, еозинофилите, базофилите и клетките природни убијци.

#### **Клиничка ефикасност и безбедност**

Ефикасноста и безбедноста од употреба на LEMTRADA била испитана во три рандомизирани, слепи за испитувачот, активно-контролирани клинички испитувања и во една неконтролирана, слепа за испитувачот студија со екстензија, со вклучени пациенти со релапсна ремитентна мултипла склероза (RRMS).

Во Табела 2 се прикажани дизајнот на студијата/демографските податоци и резултатите за студиите 1, 2, 3 и 4.





Табела 2. Студија 1, 2, 3 и 4: Дизајн на студијата и Основни Карактеристики			
	Студија 1	Студија 2	Студија 3
Име на студијата	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Дизајн на студијата	Контролирана, рандомизирана, слепа за испитувачот	Контролирана, рандомизирана, слепа за испитувачот и дозата	Контролирана, рандомизирана, слепа за испитувачот
Историја на болеста	Пациенти со активна МС, дефинирана како појава на најмалку 2 релапса во текот на претходните 2 години		Пациенти со активна МС, дефинирана како појава на најмалку 2 релапса во текот на претходните 2 години и $\geq 1$ лезија која го појачува сигналот на МР по апликација на контрастот
Времетраење	2 години		3 години †
Популација	Пациенти кои претходно не примале терапија	Пациенти кои не реагирале соодветно на претходната терапија*	Пациенти кои претходно не примале терапија
Основни карактеристики			
Средна возраст (години)	33	35	32
Средно времетраење на болеста	2.0/1.6 години	4.5/3.8 години	1.5/1.3 години
Средно времетраење на претходната терапија за МС ( $\geq 1$ применет лек)	/	36 месеци	/
% на пациенти кои примале $\geq 2$ претходни терапии за МС	Не е применливо	28%	Не е применливо
Среден EDSS резултат на почеток од третманот	2.0	2.7	1.9
<b>Студија 4</b>			
Име на студијата	CAMMS03409		
Дизајн на студијата	Неконтролирана, слепа за испитувачот, екстензиона студија		
Популација	Пациенти кои биле вклучени во CAMMS223, CAMMS323 или CAMMS32400507 (видете ги основните карактеристики погоре)		
Времетраење на екстензијата	4 години		

\*Пациенти на кои им се јавил најмалку 1 релапс за време на третманот со бета-интерферон или глатирамер ајдејќи откако ја примале оваа терапија во временски период од најмалку 6 месеци.





‡ Примарната завршна точка на студијата била постигната по 3 години. Со дополнителното следење на пациентите биле обезбедени податоци за среден период од 4.8 години (максимум 6.7)  
Резултатите од Студиите 1 и 2 се прикажани во Табела 3.

