

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEMTRADA 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 12 mg alemtuzumabu w 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym w zawieszynie zmodyfikowanych metodą rekombinacji DNA komórek ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego) hodowanych w podłożu odżywczym.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego koncentrat o pH mieszczącym się w zakresie 7,0–7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy LEMTRADA jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby (ang. disease modifying treatments, DMT) lub
- pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzuty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu lub znaczący wzrost liczby zmian w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawno wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym LEMTRADA powinno być rozpoczynane i prowadzone wyłącznie pod nadzorem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM), w warunkach szpitalnych z łatwym dostępem do intensywnej opieki medycznej. Należy zapewnić dostęp do specjalistów i sprzętu potrzebnego do przeprowadzenia w odpowiednim czasie diagnostyki i leczenia działań

niepożądanych, zwłaszcza niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego, niepożądanych reakcji naczyniowo-mózgowych, chorób autoimmunologicznych i zakażeń.

Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie na zespół uwalniania cytokin, reakcje nadwrażliwości i (lub) anafilaktyczne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym LEMTRADA muszą otrzymać Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Ponadto należy ich poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA (patrz również ulotka dla pacjenta).

Dawkowanie

Zalecana dawka alemtuzumabu to 12 mg na dobę podawane w postaci wlewu dożylnego w 2 początkowych cyklach leczenia z dodatkowymi dwoma cyklami leczenia, w razie potrzeby.

Początkowe dwa cykle leczenia:

- Pierwszy cykl leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg).
- Drugi cykl leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po pierwszym cyklu leczenia.

W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych cykli leczenia (patrz punkt 5.1):

- Trzeci lub czwarty cykl: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (całkowita dawka 36 mg) podawane najwcześniej 12 miesięcy po wcześniejszym cyklu leczenia (patrz punkt 4.1, 5.1).

Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa.

Obserwacja pacjentów

Zaleca się terapię składającą się z 2 początkowych cykli leczenia oraz, w razie potrzeby, do 2 dodatkowych cykli leczenia (patrz dawkowanie) z zastosowaniem okresu monitorowania bezpieczeństwa pacjenta, trwającego od rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu w ramach drugiego cyklu leczenia. Jeżeli zostanie zastosowany dodatkowy trzeci oraz czwarty cykl leczenia, okres monitorowania bezpieczeństwa pacjenta powinien być kontynuowany przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego cyklu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA, należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA.

Przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych.

U wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego cyklu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA (patrz również część „Zakażenia” w punkcie 4.4). W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie uwzględniono pacjentów powyżej 61. roku życia. Nie określono, czy w ich wypadku odpowiedź na produkt leczniczy jest odmienna od tej obserwowanej u młodszych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego LEMTRADA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LEMTRADA u dzieci w wieku od 0 do 18 lat chorujących na stwardnienie rozsiane. Nie powinno się stosować alemtuzumabu u dzieci w wieku od urodzenia do 10 roku życia do leczenia stwardnienia rozsianego. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Przed wykonaniem wlewu konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego LEMTRADA. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci wlewu dożylnego trwającego około 4 godziny.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem, do czasu jego całkowitego ustąpienia.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci z przebyłym rozwarstwieniem tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej.

Pacjenci z przebyłym udarem mózgu.

Pacjenci z przebyłą dławicą piersiową lub zawałem mięśnia sercowego.

Pacjenci z rozpoznaną koagulopatią podczas leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego.

Pacjenci z innymi współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, innymi niż stwardnienie rozsiane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy LEMTRADA nie jest rekomendowany do leczenia pacjentów z nieaktywną postacią choroby ani tych, którzy są stabilni w trakcie aktualnego leczenia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym LEMTRADA muszą otrzymać Ulotkę dla pacjenta, Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o zagrożeniach i korzyściach związanych z leczeniem, a także o konieczności poddania się monitoringowi od momentu rozpoczęcia leczenia, aż do upływu co najmniej 48 miesięcy po ostatnim wlewie w ramach drugiego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Jeżeli zostanie zastosowany dodatkowy cykl leczenia, monitorowanie bezpieczeństwa pacjenta powinno być kontynuowane aż do upływu co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Autoimmunizacja

Leczenie może skutkować wytworzeniem autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej, która może być ciężka i zagrażająca życiu. Zgłaszano choroby autoimmunologiczne, w tym choroby tarczycy, immunologiczną plamicę małopłytkową (ang. immune thrombocytopenic purpura, ITP), nefropatie (np. chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis, AIH), nabytą hemofilię A, zakrzepową plamicę małopłytkową (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), sarkoidozę oraz autoimmunologiczne zapalenie mózgu. Po wprowadzeniu produktu leczniczego LEMTRADA do obrotu, u leczonych nim pacjentów obserwowano wystąpienie licznych zaburzeń autoimmunologicznych. Pacjentów, u których rozwinie się autoimmunizacja, należy zbadać pod kątem innych chorób autoimmunologicznych (patrz punkt 4.3). Pacjenci i lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia zaburzeń autoimmunologicznych później niż po 48-miesięcznym okresie monitorowania.

Nabyta hemofilia A

Przypadki nabytej hemofilii A (przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII) zgłaszano zarówno w badaniu klinicznym, jak i po wprowadzeniu do obrotu. U pacjentów pojawiają się zwykle samoistne krwiaki podskórne i rozległe siniaki, chociaż może także wystąpić krwimocz, krwawienie z nosa, z przewodu pokarmowego lub inne rodzaje krwawień. U wszystkich pacjentów z takimi objawami należy wykonać koagulogram, uwzględniający czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT). W przypadku przedłużonego aPTT pacjent powinien zostać skierowany do lekarza hematologa. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych nabytej hemofilii A i konieczności natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, w razie zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)

Po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki TTP, w tym zakończone zgonem. TTP to ciężki stan, który wymaga pilnej oceny i natychmiastowego leczenia, i może rozwinąć się dopiero kilka miesięcy po ostatnim wlewie produktu leczniczego LEMTRADA. TTP może charakteryzować się małopłytkowością, mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, objawami neurologicznymi, gorączką i zaburzeniami czynności nerek.

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu

U pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia mózgu. Autoimmunologiczne zapalenie mózgu charakteryzuje się podoстрым początkiem (z szybkim postępem w ciągu miesięcy) zaburzeń pamięci, zmienionym stanem psychicznym lub objawami psychicznymi, zwykle w połączeniu z nowo pojawiającymi się ogniskowymi objawami neurologicznymi i napadami padaczkowymi. U pacjentów z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu należy wykonać badanie neuroobrazowe (MRI), EEG, punkcję lędźwiową i testy serologiczne pod kątem odpowiednich biomarkerów (np. autoprzeciwciał przeciwn neuronalnych) w celu potwierdzenia rozpoznania i wykluczenia innych etiologii.

Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)

W ramach badań klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego u 12 (1%) leczonych pacjentów zaobserwowano ciężkie przypadki immunologicznej plamicy małopłytkowej (co odpowiada rocznemu wskaźnikowi 4,7 przypadków/1000 pacjentolat). Zaobserwowano też 12 kolejnych ciężkich przypadków immunologicznej plamicy małopłytkowej w ciągu (mediana) 6,1 lat obserwacji (maksymalnie 12 lat; skumulowany roczny wskaźnik: 2,8 przypadków/1000 pacjentolat). U jednego pacjenta doszło do rozwoju immunologicznej plamicy małopłytkowej, która nie została rozpoznana do momentu wykonania wymaganych comiesięcznych badań krwi i doprowadziła do zgonu pacjenta z powodu krwotoku śródmózgowego. W 79,5% przypadków immunologiczna plamica małopłytkowa ujawniała się w okresie 4 lat po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy. Jednak w niektórych przypadkach immunologiczna plamica małopłytkowa rozwijała się dopiero po latach. Do objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej mogą należeć (choć nie tylko one): łatwe powstawanie zasinień, wybroczyny, samoistne krwawienie z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, krwioplucie), krwawienia miesiączkowe nieregularne lub o nasileniu większym niż zwykle. Krewioplucie może również

wskazywać na chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (patrz niżej) i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o konieczności zachowania czujności pod kątem możliwych objawów oraz niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu, należy wykonywać badanie morfologiczne krwi z rozmazem. Po tym okresie należy przeprowadzić badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność immunologicznej plamicy małopłytkowej. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy niezwłocznie wykonać badanie morfologiczne krwi.