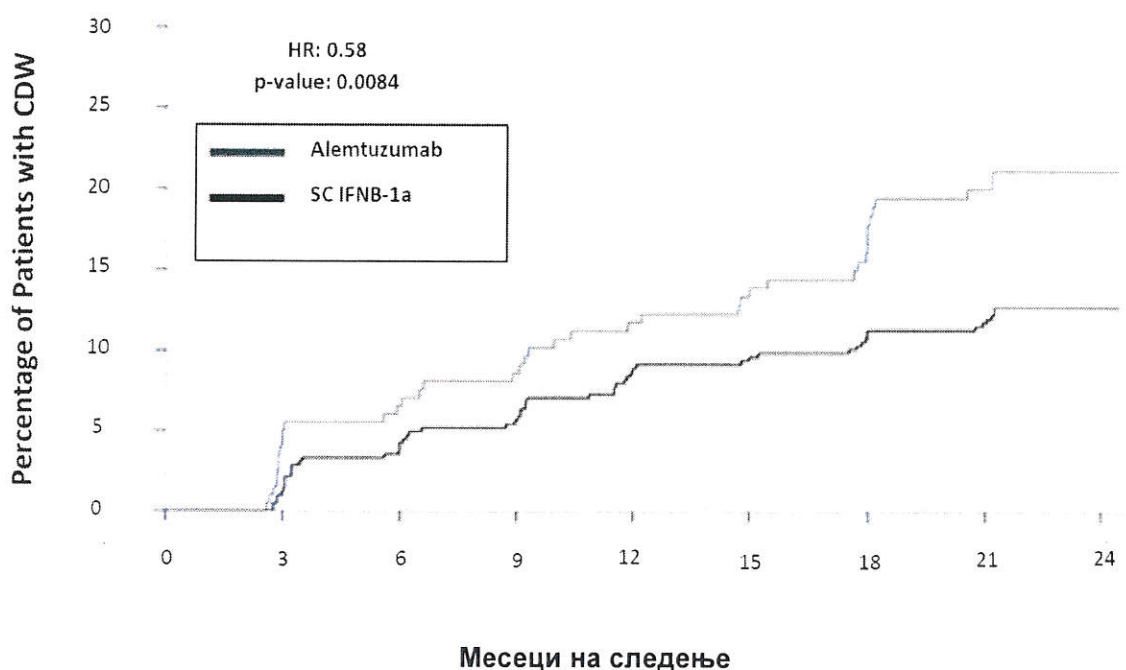
Табела 3. Студија 1 и 2: Клучни клинички и MRI завршни точки				
	Студија 1		Студија 2	
Име на студијата	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Клинички завршни точки	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Стапка на релапси <sup>1</sup> Годишна стапка на релапси (ARR) (95%CI)	0.18 (0.13, 0.23)	0.39 (0.29, 0.53)	0.26 (0.21, 0.33)	0.52 (0.41, 0.66)
Сооднос на стапката (95%CI) Редукција на ризикот	0.45 (0.32, 0.63) 54.9 (p<0.0001)		0.51 (0.39, 0.65) 49.4 (p<0.0001)	
Онеспособеност <sup>1</sup> (Потврдено влошување на онеспособеноста-[CDW] Пациенти со 6-месечно CDW (95% CI)	8.0% (5.7, 11.2)	11.1% (7.3, 16.7)	12.7% (9.9, 16.3)	21.1% (15.9, 27.7)
Индекс на ризик (95%CI)	0.70 (0.40, 1.23) (p=0.22)		0.58 (0.38, 0.87) (p=0.0084)	
Пациенти кои немале релапс во втората година (95%CI)	77.6% (72.9, 81.6) (p<0.0001)	58.7% (51.1, 65.5)	65.4% (60.6, 69.7) (p<0.0001)	46.7% (39.5, 53.5)
Промени во однос на почетната вредност на EDSS во втората година <sup>3</sup> (95%CI)	-0.14 (-0.25, -0.02) (p=0.42)	-0.14 (-0.29, 0.01)	-0.17 (-0.29, -0.05) (p<0.0001)	0.24 (0.07, 0.41)
<b>MRI завршни точки (0-2 години)</b>				
Средна % промена во волуменот на MRI-T2 лезијата	-9.3 (-19.6, - 0.2) (p=0.31)	-6.5 (-20.7, 2.5)	-1.3 (p=0.14)	-1.2
Пациенти со нови или зголемени T2 лезии во текот на втората година	48.5% (p=0.035)	57.6%	46.2% (p<0.0001)	67.9%
Пациенти со лезии кои го појачуваат сигналот на MP по апликација на гадолиниум во текот на втората година	15.4% (p=0.001)	27.0%	18.5% (p<0.0001)	34.2%
Пациенти со нови хипоинтензивни T1 лезии во текот на втората година	24.0% (p=0.055)	31.4%	19.9% (p<0.0001)	38.0%
Средна % промена во мозочната паренхиматозна фракција	-0.867 (p<0.0001)	-1.498	-0.615 (p=0.012)	-0.810
<p>1 Ко-примарни завршни параметри: ARR &amp; CDW. Студијата се смета за успешна доколку е исполнет најмалку еден од двата ко-примарни завршни параметри.</p> <p>2 CDW било дефинирано преку зголемување од најмалку 1 точка на проширената</p>				



скала за проценка на статусот на онеспособеност (EDSS) во однос на почетниот EDSS резултат од  $\geq 1.0$  (пораст од 1.5 за пациенти со почетен EDSS=0) кој бил одржан најмалку 6 месеци.

3 Процентото со примена на мешан модел за повторувани мерења.

**Слика 1- Време за 6-месечно потврдено влошување на попреченоста во студијата 2**



#### Тежина на релапси

Во согласност со ефектот врз стапката на релапси, анализите на Студијата 1 (CAMMS323) покажаа дека LEMTRADA 12 mg/ден кај пациентите кои го примале лекот сигнификантно го намалила бројот на пациенти кај кои се јавиле тешки релапси (редукција 61%,  $p=0.0056$ ); било регистрирано и сигнификантно намалување на бројот на релапси за кои била потребна стероидна терапија (редукција 58%,  $p<0.0001$ ) споредено со IFNB-1a групата на пациенти.