W sytuacji potwierdzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy natychmiast podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym niezwłocznie skierować pacjenta do specjalisty. Dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego wykazały, że przestrzeganie zaleceń odnośnie monitorowania krwi i edukacja w zakresie objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej umożliwiają wczesne jej wykrycie i rozpoczęcie leczenia, które w większości przypadków było skuteczne po zastosowaniu terapii pierwszej linii.

Nefropatie

Nefropatie, w tym chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (choroba anti-GBM), zaobserwowano u 6 (0,4%) pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w okresie 6,1 lat obserwacji (mediana, maksymalnie 12 lat). Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu 39 miesięcy po ostatnim podaniu produktu leczniczego LEMTRADA. W badaniach klinicznych stwierdzono 2 przypadki choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Oba te przypadki miały ciężki przebieg, zostały wykryte wcześniej dzięki obserwacji klinicznej oraz monitorowaniu wyników badań laboratoryjnych i zakończyły się pomyślnie po zastosowaniu leczenia.

Do objawów klinicznych nefropatii mogą należeć zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, krwiomocz i (lub) białkomocz. Chociaż nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych, skutkiem choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może być krwotok pęcherzykowy objawiający się krwiopluciem. Krwioplucie może również wskazywać na immunologiczną plamicę małopłytkową lub nabytą hemofilię A (patrz wyżej) i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o zachowaniu czujności na możliwe objawy oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości. Choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej dializy i (lub) przeszczepu, jeśli szybko nie zostanie podjęte leczenie, i zagrażającej życiu w wypadku zaniechania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu należy badać stężenie kreatyniny w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu, należy wykonywać mikroskopowe badanie osadu moczu. Stwierdzenie klinicznie istotnych zmian stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z poziomem wyjściowym, wystąpienie niewyjaśnionego krwiomoczu i (lub) białkomoczu powinno skłonić do dalszej oceny w kierunku nefropatii, w tym do niezwłocznego skierowania do specjalisty. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia nefropatii może zmniejszyć ryzyko niepomyślnych następstw. Po tym okresie należy przeprowadzać badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność nefropatii.

Choroby tarczycy

W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u około 36,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg zaobserwowano zaburzenia układu dokrewnego związane z tarczycą, w tym autoimmunologiczne choroby tarczycy, w ciągu 6,1 lat (mediana) okresu obserwacji (maksymalnie 12 lat) po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy LEMTRADA. Zdarzenia związane z tarczycą występowały częściej u pacjentów z chorobami tarczycy w wywiadzie zarówno w grupie leczonej produktem leczniczym LEMTRADA, jak i w grupie leczonej interferonem beta 1a (IFNB-1a). Obserwowane autoimmunologiczne choroby tarczycy obejmowały nadczynność lub niedoczynność tego

gruczołu. Większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Poważne zdarzenia wystąpiły u 4,4% pacjentów. Choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz powiększenie tarczycy (wole) wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta. Większość przypadków dotyczących gruczołu tarczowego leczono konwencjonalnymi metodami, jednak u niektórych pacjentów wymagana była interwencja chirurgiczna. Po wprowadzeniu do obrotu u kilku pacjentów, u których biopsja potwierdziła autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis, AIH), wcześniej rozwinęły się autoimmunologiczne choroby tarczycy.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące przez 48 miesięcy od ostatniego wlewu, należy wykonywać badania czynności tarczycy, takie jak oznaczenie stężenia tyreotropiny. Po tym czasie badania należy wykonywać w oparciu o dane kliniczne sugerujące nieprawidłową czynność tarczycy lub w przypadku ciąży.

Choroba tarczycy stanowi szczególne zagrożenie w przypadku kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6).

W badaniach klinicznych zdarzenia związane z tarczycą wystąpiły u 74% pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) na początku badania oraz u 38% pacjentów z wynikiem ujemnym na początku badania. Zdecydowana większość (około 80%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą po leczeniu, miała wyjściowo ujemny wynik testu na obecność przeciwciał anty-TPO. Wynika z tego, że niezależnie od wyniku testu na obecność przeciwciał anty-TPO przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z tarczycą. Należy zatem u wszystkich pacjentów okresowo wykonywać badania zgodnie z harmonogramem przedstawionym powyżej.

Cytopenie

W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego rzadko zgłaszano podejrzenie cytopenii autoimmunologicznych, takich jak neutropenia, niedokrwistość hemolityczna czy pancytopenia. W celu monitorowania cytopenii, w tym neutropenii, należy wykonywać badania morfologiczne krwi (patrz powyższy punkt poświęcony immunologicznej płamicy małopłytkowej). W razie potwierdzenia cytopenii należy niezwłocznie podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym skierowanie do specjalisty.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA obserwowano przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby (w tym również przypadki zgonów i przypadki wymagające przeszczepienia wątroby) oraz uszkodzenia wątroby związanego z zakażeniami (patrz punkt 4.3). Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i raz w miesiącu, co najmniej do 48 miesięcy po ostatnim dożylnym podaniu leku. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia wątroby, a także o towarzyszących temu objawach.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (w tym zakończone zgonem). HLH jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się klinicznymi objawami skrajnie ciężkiego procesu zapalnego o charakterze ogólnoustrojowym. HLH cechuje gorączka, powiększenie wątroby i cytopenie. Stan ten wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznany i leczony. Występowanie objawów choroby zgłaszano w ciągu kilku miesięcy do czterech lat po rozpoczęciu leczenia. Pacjentów należy poinformować o objawach HLH i czasie, kiedy mogą wystąpić. Pacjentów, u których wystąpią wczesne objawy patologicznej aktywacji układu odpornościowego, należy niezwłocznie poddać ocenie i wziąć pod uwagę rozpoznanie HLH.

Reakcje związane z wlewem

W badaniach klinicznych reakcje związane z wlewem definiowano jako dowolne działanie niepożądane występujące w trakcie wlewu produktu leczniczego LEMTRADA lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia.

Większość z tych reakcji może być spowodowana uwalnianiem cytokin w czasie wlewu. U większości pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w czasie podawania produktu leczniczego LEMTRADA w dawce 12 mg i (lub) w ciągu 24 godzin po podaniu występowały reakcje związane z wlewem o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Częstość reakcji związanych z wlewem była najwyższa podczas pierwszego cyklu leczenia. W trakcie całego okresu obserwacji, obejmującego też pacjentów otrzymujących dodatkowy cykl leczenia, do najczęstszych reakcji związanych z wlewem należały: ból głowy, wysypka, gorączka, nudności, pokrzywka, świąd, bezsenność, dreszcze, zaczerwienienie, zmęczenie, duszność, zaburzenia smaku, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniona wysypka, tachykardia, bradykardia, niestrawność, zawroty głowy i ból. Poważne reakcje wystąpiły u 3% pacjentów i obejmowały przypadki bólu głowy, gorączki, pokrzywki, tachykardii, migotania przedsionków, nudności, dyskomfortu w klatce piersiowej i niedociśnienia. Objawy kliniczne reakcji anafilaktycznych mogą wydawać się podobne do objawów klinicznych reakcji związanych z wlewem, jednak charakteryzują się wyższym stopniem ciężkości i mogą zagrażać życiu. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadziej niż reakcje związane z wlewem.

W celu złagodzenia reakcji związanych z wlewem zaleca się stosowanie premedykacji (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną większość pacjentów otrzymała leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe przed co najmniej jednym wlewem produktu leczniczego LEMTRADA. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić u pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia. Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem reakcji związanych z wlewem w czasie podawania produktu leczniczego LEMTRADA oraz przez co najmniej 2 godziny po podaniu. W razie potrzeby należy rozważyć wydłużenie czasu obserwacji (hospitalizacji). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem, należy natychmiast przerwać wlew. Należy zapewnić odpowiednie środki na wypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego lub ciężkich reakcji (patrz poniżej).

Choroba Stilla u dorosłych (ang. *Adult Onset Still's disease*, AOSD)

Po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki choroby Stilla u dorosłych (AOSD). Choroba ta jest rzadkim stanem zapalnym, który wymaga pilnej oceny i leczenia. U pacjentów z AOSD mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe lub podmiotowe: gorączka, zapalenie stawów, wysypka i leukocytoza przy braku infekcji, nowotwory złośliwe, a także inne choroby reumatyczne. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA, jeżeli nie można ustalić alternatywnej etiologii tych objawów.

Inne ciężkie reakcje powiązane czasowo z wlewem produktu leczniczego LEMTRADA

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie, niekiedy zakończone zgonem i nieprzewidziane działania niepożądane ze strony różnych układów narządów. W większości przypadków objawy występowały 1-3 dni po podaniu we wlewie produktu leczniczego LEMTRADA. Reakcje występowały po zastosowaniu którejkolwiek dawki leku, a także po 2. cyklu leczenia. Należy poinformować pacjentów o możliwych objawach oraz czasie ich wystąpienia. Należy poinformować pacjentów o możliwości opóźnionego wystąpienia reakcji związanych z wlewem dożylnym i poinstruować, aby zgłaszali objawy i szukali odpowiedniej opieki medycznej.

Udar krwotoczny

Wśród pacjentów, u których zgłoszono wystąpienie udaru, kilku było w wieku poniżej 50 lat i nie mieli oni w przeszłości nadciśnienia, zaburzeń krzepnięcia ani nie przyjmowali jednocześnie leków przeciwzkrzepowych lub przeciw płytkowych. U niektórych pacjentów przed wystąpieniem krwotoku obserwowano podwyższoną wartość ciśnienia tętniczego krwi.

Niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego

Wśród pacjentów, u których zgłoszono wystąpienie niedokrwienia lub zawału, kilku było w wieku poniżej 40 lat i nie mieli oni czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Zauważono, że u niektórych pacjentów ciśnienie tętnicze krwi i (lub) częstość tętna były czasowo nieprawidłowe w trakcie wlewu dożylnego.

Rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej

Przypadki rozwarstwienia tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej, w tym rozwarstwienia wielokrotnego, zgłaszano zarówno w ciągu pierwszych dni po dożylnym podaniu produktu leczniczego LEMTRADA, jak i w późniejszym czasie, w ciągu pierwszego miesiąca po wlewie.

Krwawienie do światła pęcherzyków płucnych

Zgłoszone przypadki reakcji powiązanych czasowo z wlewem nie były związane z chorobą związaną z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej (anty-GBM; zespół Goodpasture'a).

Małopłytkowość

Zgłaszana małopłytkowość występowała w ciągu pierwszych dni po wlewie dożylnym (w przeciwieństwie do ITP). Często była samoograniczająca się i stosunkowo łagodna, chociaż w wielu przypadkach jej nasilenie i zakończenie były nieznane.

Zapalenie osierdzia

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego i innych zdarzeń dotyczących osierdzia, zarówno w ramach ostrej, jak i później reakcji na wlew.

Zapalenie płuc

U pacjentów po podaniu wlewu produktu leczniczego LEMTRADA zgłaszano przypadki zapalenia płuc. Większość przypadków wystąpiła w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie lekarzowi objawów zapalenia płuc, które mogą obejmować skrócenie oddechu (duszność), kaszel, świszczący oddech, ból lub ucisk w klatce piersiowej i krwioplucie.

Instrukcje dotyczące wlewu w celu zmniejszenia występowania ciężkich reakcji niedługo po podaniu wlewu dożylnego produktu leczniczego Lemtrada

- Ocena przed wlewem dożylnym:
 - Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG i sprawdzić parametry życiowe, w tym częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi.
 - Należy wykonać badania laboratoryjne (pełna morfologia krwi z rozmazem, aktywność aminotransferaz w surowicy, stężenie kreatyniny w surowicy, badanie czynności tarczycy i badanie moczu z oceną mikroskopową).
- Ocena w trakcie wlewu dożylnego:
 - Należy wykonywać ciągłe/częste (przynajmniej co godzinę) monitorowanie częstości tętna, ciśnienia tętniczego krwi i ogólnego stanu klinicznego pacjentów
 - Przerwać wlew dożylny
 - W przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego
 - Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne sugerujące rozwój ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z wlewem dożylnym (niedokrwienie mięśnia sercowego, udar krwotoczny, rozwarstwienia tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej lub krwawienie do światła pęcherzyków płucnych)
- Ocena po wlewie dożylnym:
 - Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem reakcji związanych z wlewem przez co najmniej 2 godziny po wlewie dożylnym produktu leczniczego LEMTRADA. Pacjenci z objawami klinicznymi sugerującymi wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego czasowo związanego z wlewem dożylnym (niedokrwienie mięśnia sercowego, udar krwotoczny, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej i krwawienie do światła pęcherzyków płucnych) powinni być uważnie obserwowani aż do całkowitego ustąpienia objawów. Czas obserwacji powinien zostać odpowiednio przedłużony (hospitalizacja). Należy poinformować pacjentów o możliwości opóźnionego wystąpienia reakcji związanych z wlewem dożylnym i poinstruować, aby zgłaszali objawy i szukali odpowiedniej opieki medycznej.
 - Liczbę płytek krwi należy oznaczyć natychmiast po wlewie dożylnym w dniach 3. i 5. pierwszego cyklu wlewu dożylnego, a także natychmiast po wlewie dożylnym w dniu 3.

każdego kolejnego cyklu. Klinicznie istotną małopłytkowość należy obserwować do momentu ustąpienia. Należy rozważyć skierowanie pacjenta do konsultacji lekarza hematologa.

Zakażenia

W trwających przez maksymalnie 2 lata badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego, zakażenia wystąpiły u 71% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg i u 53% pacjentów leczonych podawanym podskórnie interferonem beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogramy 3 razy w tygodniu). Zakażenia te miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zakażenia, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA niż u pacjentów leczonych IFNB 1a, obejmowały zapalenie nosogardzieli, zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, grypę i zapalenie oskrzeli. W ramach badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA i u 1% pacjentów leczonych IFNB-1a. Zakażenia o ciężkim przebiegu stwierdzone w grupie leczonej produktem leczniczym LEMTRADA obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, półpasiec i zakażenia w obrębie zębów. Czas trwania zakażeń był zazwyczaj standardowy, a objawy ustępowały po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia.

Skumulowany roczny wskaźnik zakażeń wyniósł 0,99 w ciągu 6,1 lat obserwacji (mediana) (maksymalnie 12 lat) po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy LEMTRADA, w porównaniu z 1,27 w badaniach klinicznych z grupą kontrolną.

Ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, obejmujące zakażenie pierwotne i reaktywację wirusa, występowały podczas badań klinicznych częściej wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg (0,4%) niż u pacjentów przyjmujących IFNB-1a (0%). U 2% pacjentek leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg zgłaszano również zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w obrębie szyjki macicy, w tym dysplazję szyjki macicy i kłykciny kończyste (brodawki okolicy odbytovej). W przypadku pacjentek zalecane jest przeprowadzanie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV.

Wśród osób leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), w tym przypadki reaktywacji wirusa. Większość z nich wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia można rozważyć ocenę statusu serologicznego pacjenta zgodnie z miejscowymi wytycznymi.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), w tym reaktywację oraz ciężkie, a czasami śmiertelne, przypadki zapalenia wątroby wywołanego przez wirusa EBV.

Podczas badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA oraz IFNB-1a zgłaszano występowanie gruźlicy. Czynną i utajoną gruźlicę, w tym kilka przypadków gruźlicy rozsianej, stwierdzono u 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA, częściej na obszarach endemicznych. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania pod kątem zarówno aktywnego, jak i nieaktywnego (utajonego) zakażenia gruźliczego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano występowanie listeriozy (zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Listeria*), zwykle w ciągu miesiąca po wlewie produktu leczniczego LEMTRADA. Aby ograniczyć ryzyko zakażenia, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy LEMTRADA powinni unikać spożywania surowych lub niedopieczonych mięs, serów pleśniowych oraz niepasteryzowanych produktów mlecznych przez dwa tygodnie przed wlewem, w trakcie oraz co najmniej miesiąc po wlewie produktu leczniczego LEMTRADA.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego powierzchowne zakażenia grzybicze, w szczególności kandydoza jamy ustnej i pochwy, częściej występowały u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA (12%) niż u pacjentów otrzymujących IFNB-1a (3%).

U pacjentów z ciężkim, czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy LEMTRADA należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi.

Profilaktykę z zastosowaniem doustnych leków przeciw wirusowi herpes należy wprowadzić od pierwszego dnia leczenia produktem leczniczym LEMTRADA i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu każdego cyklu leczenia. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.

Produkt leczniczy LEMTRADA nie był podawany w celu leczenia stwardnienia rozsianego jednocześnie z produktami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi ani po podaniu tych produktów. Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozważając podanie produktu leczniczego LEMTRADA, należy wziąć pod uwagę możliwy złożony wpływ produktów leczniczych na układ immunologiczny pacjenta. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA z każdym z tych produktów może zwiększać ryzyko rozwoju immunosupresji.