Анализите на Студијата 2 (CAMMS32400507) покажаа дека LEMTRADA 12 mg/ден кај пациентите кои го примале лекот сигнификантно го намалила бројот на пациенти кај кои се јавиле тешки релапси (редукција 48%,  $p=0.0121$ ); било регистрирано и сигнификантно намалување на бројот на релапси за кои била потребна стероидна терапија (редукција 56%,  $p<0.0001$ ) или за хоспитализација (редукција 55%,  $p<0.0045$ ) споредено со IFNB-1a групата на пациенти.

#### Потврдено подобрување на онеспособеноста (Confirmed disability improvement-CDI)

Времето до појава на CDI било дефинирано преку намалувањето од најмалку 1 точка на проширената скала за проценка на статусот на онеспособеност (EDSS) во однос на почетниот EDSS резултат од  $\geq 2$  кој бил одржан најмалку 6 месеци. CDI претставува мерка за одржан ефект на подобрување на онеспособеноста.

За време на Студијата 2, 29% од пациентите третирани со LEMTRADA достигнале SRD CDI за разлика од само 13% од пациентите од IFNB-1a групата; оваа разлика имала статистичка сигнификантност ( $p=0.0002$ ).

Во студијата 3 (CAMMS223, студија од фаза 2) била испитувана безбедноста и ефикасноста на LEMTRADA кај пациенти со RRMS во текот на 3 години. При влез во студијата пациентите имале EDSS од 0-3.0, најмалку 2 клинички епизоди на МС во претходните 2 години и  $\geq 1$  лезија која го појачува сигналот на МР по апликација на гадолиниум. Пациентите немале примано претходна терапија за МС. Пациентите примале LEMTRADA 12 mg/ден (N=108) или 24 mg/ден (N=108), преку еднократна инфузија во текот на 5 дена во Месец 0 и во текот на 3 дена во Месец 12 или пак субкутан интерферон IFNB-1a 44 mcg (N=107), 3 пати во неделата во текот на 3 години. Четириесет и шест пациенти примиле и трет циклус на терапија со LEMTRADA 12 mg/ден или 24 mg/ден во текот на три дена во Месец 24.

По 3 години третманот со LEMTRADA го редуцирал ризикот од CDI на 6-месеци за 76% (индекс на ризик 0.24 [95% CI: 0.110, 0.545],  $p < 0.0006$ ) и ја редуцирал ARR за 67% (однос од 0.33 [95% CI: 0.196, 0.552],  $p < 0.0001$ ) споредено со субкутаниот интерферон IFNB-1a. Во текот на две годишното следење употребата на LEMTRADA 12 mg/ден довела до сигнификантно пониски EDSS резултати (подобрување во однос на почетните вредности) споредено со IFNB-1a ( $p < 0.0001$ ).

Во подгрупата на RRMS пациенти со најмалку 2 или повеќе клинички епизоди на МС во претходната година и  $\geq 1$  лезија која го појачува сигналот на МР по апликација на гадолиниум на почеток од третманот, годишната стапка на релапси била 0.26 (95% CI: 0.20, 0.34) во Lemtrada групата (n = 205) и 0.51 (95% CI: 0.40, 0.64) во IFNB-1a групата (n = 102) ( $p < 0.0001$ ). Во овие анализи биле вклучени податоците само од студиите од фаза 3 (CAMMS324 и CAMMS323) заради разликите во алгоритмите за придобивките на МР помеѓу студиите од фаза 2 и 3. Овие резултати биле добиени од пост-хок анализите и треба внимателно да се интерпретираат.

#### *Долготрајни податоци за ефикасност*

Студијата 4 била мултицентрична, отворена, слепа за испитувачот студија од фаза 3. Студијата била со екстензија и вклучила пациенти со RRMS кои учествувале во Студијата 1, 2 или 3 (претходни студии од фаза 3 и фаза 2) со цел да се направи проценка на ефикасноста и безбедноста од долготрајна употреба на LEMTRADA. Студијата обезбедува податоци за ефикасност и безбедност за среден период од 6 години по вклучување во Студиите 1 и 2. Пациентите од екстензионата студија (Студија 4) биле подобни "по потреба" да примат дополнителни дози од лекот по приложени документирани докази за повторно активирање на болеста (дефинирано како појава на  $\geq 1$  релапс и/или  $\geq 2$  нови лезии или зголемување на постоечките лезии на 'рбетниот мозок и централниот нервен систем' на МР. Дополнителниот циклус терапија бил аплициран како доза од 12 mg/ден во текот на 3 последователни дена (вкупна доза од 36 mg) најмалку 12 месеци по претходниот терапевтски циклус.

Вкупно 91.8% од пациентите третирани со LEMTRADA 12 mg за време на Студија 1 и 2 биле вклучени во Студија 4, а 82.7% од овие пациенти ја завршиле студијата. Околу половина (51.2%) од пациентите иницијално третирани со LEMTRADA 12 mg/ден во Студијата 1 или 2 кои биле вклучени во Студија 4, ги примиле само двата почетни циклуси од LEMTRADA и за време на шест годишниот период на следење не им бил аплициран друг третман за болеста.

46.6% од пациентите иницијално третирани со LEMTRADA 12 mg/ден во Студијата 1 или 2 примиле дополнителни циклуси терапија по приложени документирани докази за повторно активирање на болеста (дефинирано како појава на релапс и/или промени на МР) и одлука од докторот кој го води лекувањето. При влезот во студијата не биле утврдени специфични карактеристики кои би ги одредиле пациентите кои покасно би примиле еден или повеќе дополнителни циклуси терапија.

За време на шест годишното следење по почетната терапија со LEMTRADA стапките на МС релапси, појава на мозочни лезии на МР и губитокот на мозочен волумен биле конзистентни со ефектите од третманот со LEMTRADA регистрирани за време на Студиите 1 и 2; кај пациентите кои биле вклучени во периодот на следење биле забележани и стабилни или подобрени резултати за онеспособеност.



Вклучувајќи го и периодот на следење во Студија 4, кај пациентите примарно третирани со LEMTRADA во студиите 1 и 2, соодветно, биле регистрирани ARRs 0.17 и 0.23, CDW било забележано кај 22.3% и 29.7%, додека пак CDI било достигнато кај 32.7% и 42.5%. Во секоја година од Студија 4, пациентите и од двете студии (1 и 2) продолжиле да манифестираат низок ризик од создавање на нови T2 лезии (27.4% до 33.2%) или лезии кои го појачуваат сигналот на MP по апликација на гадолиниум (9.4% до 13.5%); средната годишна процентуална промена на мозочна паренхиматозна фракција била со опсег од 0.19% до -0.09%.

Помеѓу пациентите кои примиле еден или два дополнителни терапевски циклуси со LEMTRADA, по првиот или вториот дополнителен циклус (Циклус бр 3 и 4) било регистрирано подобрување во стапката на релапси, активноста на MRI и средната вредност на резултатите за онеспособеност споредено со исходот во претходната година. Кај овие пациенти бил забележан пад на ARR од 0.79 (во годината пред Циклус 3) на 0.18 една година покасно, и на средниот EDSS резултат од 2.89 на 2.69. Процентот на пациенти со нови или растечки T2 лезии се намалил од 50.8% (во годината пред Циклус 3) на 35.9% една година покасно, а на нови лезии кои го појачуваат сигналот на MP по апликација на гадолиниум од 32.2% на 11.9%.

Слични подобрувања во однос на ARR, средниот EDSS резултат, процентот на T2 и на нови лезии кои го појачуваат сигналот на MP по апликација на гадолиниум биле регистрирани и по Циклус 4 споредено со претходната година.

Овие ефекти покажале тренд на одржување но не даваат можност да се донесат цврсти заклучоци во однос на долготрајната ефикасност (на пример 3 и 4 години по дополнителните терапевски циклуси) заради податокот дека повеќето пациенти ја завршиле студијата пред достигнување на овие временски точки.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на 5 или повеќе дополнителни терапевски циклуси.

#### *Имуногеност*

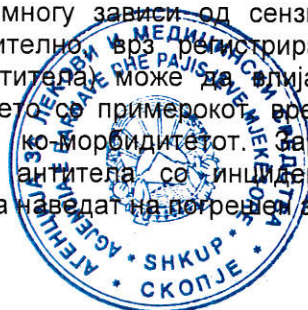
Како и при примена на останатите протеини со терапевски ефект, при употреба на LEMTRADA постои ризик од имун одговор.