Brak danych dotyczących powiązania produktu leczniczego LEMTRADA z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (WZW B) lub zapalenia wątroby typu C (WZW C), gdyż z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z objawami czynnego lub przewlekłego zakażenia. Należy rozważyć wykonanie przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego LEMTRADA badania przesiewowego u pacjentów z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem WZW B i (lub) WZW C, a także należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy LEMTRADA pacjentom będącym nosicielami wirusa WZW B i (lub) WZW C, gdyż w ich przypadku może istnieć ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby na skutek potencjalnej reaktywacji wirusa wynikającej z ich wcześniejszego stanu zdrowia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

U pacjentów z SM, po leczeniu alemtuzumabem, zgłaszano rzadkie przypadki (w tym śmiertelne) postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjentów leczonych alemtuzumabem należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na PML. Czynniki ryzyka o szczególnym znaczeniu obejmują wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, zwłaszcza inne terapie stosowane w leczeniu SM, o których wiadomo, że wiążą się z ryzykiem wywołania PML.

Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed ujawnieniem się objawów klinicznych. Przed rozpoczęciem i ponownym podaniem leczenia alemtuzumabem należy wykonać badanie MRI i ocenić pod kątem objawów związanych z PML. W razie potrzeby należy przeprowadzić dalszą diagnostykę, w tym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. cerebrospinal fluid, CSF) na obecność DNA wirusa JC i powtórne badanie neurologiczne. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie zauważyć (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiczne). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu krewnych lub opiekunów, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM przyjmującego alemtuzumab z objawami neurologicznymi i (lub) nowymi zmianami w mózgu w badaniu MRI.

Jeśli rozpoznano PML, nie należy rozpoczynać ani wznowiać leczenia alemtuzumabem.

Ostre niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego

Produkt leczniczy LEMTRADA może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych ostre niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego występowało u 0,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym LEMTRADA, w porównaniu z 0% pacjentów leczonych IFNB-1a. W okresie po wprowadzeniu produktu

lecniczego do obrotu, u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano dodatkowe przypadki ostrego niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Czas do wystąpienia objawów po wlewie produktu leczniczego LEMTRADA wynosił od mniej niż 24 godziny do 2 miesięcy. Większość pacjentów leczono zachowawczo antybiotykami i wyzdrowiała bez interwencji chirurgicznej, inni zostali poddani zabiegowi cholecystektomii. Objawy ostrego niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego obejmują ból brzucha, tkliwość brzucha, gorączkę, nudności i wymioty. Ostre niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego, niezdiagnozowane odpowiednio wcześniej i nieleczone, może być związane z wysokimi wskaźnikami zachorowalności i umieralności. W razie podejrzenia wystąpienia ostrego niekamiczego zapalenia pęcherzyka żółciowego, należy postawić diagnozę i niezwłocznie podjąć leczenie.

Nowotwory złośliwe

Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozpoczynając podanie produktu leczniczego LEMTRADA, należy zachować ostrożność u pacjentów z występującym wcześniej i (lub) aktywnym nowotworem złośliwym. Obecnie nie wiadomo, czy produkt leczniczy LEMTRADA zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych tarczycy, jednak sama tylko autoimmunologiczna choroba tarczycy może być czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych tarczycy.

Antykoncepcja

U myszy w czasie ciąży i po porodzie obserwowano przenikanie przez łożysko produktu leczniczego LEMTRADA i jego potencjalną aktywność farmakologiczną. Kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Szczepionki

Zaleca się, aby pacjenci spełnili lokalne wymagania dotyczące szczepień na co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Nie badano możliwości wytworzenia odpowiedzi immunologicznej na jakąkolwiek szczepionkę po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA.

Po cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA nie przeprowadzono oficjalnych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących bezpieczeństwa immunizacji pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy, w związku z czym nie należy podawać tego typu szczepionek pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy niedawno przeszli taki cykl leczenia.

Wykrywanie przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca/szczepienie

Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu immunomodulacyjnym, przed rozpoczęciem cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA pacjenci, którzy nie chorowali na ospę wietrzną lub którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV), powinni zostać przebadani pod kątem obecności przeciwciał przeciw wirusowi VZV. U pacjentów, u których nie wykryto tych przeciwciał, należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciw wirusowi VZV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Aby umożliwić wystąpienie pełnego działania szczepionki przeciw wirusowi VZV, należy odłożyć leczenie produktem leczniczym LEMTRADA na okres 6 tygodni po szczepieniu.

Zalecane badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów

Przez co najmniej 48 miesięcy po ostatnim cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA należy okresowo wykonywać badania lekarskie i badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów pod kątem wczesnych objawów choroby autoimmunologicznej:

- Pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem, aktywność aminotransferaz w surowicy i oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc).
- Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc).

- Badanie czynności tarczycy, np. oznaczenie stężenia tyreotropiny (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące).

Informacje dotyczące stosowania alemtuzumabu uzyskane przed wprowadzeniem produktu leczniczego LEMTRADA do obrotu, pochodzące ze źródeł innych niż badania sponsorowane przez firmę

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane przed rejestracją produktu leczniczego LEMTRADA, zgłaszane podczas stosowania alemtuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (PBL-B), jak również innych chorób, na ogół z wykorzystaniem wyższych i częściej podawanych dawek (np. 30 mg) niż zalecana w leczeniu stwardnienia rozsianego. Działania te były zgłaszane dobrowolnie przez pacjentów z populacji o zmiennej wielkości, dlatego nie zawsze było możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na alemtuzumab.

Choroba autoimmunologiczna

Do zdarzeń autoimmunologicznych zgłaszanych przez pacjentów leczonych alemtuzumabem należały: neutropenia, niedokrwistość hemolityczna (w tym przypadek śmiertelny), nabyta hemofilia, choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i choroba tarczycy.

U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną, zespół Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną. U pacjenta onkologicznego leczonego alemtuzumabem zgłoszono dodatni odczyn Coombsa. Inny pacjent onkologiczny leczony alemtuzumabem zmarł w wyniku choroby przeszczep przeciw gospodarzowi związanej z przetoczeniem krwi.

Reakcje związane z wlewem

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne reakcje związane z wlewem, w tym skurcz oskrzeli, hipoksja, utrata przytomności, nacieki płucne, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, ostra niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca. Zgłaszano również ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne zakażenia wirusowe, bakteryjne, pierwotniakowe i grzybicze, w tym wynikające z reaktywacji utajonych zakażeń.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień.

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i którym podawano wcześniej środki o potencjalnym działaniu kardi toksycznym, zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barr

W ramach badań sponsorowanych przez inne firmy obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.

Produkt leczniczy LEMTRADA zawiera sód i potas

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego LEMTRADA stosowanego w zalecanej dawce z innymi lekami u pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane i leczonych ostatnio interferonem beta i octanem glatirameru, wymagane było przerwanie leczenia na 28 dni przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego LEMTRADA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Stężenia w surowicy były niskie lub niewykrywalne po około 30 dniach od zakończenia każdego cyklu leczenia. Z tego powodu podczas każdego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA i do 4 miesięcy po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania alemtuzumabu u kobiet w okresie ciąży. Produkt leczniczy LEMTRADA może być podawany w czasie ciąży jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika przez barierę łożyska; alemtuzumab również może przenikać przez łożysko i w związku z tym stwarzać zagrożenie dla płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy alemtuzumab podawany kobietom w okresie ciąży może wpływać na płodność kobiet oraz doprowadzić do uszkodzeń płodu.

Choroba tarczycy (patrz punkt 4.4 *Choroby tarczycy*) stanowi szczególne zagrożenie w przypadku kobiet w ciąży. W razie braku leczenia niedoczynności tarczycy w trakcie ciąży istnieje zwiększone ryzyko poronienia i negatywnego wpływu na płód, obejmującego opóźnienie umysłowe i karłowatość. U kobiet z chorobą Gravesa-Basedowa matczyne przeciwciała przeciw tyreotropinie mogą zostać przekazane rozwijającemu się płodowi, co może prowadzić do rozwoju przejściowej noworodkowej postaci choroby Gravesa-Basedowa.

Karmienie piersią

Alemtuzumab był obecny w mleku oraz w organizmie potomstwa samic myszy w okresie laktacji.

Nie wiadomo, czy alemtuzumab przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Z tego powodu należy przerwać karmienie piersią na czas trwania każdego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA oraz na 4 miesiące po ostatnim wlewie w każdym cyklu. Jednak korzyści wynikające z nabycia odporności wraz z mlekiem matki mogą przeważać nad ryzykiem potencjalnej ekspozycji na alemtuzumab u noworodków/niemowląt karmionych piersią.

Płodność

Brak odpowiednich danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa na temat wpływu produktu leczniczego LEMTRADA na płodność. W badaniu cząstkowym przeprowadzonym u 13 mężczyzn leczonych produktem leczniczym LEMTRADA (w dawce 12 mg lub 24 mg) nie stwierdzono aspermii, azoospermii, stale obniżonej liczby plemników, zaburzeń motoryki czy zwiększenia nieprawidłowości w budowie morfologicznej plemników.

Wiadomo, że antygen CD52 jest obecny na powierzchni komórek układu rozrodczego ludzi i gryzoni. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na płodność u humanizowanych myszy (patrz punkt 5.3), jednak na podstawie dostępnych danych potencjalny wpływ na płodność u ludzi w czasie ekspozycji nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy LEMTRADA ma mały wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U większości pacjentów wystąpiły reakcje związane z wlewem podczas podawania lub w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego LEMTRADA. Niektóre z reakcji związanych z wlewem (np. zawroty głowy) mogą przejściowo zaburzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i należy zachować ostrożność, aż do ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych

Populacja objęta oceną bezpieczeństwa w łącznej analizie danych pochodzących z badań klinicznych nad stwardnieniem rozsianym liczyła 1486 pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA (w dawce 12 mg lub 24 mg). Z medianą okresu obserwacji wynoszącą 6,1 lat (maksymalnie 12 lat) dało to 8635 pacjentolat okresu obserwacji.

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi były choroby autoimmunologiczne (immunologiczna płamica małopłytkowa, choroby tarczycy, nefropatie, cytopenie), reakcje związane z wlewem i zakażenia. Opisano je w punkcie 4.4.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA (u $\geq 20\%$ pacjentów) były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Informacje przedstawione w poniższej tabeli uzyskano na podstawie łącznych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg we wszystkich dostępnych okresach obserwacji w ramach badań klinicznych. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z terminologią MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniu 1., 2., 3. i 4. zaobserwowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg oraz zebrane z obserwacji po dopuszczeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusem opryszczki ¹	Zakażenie wirusem półpaśca ² , zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, kandydoza jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha, zapalenie płuc, zakażenie pochwy, zakażenie w obrębie zębów	Grzybica paznokci, zapalenie dziąseł, grzybicze infekcje skóry, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, gruźlica, zakażenie wirusem cytomegalii		Listerioza (zapalenie opon mózgowych wywołane przez bakterie z rodzaju <i>Listeria</i>), zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV) (w tym reaktywacja)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Brodawczak skóry			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia, w tym neutropenia	Limfadenopatia, immunologiczna plamica małopłytkowa, małopłytkowość, niedokrwistość, obniżony hematokryt, leukocytoza	Pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, nabyta hemofilia A	Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH), zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Zespół uwolnienia cytokin*, nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne*	Sarkoidoza		

Zaburzenia endokrynologiczne	Choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, w tym podostre zapalenie tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw tarczycowym			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Bezsennaść*, lęk, depresja			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Nawrót stwardnienia rozsianego, zawroty głowy*, niedoczulica, parestezja, drżenie, zaburzenia smaku*, migrena*	Zaburzenia czucia, przeczulica, napięciowy ból głowy, autoimmunologiczne zapalenie mózgu		Udar krwotoczny**, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgosłupowej**
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek, orbitopatia tarczycowa, niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Ból ucha		
Zaburzenia serca	Tachykardia*	Bradykardia*, kołatanie serca*	Migotanie przedsionków*		Niedokrwienie mięśnia sercowego, ** zawał mięśnia sercowego**
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie*	Niedociśnienie*, nadciśnienie*			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność*, kaszel, krwawienie z nosa, czkawka, ból jamy ustnej i gardła, astma	Ucisk w gardle*, podrażnienie gardła, zapalenie płuc		Krwawienie do światła pęcherzyków płucnych**

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność*, zapalenie jamy ustnej	Zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienie z dziąseł, uczucie suchości w ustach, dysfagia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hematochezja		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, w tym niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego i ostre niekamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby (związane z zakażeniem EBV)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*, wysypka*, świąd*, uogólniona wysypka*	Rumień*, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, zmiany skórne, zapalenie skóry	Pęcherze, nocne poty, obrzęk twarzy, egzema, bielactwo nabyte, łysienie plackowate		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, ból mięśniowo-szkieletowy	Sztywność mięśniowo-szkieletowa, dyskomfort w obrębie kończyn		Choroba Still'a u dorosłych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz, krwiomocz	Kamica nerkowa, ketonuria, nefropatie, w tym zespół Goodpasture'a		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Obfite krwawienia miesięczkowe, nieregularne krwawienia miesięczkowe	Dysplazja szyjki macicy, brak miesiączki		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*, zmęczenie*, dreszcze*	Dyskomfort w klatce piersiowej*, ból*, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu wlewu			
Badania diagnostyczne		Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zmniejszona liczba czerwonych krwinek, dodatni wynik testów bakteryjnych, podwyższony poziom glukozy we krwi, podwyższony wskaźnik MCV		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Stłuczenia, reakcje związane z wlewem			

¹Na zakażenie wirusem opryszczki składają się: opryszczka jamy ustnej (*Oral herpes*), opryszczka pospolita (*Herpes simplex*), opryszczka narządów płciowych (*Genital herpes*), zakażenie wirusem opryszczki (*Herpes virus infection*), opryszczka pospolita narządów płciowych (*Genital herpes simplex*), opryszczka skórna (*Herpes dermatitis*), opryszczka pospolita oczna (*Ophthalmic herpes simplex*), opryszczka pospolita serologicznie dodatnia (*Herpes simplex serology positive*).

²Na zakażenie półpasiec składają się: półpasiec (*Herpes zoster*), półpasiec skórny rozsiany (*Herpes zoster cutaneous disseminated*), półpasiec oczny (*Ophthalmic herpes zoster*, *Herpes ophthalmic*), zakażenie wirusem herpes z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (*Herpes zoster infection neurological*), zapalenie opon mózgowych (*Herpes zoster meningitis*).

Opis wybranych działań niepożądanych

Terminy oznaczone w Tabeli 1 gwiazdką (*) obejmują działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z wlewem.

Terminy oznaczone w Tabeli 1 dwiema gwiazdkami (**) obejmują działania niepożądane obserwowane po dopuszczeniu produktu do obrotu, które w większości przypadków występowały 1-3 dni po podaniu we wlewie produktu leczniczego LEMTRADA, po zastosowaniu którejkolwiek dawki w trakcie cyklu leczenia.

Neutropenia

Zgłaszano przypadki ciężkiej (w tym śmiertelnej) neutropenii w ciągu 2 miesięcy od podania we wlewie produktu leczniczego LEMTRADA.

Profil bezpieczeństwa w długoterminowym okresie obserwacji

Rodzaje działań niepożądanych, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia i ciężkości, zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA podczas wszystkich dostępnych okresów obserwacji, w tym u pacjentów, którzy otrzymali dodatkowy cykl leczenia, były podobne do tych odnotowanych w ramach badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek. Reakcje związane z wlewem występowały częściej w 1. cyklu leczenia niż w kolejnych cyklach.

U pacjentów kontynuujących leczenie po zakończeniu badań klinicznych z grupą kontrolną, którzy nie otrzymywali produktu leczniczego LEMTRADA po przyjęciu dwóch początkowych cykli leczenia, wskaźnik najbardziej niepożądanych działań (liczba zdarzeń niepożądanych/osoborok), które wystąpiły w ciągu 3 do 6 lat był porównywalny lub niższy niż wskaźnik odnotowany w 1. i 2. roku. Wskaźnik działań niepożądanych związanych z tarczycą był najwyższy w 3. roku, a w późniejszym okresie malał.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej dwóm pacjentom chorującym na stwardnienie rozsiane podano przypadkowo w jednym wlewie 60 mg produktu leczniczego LEMTRADA (tj. dawkę całkowitą dla całego początkowego cyklu leczenia), co wywołało u nich poważne reakcje (ból głowy, wysypkę oraz niedociśnienie lub częstoskurcz zatokowy). Dawki produktu leczniczego LEMTRADA większe od przetestowanych w badaniach klinicznych mogą zwiększać natężenie i (lub) wydłużać czas utrzymywania się działań niepożądanych związanych z wlewem lub jej wpływ immunologiczny.

Nie jest znane antidotum w razie przedawkowania alemtuzumabu. Postępowanie obejmuje przerwanie podawania produktu leczniczego i zastosowanie leczenia podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG06.