Податоците го прикажуваат процентот на пациенти кои развиле антитела против алемтузумаб (доказано со ELISA и потврдено со компетитивен врзувачки есеј). Позитивните примероци биле испитани и за *in vitro* инхибиција со помош на "flow" цитометрија. За време на клиничките студии со MC биле собирани примероци од серум за одредување на присуство на анти-алемтузумаб антитела во периодот од еден, три и дванаесет месеци по секој терапевски циклус. Во текот на студијата околу 85% од пациентите кои примале LEMTRADA биле позитивни за анти-алемтузумаб антитела од кои  $\geq 90\%$  биле позитивни и за антитела кои го инхибирале врзувањето на LEMTRADA *in vitro*. Пациентите ги развиле анти-алемтузумаб антителата до 15-тиот месец од почетната терапија. При двата терапевски циклуса не била утврдена поврзаност помеѓу анти-алемтузумаб или инхибиторните анти-алемтузумаб антитела со редукција во ефикасноста, промена во фармакодинамиката на лекот или појава на несакани дејства (вклучително IARs).

По третиот и четвртиот терапевски циклус кај некои пациенти бил забележан повисок титар на анти-алемтузумаб антитела кој бил асоциран со нецелосна деплеција на лимфоцитите, но не било докажано јасно влијание на анти-алемтузумаб антителата врз клиничката ефикасност и безбедност на LEMTRADA.

Инциденцата на антителата многу зависи од сензитивноста и специфичноста на применетиот метод. Дополнително, во регистрираната инциденца на антитела (вклучително инхибиторни антитела) може да влијаат неколку фактори меѓу кои: употребениот метод, ракувањето со примерокот, времето кога е земен примерокот, конкомитантната терапија и ко-морбидитетот. Заради тоа, споредбите помеѓу инциденцата на LEMTRADA антитела со инциденците на антитела кон други медицински производи може да наведат на погрешен заклучок.

#### **Педијатриска популација**





Европската Агенција за лекови ја одобри обврската за поднесување на резултатите од испитувањата со употреба на алемтузумаб за третман на мултипла склероза кај педијатриската популација на возраст од раѓање до 10 години (видете дел 4.2 за информации околу употребата кај деца).

Европската Агенција за лекови ја одложи обврската за поднесување на резултатите од испитувањата со LEMTRADA кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација со RRMS (видете дел 4.2 за информации околу употребата кај деца).

## 5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на LEMTRADA била испитана кај вкупно 216 пациенти со RRMS кои го примале лекот преку интравенска инфузија во доза од 12 mg/ден или 24 mg/ден, во текот на пет последователни дена проследено со апликација во текот на три последователни дена, но 12 месеци по почетната терапија. За време на терапевскиот циклус, со секоја последователна доза било забележано зголемување на серумските концентрации; највисока концентрација во серумот била регистрирана по последната инфузија од терапевскиот циклус. Апликацијата на доза од 12 mg/ден резултирала со достигнување на средна  $C_{max}$  од 3014 ng/ml на Ден 5 од почетниот терапевски циклус и 2276 ng/ml на Ден 3 од вториот терапевски циклус. Алфа полу-животот изнесувал од 4-5 дена и бил компарабилен меѓу двата терапевски циклуси; во периодот до 30-тиот ден по секој циклус терапија биле регистрирани ниски до недетектабилни серумски концентрации од лекот.

Алемтузумаб е протеин и се предвидува протеолитичките ензими да го метаболизираат до мали пептиди и поединечни аминокиселини. Не се изведени класични студии за биотрансформација на лекот.

Од достапните податоци не може да се изведе заклучок за ефектот на расата и полот врз фармакокинетиката на LEMTRADA. Фармакокинетиката на LEMTRADA не е проучувана кај пациенти на возраст од  $\geq 55$  години.

## 5.3 Претклинички податоци за безбедноста

### Канцерогеност и мутагеност

Не се спроведени истражувања за проценка на канцерогениот или мутагениот потенцијал на алемтузумаб.

### Фертилитет и репродукција

Интравенската терапија со алемтузумаб во дози од 10 mg/kg/ден, аплицирани во текот на 5 последователни дена (што соодветствува на AUC за 7.1 пати повисок од хуманата системска изложеност по примена на препорачаната дневна доза) не резултирала со ефекти врз плодноста и репродуктивниот потенцијал кај машките примероци на huCd52 трансгенични мишки. Било забележано сигнификантно намалување на бројот на нормални сперматозоиди (<10%) во однос на контролата како и сигнификантен процентуален пораст (до 3%) на абнормалните сперматозоиди (со одвоена глава или без глава). Овие промени не влијаеле врз фертилитетот и заради тоа не се сметаат за несакани ефекти.

Кај женските примероци кои примале алемтузумаб во дози од 10 mg/kg/ден (што соодветствува на AUC за 4.7 пати повисок од хуманата изложеност по примена на препорачаната дневна доза) во текот на 5 последователни дена пред оплодување со див тип на машки мишки било забележано сигнификантно намалување на просечниот број на жолти тела и имплантациони места во однос на групата мишки кои примале плацебо. Кај бремените женски мишки кои примале доза од 10 mg/kg/ден била забележан и намален пораст на гестациската телесна тежина во однос на плацебо групата.

Во студија за репродуктивна токсичност спроведена кај бремени мишки кои интравенски примале алемтузумаб во дози од 10 mg/kg/ден (што соодветствува на AUC за 2.4 пати повисок од хуманата изложеност по примена на препорачаната доза од 12 mg/ден) во текот на 5 последователни дена од гестацискиот период бил забележан сигнификантен пораст на бројот на бремености со мртви или ресорбирани ембриони како и истовремено намалување на бројот на бремености со живи фетуси.





Употребата на дози до 10 mg/kg/ден не резултирала со појава на надворешни, мекоткивни или скелетни малформации или промени.

Било забележано дека алемтузумаб ја минува плацентарната бариера кај мишки и може да има фармаколошки ефект за време на гестацијата и по пораѓајот. Во студиите спроведени кај мишки, кај младенчињата кои биле изложени на алемтузумаб за време на гестацијата (доза од 3 mg/kg/ден во текот на 5 последователни дена, што соодветствува на AUC за 0.6 пати повисок од хуманата изложеност по примена на препорачаната дневна доза од 12 mg/kg/ден) биле забележани алтерации во бројот на лимфоцити.

Употребата на алемтузумаб во дози до 10 mg/kg/ден за време на доење на довела до нарушувања на когнитивниот, физичкиот и сексуалниот развој кај младенчињата.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1. Листа на ексципиенси

- динатриум фосфат дихидрат (E339)
- динатриум едетат
- калиум хлорид (E508)
- калиум дихидроген фосфат (E340)
- полисорбат 80 (E433)
- натриум хлорид
- вода за инјекции.

### 6.2 Инкомпатибилност

Поради отсуство на испитувања за компатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови освен со наведените во дел 6.6.

### 6.3 Рок на траење

Концентрат

3 години

Реконституиран раствор

Реконституираниот раствор хемиски и физички е стабилен 8 часа на собна температура од 2-8°C. Од микробиолошки причини, лекот треба да се употреби веднаш по разредувањето. Ако не се употреби веднаш по припремата, за траењето и условите на чување на растворот пред употреба, одговорен е корисникот, а растворот не смее да се чува подолго од 8 часа на температура од 2°C до 8°C, заштитен од светлина.

### 6.4 Начин на чување

Концентрат

Да се чува во фрижидер (од 2°C до 8°C).

Да не се замрзнува.

Вијалата треба да се чува во надворешната кутија, за да се заштити од светлина.

За начин на чување по реконституирање на лекот, видете дел 6.3.

### 6.5 Природа и содржина на пакувањето

Стаклена вијала (стакло тип 1) од 2 ml, со алуминиумски бутилски затворац и алуминиумски обрач, заштитени со пластично капаче. LEMTRADA е достапна во пакувања со вијала.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Пред употреба содржината на вијалата треба визуелно да се испита за присуство на честички и промена на бојата. Не го употребувајте растворот ако во него се појават непроѕирни или било какви други непознати честички или ако се промени бојата. Не ја тресете вијалата пред употреба.

За интравенска апликација: извлекете 1.2 ml LEMTRADA од вијалата со помош на шприц запазувајќи ги асептичните услови. Инјектирајте го LEMTRADA во 100 ml од 0.9% (9 mg/ml) раствор на натриум хлорид за инфузија или во 5% раствор на гликоза. LEMTRADA не смее да се разређува со други растворувачи. Пред употреба нежно протресете ја кесичката за да се измеша растворот.

Бидејќи растворот не содржи конзерванси, се препорачува да се внимава на стерилноста на подготвениот раствор и негова брза употреба.

Вијалата е наменета за единечна употреба.

Неупотребениот раствор треба да се отстрани согласно локалните прописи.

#### **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

САНОФИ - АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА, дооел, ул. Луј Пастер 11/1/4, 1000, Скопје, Република Северна Македонија

#### **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Lemtrada (alemtuzumab); концентрат за раствор за инфузија, 12 mg/1.2 ml; 1 вијала x 1.2 ml/кутија:

#### **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

#### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Декември, 2020 год.