Mechanizm działania

Alemtuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52 o masie 21–28 kD. Alemtuzumab to przeciwciało IgG1 kappa zawierające regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony determinujące dopasowanie z mysiego (szczurzego) przeciwciała monoklonalnego. Przybliżona masa cząsteczkowa przeciwciała to 150 kD.

Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T (CD3⁺) oraz B (CD19⁺), a także, w mniejszych ilościach, na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygeny CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa poprzez cytolizę komórkową zależną od przeciwciał oraz lizę zależną od układu dopełniacza następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B.

Mechanizm działania terapeutycznego produktu leczniczego LEMTRADA w przypadku stwardnienia

rozszianego nie został w pełni wyjaśniony. Jednakże badania wskazują na oddziaływanie o charakterze immunomodulacyjnym w drodze zmniejszenia liczebności i odtworzenia populacji limfocytów, w tym:

- zmianę liczebności, odsetka i właściwości niektórych podgrup limfocytów po leczeniu
- zwiększenie udziału podgrupy limfocytów T regulatorowych
- zwiększenie udziału limfocytów T oraz B pamięci
- przejściowy wpływ na składniki odporności wrodzonej (tj. neutrofile, makrofagi, komórki NK)

Zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu wywoływane przez produkt leczniczy LEMTRADA i następujące po tym odtworzenie populacji może zmniejszać ryzyko nawrotu choroby, co ostatecznie opóźnia jej progresję.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy LEMTRADA powoduje zmniejszenie liczby limfocytów T oraz B w krwioobiegu po każdym cyklu leczenia, przy czym najniższa liczebność tych komórek występuje 1 miesiąc po zakończeniu cyklu leczenia (najwcześniejszy punkt czasowy po zakończeniu leczenia w badaniach fazy III). Liczebność limfocytów wzrasta ponownie w miarę upływu czasu, a odtworzenie populacji limfocytów B zostaje zwykle osiągnięte w ciągu 6 miesięcy. Liczba limfocytów CD3⁺ i CD4⁺ rośnie znacznie wolniej, jednak zazwyczaj nie powraca do wartości początkowych przed upływem 12 miesięcy od zakończenia leczenia. U około 40% pacjentów całkowita liczba limfocytów osiągała dolną granicę normy (DGN) w ciągu 6 miesięcy po każdym cyklu leczenia, a u około 80% pacjentów całkowita liczba limfocytów osiągała DGN w ciągu 12 miesięcy po każdym cyklu leczenia.

Wpływ produktu leczniczego LEMTRADA na neutrofile, monocyty, eozynofile, bazofile i komórki NK ma jedynie charakter przejściowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność alemtuzumabu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oceniano w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z użyciem czynnego produktu porównawczego prowadzonych metodą zaślepienia badacza oceniającego oraz w 1 przedłużonym badaniu klinicznym prowadzonym metodą zaślepienia oceniającego wyniki badacza oraz bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów chorujących na RRMS.

Dla badania 1., 2., 3., i 4. założenia/dane demograficzne przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Projekt badania i charakterystyka w punkcie wyjściowym badania 1. 2., 3. i 4.			
	Badanie 1.	Badanie 2.	Badanie 3.
Nazwa badania	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Założenia badania	Z grupą kontrolną, randomizowane, prowadzone metodą zaślepienia oceniającego wyniki badacza	Z grupą kontrolną, randomizowane, prowadzone metodą zaślepienia oceniającego wyniki badacza i zaślepienia dawki	Z grupą kontrolną, randomizowane, prowadzone metodą zaślepienia oceniającego wyniki badacza

Wywiad chorobowy	Pacjenci z aktywnym stwardnieniem rozsianym definiowanym jako wystąpienie co najmniej 2 nawrotów choroby w ciągu ostatnich 2 lat.		Pacjenci z aktywnym stwardnieniem rozsianym definiowanym jako wystąpienie co najmniej 2 nawrotów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz z 1 lub więcej ogniskami wzmocnienia po podaniu kontrastu
Czas trwania	2 lata		3 lata
Populacja badania	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie*	Pacjenci wcześniej nieleczeni
Charakterystyka w punkcie wyjściowym badania			
Średni wiek (lata)	33	35	32
Średni czas/mediana czasu trwania choroby	2 /1,6 lat	4,5/3,8 lat	1,5/1,3 lat
Średni czas trwania wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego (stosowany ≥ 1 lek)	Brak leczenia	36 miesięcy	Brak leczenia
Odsetek pacjentów, którzy odbyli ≥ 2 wcześniejsze leczenia stwardnienia rozsianego	Nie dotyczy	28%	Nie dotyczy
Średni wynik w skali EDSS w punkcie początkowym badania	2,0	2,7	1,9
	Badanie 4.		
Nazwa badania	CAMMS03409		
Założenia badania	Przedłużone badanie kliniczne prowadzone metodą zaślepienia badacza i bez grupy kontrolnej		
Badana populacja	Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniach: CAMMS223, CAMMS323 lub CAMMS32400507 (patrz Charakterystyka wyjściowa badania powyżej)		
Czas trwania przedłużonego badania	4 lata		

* Określani jako pacjenci, u których w trakcie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, po co najmniej 6 miesiącach terapii, doszło do co najmniej 1 nawrotu choroby.

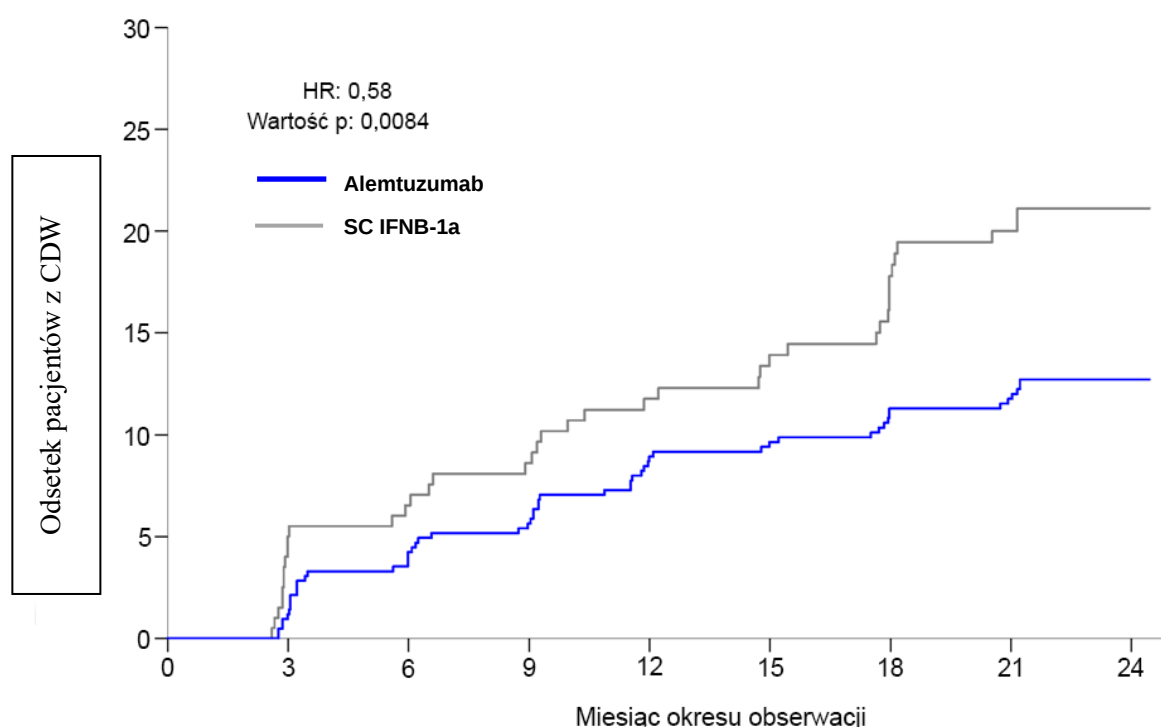
‡ Pierwszorzędowy punkt końcowy badania został oceniony po 3 latach. Mediana dodatkowego okresu obserwacji, podczas którego gromadzono dane, wynosiła 4,8 roku (maksymalnie 6,7 roku).

Wyniki badania 1. i 2. przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Kluczowe punkty kliniczne i końcowe stwierdzane w ramach NMR w badaniach 1. i 2.				
	Badanie 1.		Badanie 2.	
Nazwa badania	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	Podawany podskórnie IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	Podawany podskórnie IFNB-1a (N = 202)
Kliniczne punkty końcowe				
Częstość występowania nawrotów choroby ¹ Roczny wskaźnik nawrotów (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)
Współczynnik częstości (95% CI) Redukcja ryzyka	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Niepełnosprawność ¹ (potwierdzona progresja niepełnosprawności [CDW]) ² Liczba pacjentów z CDW trwającym 6 miesięcy (%) (95% CI)	8,0% (5,7; 11,24)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,70 (0,40; 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p = 0,0084)	
Pacjenci, u których w roku 2. nie doszło do nawrotu choroby (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)
Zmiana wyniku w skali EDSS w roku 2. w porównaniu z punktem początkowym badania ³ (95% CI)	-0,14 (-0,25; - 0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; - 0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
Punkty końcowe stwierdzane w badaniu NMR (0–2 lat)				
Mediana % zmiany objętości zmiany chorobowej w sekwencji T2 badania NMR	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Pacjenci z nowymi lub powiększającymi się zmianami chorobowymi w sekwencji T2 w roku 2.	48,5% (p = 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%
Pacjenci ze zmianami chorobowymi pochlaniającymi gadolin w roku 2.	15,4% (p = 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Pacjenci z nowymi hipointensywnymi zmianami chorobowymi w sekwencji T1 w roku 2.	24,0% (p = 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Mediana % zmiany w miąższowej frakcji mózgu	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810

- 1 Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: roczny wskaźnik nawrotów (ARR) i potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDW). Badanie uznawano za zakończone sukcesem, jeśli co najmniej jeden z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych został osiągnięty.
- 2 CDW definiowano jako wzrost o co najmniej 1 punkt na rozszerzonej skali oceny stanu niepełnosprawności (EDSS) od wartości bazowej $\geq 1,0$ (wzrost o 1,5 punktu u pacjentów z wynikiem w punkcie początkowym badania wynoszącym 0), który utrzymał się przez co najmniej 6 miesięcy.
- 3 Zmiana szacowana przy użyciu modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami.

Rycina 1: Czas do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 6 miesięcy w badaniu 2.



Nasilenie nawrotów choroby

Analizy dodatkowe danych z badania 1. (CAMMS323) łącznie z wpływem na częstość występowania nawrotów choroby wykazały, że w porównaniu ze stosowaniem IFNB-1a, po podaniu produktu leczniczego LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę u znacznie mniejszej liczby pacjentów (obniżenie o 61%, $p = 0,0056$) wystąpiły ciężkie nawroty choroby oraz znacząco mniejsza liczba nawrotów wymagała leczenia steroidami (obniżenie o 58%, $p < 0,0001$).

Analizy dodatkowe danych z badania 2. (CAMMS32400507) wykazały, że w porównaniu ze stosowaniem IFNB-1a po podaniu produktu leczniczego LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę u znacznie mniejszej liczby pacjentów (obniżenie o 48%, $p = 0,0121$) wystąpiły ciężkie nawroty choroby oraz znacznie mniej nawrotów wymagało leczenia steroidami (obniżenie o 56%, $p < 0,0001$) lub hospitalizacji (obniżenie o 55%, $p = 0,0045$).

Potwierdzone zmniejszenie niepełnosprawności (CDI)

Czas do wystąpienia CDI (potwierdzonego zmniejszenia niepełnosprawności) definiowano jako spadek o co najmniej jeden punkt na rozszerzonej skali oceny stanu niepełnosprawności (EDSS) od wartości bazowej ≥ 2 utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy. Wartość CDI to miara utrzymującego się zmniejszenia niepełnosprawności. U 29% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w badaniu 2. uzyskano CDI, natomiast w przypadku pacjentów, którym podawano podskórnie IFNB-1a, ten punkt końcowy osiągnęło zaledwie 13% pacjentów. Różnica była statystycznie istotna ($p = 0,0002$).

W badaniu 3. (badanie CAMMS223 fazy II) przez 3 lata oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego LEMTRADA u pacjentów z RRMS. W momencie włączenia do badania pacjenci uzyskali wynik na skali EDSS mieszczący się w przedziale 0–3,0, stwierdzono u nich co najmniej dwa epizody kliniczne stwardnienia rozsianego w ostatnich 2 latach i ≥ 1 zmianę chorobową pochłaniającą gadolin. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni z powodu stwardnienia rozsianego. Zastosowano u nich leczenie produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę (N = 108) lub 24 mg na dobę (N = 108), który podawano raz dziennie przez 5 dni w miesiącu 0. oraz przez 3 dni w miesiącu 12., lub podawanym podskórnie IFNB-1a w dawce 44 μ g (N = 107) 3 razy w tygodniu przez 3 lata. U czterdziestu sześciu pacjentów przeprowadzono trzeci cykl leczenia produktem leczniczym LEMTRADA, który podawano w dawce 12 mg na dobę lub 24 mg na dobę przez 3 dni w miesiącu 24.

Po upływie 3 lat produkt leczniczy LEMTRADA spowodował obniżenie ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności trwającej 6 miesięcy o 76% (współczynnik ryzyka 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) i rocznego wskaźnika nawrotów (ARR) o 67% (współczynnik częstości 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) w porównaniu z podawanym podskórnie IFNB-1a. Produkt leczniczy LEMTRADA podawany w dawce 12 mg na dobę prowadził do znacząco niższych wyników na skali EDSS (poprawy w porównaniu z wynikami w punkcie początkowym badania) w czasie 2 lat obserwacji w porównaniu z IFNB-1a ($p < 0,0001$).

W podgrupie pacjentów z RRMS z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku i co najmniej 1 zmianą T1 ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu w punkcie początkowym, roczny wskaźnik rzutów wynosił 0,26 (95% CI: 0,20; 0,34) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lemtrada (n = 205) i 0,51 (95% CI: 0,40; 0,64) w grupie IFNB-1a (n = 102) ($p < 0,0001$). Analiza obejmuje wyłącznie dane z badań fazy III (CAMMS324 i CAMMS323) ze względu na różnice w algorytmach rezonansu magnetycznego między badaniami fazy II i fazy III. Wyniki uzyskano z analizy *post hoc* i należy je interpretować z ostrożnością.

Dane na temat długotrwałej skuteczności

Badanie 4. było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby z zaślepieniem oceniającego wyniki badacza, przedłużonym badaniem skuteczności i bezpieczeństwa fazy III mającym na celu ocenę długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego LEMTRADA u pacjentów z RRMS, którzy uczestniczyli wcześniej w badaniu 1., 2., lub 3. (wcześniejsze badania fazy III i II). Badanie to dostarczyło danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w okresie, którego mediana wynosiła 6 lat od momentu rozpoczęcia udziału w badaniu 1 i 2. Pacjenci biorący udział w badaniu przedłużonym (badanie 4.) zostali zakwalifikowani do dodatkowego(-ych) cyklu(-ów) leczenia produktem leczniczym LEMTRADA doraźnie na podstawie udokumentowanej wznowionej aktywności choroby, zdefiniowanej jako wystąpienie co najmniej jednego rzutu stwardnienia rozsianego i (lub) pojawienie się co najmniej dwóch nowych lub powiększających się zmian w mózgowiu lub kręgosłupie widocznych w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI). Dodatkowy(-e) cykl(e) leczenia produktem leczniczym LEMTRADA obejmował(y) podanie leku w dawce 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) co najmniej 12 miesięcy po wcześniejszym cyklu leczenia.

91,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg w ramach badania 1. i 2. wzięło udział w badaniu 4., a 82,7% z nich ukończyło badanie. Około połowa (51,2%) pacjentów przyjmujących wstępnie produkt leczniczy LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę w badaniu 1. i 2. i którzy uczestniczyli w badaniu 4., otrzymała tylko 2 początkowe cykle leczenia produktem LEMTRADA i nie otrzymała żadnego innego rodzaju leczenia modyfikującego przebieg choroby przez 6 lat okresu obserwacji.

46,6% pacjentów początkowo leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę w ramach badania 1. i 2. otrzymało dodatkowy cykl leczenia na podstawie udokumentowanej oznaki wznowionej aktywacji choroby (kolejny rzut lub wynik badania MRI) oraz decyzji podjętej przez lekarza prowadzącego. W momencie rozpoczęcia badania żadna cecha nie była wyznacznikiem tego, którzy pacjenci otrzymają później jeden lub więcej dodatkowych cykli leczenia.

Przez 6 lat od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym LEMTRADA u pacjentów, u których kontynuowano obserwację, wykazano, że współczynniki nawrotu stwardnienia rozsianego, powstawania

uszkodzeń mózgu widocznych w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) i utraty objętości tkanki mózgowej są zgodne z efektami leczenia produktem leczniczym LEMTRADA w ramach badania 1. i 2., podobnie jak przeważnie stabilne lub poprawione wyniki oceny niepełnosprawności. Uwzględniając dalszą obserwację w badaniu 4, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy LEMTRADA w badaniu 1. i 2. roczny wskaźnik nawrotów (ARR) wynosił, odpowiednio, 0,17 i 0,23, potwierdzona progresja niepełnosprawności (CDW) 22,3% i 29,7%, a u 32,7% i 42,5% pacjentów uzyskano potwierdzone zmniejszenie niepełnosprawności (CDI). W każdym roku badania 4. pacjenci biorący udział w obydwu badaniach stale wykazywali niskie ryzyko powstawania nowych ognisk podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych (27,4-33,2%) lub zmian chorobowych pochłaniających gadolin (9,4-13,5%), a mediana rocznej procentowej zmiany frakcji mięszu mózgu wynosiła od 0,19% do -0,09%.

U pacjentów, którzy otrzymali jeden lub dwa dodatkowe cykle leczenia produktem leczniczym LEMTRADA, zaobserwowano poprawę współczynnika nawrotu choroby, aktywności mózgu w badaniu MRI i średnich wyników niepełnosprawności w wyniku pierwszego lub drugiego ponownego podania produktu leczniczego LEMTRADA (cykle leczenia 3. i 4.), w porównaniu do wyników z roku poprzedzającego. U tych pacjentów roczny wskaźnik nawrotów (ARR) zmalał z 0,79 w roku poprzedzającym 3. cykl leczenia do 0,18 w kolejnym roku. Średni wynik w skali EDSS zmniejszył się z 2,89 do 2,69. Odsetek pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami w obrazach T2-zależnych zmniejszył się z 50,8% w roku poprzedzającym 3. cykl leczenia do 35,9% rok później. Odsetek pacjentów z nowymi lub powiększającymi się zmianami pochłaniającymi gadolin zmniejszył się z 32,2% do 11,9%. Podobną poprawę rocznego wskaźnika nawrotów (ARR), średniego wyniku w skali EDSS oraz zmian w obrazach T2-zależnych i zmian pochłaniających gadolin odnotowano po 4. cyklu leczenia w porównaniu z rokiem go poprzedzającym. Te wyniki utrzymywały się w późniejszym czasie, ale nie można wyciągnąć żadnych zdecydowanych wniosków dotyczących długotrwałego stosowania (np. 3 lub 4 lata po dodatkowych cyklach leczenia), ponieważ wielu pacjentów zakończyło badanie przed osiągnięciem tych punktów czasowych.

Nie określono w pełni korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem 5 lub więcej cykli leczenia.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, może wystąpić immunogenność. Dane odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciw alemtuzumabowi wykonanego metodą testu immunoabsorpcji enzymatycznej (ELISA) i potwierdzonego testem wiązania kompetycyjnego. Próbkę z wynikami dodatnimi oceniano dalej z wykorzystaniem cytometrii przepływowej pod kątem obecności dowodów na hamowanie aktywności *in vitro*. Od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym biorących udział w badaniach klinicznych pobrano próbki surowicy w 1., 3. i 12. miesiącu po każdym cyklu leczenia w celu wykrycia przeciwciał przeciw alemtuzumabowi. U około 85% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy LEMTRADA stwierdzono w trakcie badania dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw alemtuzumabowi, a u $\geq 90\%$ z nich uzyskano również dodatni wynik na obecność przeciwciał hamujących wiązanie alemtuzumabu *in vitro*. U pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciw alemtuzumabowi, nastąpiło to w ciągu 15 miesięcy po początkowej ekspozycji. Podczas dwóch cykli leczenia nie stwierdzono związku między obecnością przeciwciał przeciw alemtuzumabowi lub przeciwciał przeciw alemtuzumabowi hamujących jego wiązanie a zmniejszeniem skuteczności działania produktu leczniczego, zmianą właściwości farmakodynamicznych lub wystąpieniem działań niepożądanych, w tym reakcji związanych z wlewem. Wysokie miano przeciwciał przeciw alemtuzumabowi zaobserwowane u niektórych pacjentów miało związek z niecałkowitym zmniejszeniem liczby limfocytów po 3. lub 4. cyklu leczenia, ale nie wykazano wyraźnego wpływu przeciwciał przeciw alemtuzumabowi na kliniczną skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego LEMTRADA.

Występowanie przeciwciał jest bardzo uzależnione od czułości i swoistości badania. Dodatkowo na obserwowane w badaniu występowanie dodatnich wyników na obecność przeciwciał (w tym przeciwciał hamujących) może wpływać kilka czynników, w tym metodologia badania, obchodzenie się z próbką, moment pobrania próbki, jednocześnie stosowane produkty lecznicze i choroby współwystępujące. Z tego powodu porównywanie występowania przeciwciał przeciw produktowi leczniczemu LEMTRADA z występowaniem przeciwciał przeciw innym produktom może być mylące.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań alemtuzumabu u dzieci w wieku od urodzenia do 10 roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego LEMTRADA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży leczonych z powodu RRMS (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alemtuzumabu oceniono w grupie 216 pacjentów z RRMS, którzy otrzymywali dożylnie wlewy zawierające produkt leczniczy w dawce 12 mg na dobę lub 24 mg na dobę przez 5 kolejnych dni, a następnie przez 3 kolejne dni po 12 miesiącach od początkowego cyklu leczenia. Stężenia w surowicy rosły wraz z każdą kolejną dawką w ramach cyklu leczenia, a najwyższe stężenia obserwowano po ostatnim wlewie w cyklu. Podanie dawki 12 mg na dobę skutkowało uzyskaniem średniej wartości C_{max} wynoszącej 3014 ng/ml w 5. dniu początkowego cyklu leczenia oraz 2276 ng/ml w 3. dniu drugiego cyklu leczenia. Okres połowicznego rozpadu alfa oszacowano na 4–5 dni. Wartość ta była porównywalna pomiędzy cyklami leczenia i skutkowała niskimi lub niewykrywalnymi stężeniami w surowicy po około 30 dniach od zakończenia każdego cyklu leczenia.

Alemtuzumab to białko, którego oczekiwana ścieżka przemian metabolicznych obejmuje degradację do małych peptydów i poszczególnych aminokwasów w drodze działania szeroko rozpowszechnionych enzymów proteolitycznych. Nie przeprowadzono klasycznych badań dotyczących biotransformacji.

Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągnąć wniosków na temat wpływu rasy ani płci na właściwości farmakokinetyczne alemtuzumabu. Nie badano właściwości farmakokinetycznych alemtuzumabu u pacjentów w wieku 55 lat ani starszych chorujących na RRMS.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutageneza

Nie przeprowadzono badań w celu oceny potencjału rakotwórczego i mutagennego alemtuzumabu.

Płodność i reprodukcja

Leczenie alemtuzumabem podawanym dożylnie w dawkach do 10 mg/kg na dobę przez 5 kolejnych dni (wartość AUC o 7,1 razy wyższa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce dobowej) nie miało wpływu na płodność i reprodukcję u samców transgenicznych myszy huCD52. Liczba prawidłowo zbudowanych plemników była znacznie mniejsza (<10%) niż w grupie kontrolnej, a odsetek nieprawidłowych plemników (z odłączoną główką lub bez główki) uległ znacznemu zwiększeniu (do 3%). Jednak te zmiany nie miały wpływu na płodność i z tego powodu nie zostały uznane za niekorzystne.

U samic myszy, którym podawano alemtuzumab dożylnie w dawkach do 10 mg/kg na dobę (wartość AUC o 4,7 razy wyższa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce dobowej) przez 5 kolejnych dni przed dopuszczeniem samca typu dzikiego, średnia liczba ciałek żółtych i miejsc implantacji na mysz uległa znacznemu zmniejszeniu w porównaniu ze zwierzętami, którym podawano jedynie nośnik. U ciężarnych myszy, którym podawano dawkę 10 mg/kg na dobę, obserwowano zmniejszony przyrost masy ciążowej w porównaniu z grupą kontrolną, w której podawano jedynie nośnik.

Badanie toksyczności reprodukcyjnej u ciężarnych myszy, którym podawano alemtuzumab dożylnie w dawkach do 10 mg/kg na dobę (wartość AUC o 2,4 razy wyższa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce dobowej wynoszącej 12 mg na dobę) przez 5 kolejnych dni ciąży, ujawniło znaczny wzrost liczby samic, u których doszło do obumarcia lub resorpcji wszystkich zarodków, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby

samic z żywymi płodami. Po dawkach do 10 mg/kg na dobę nie obserwowano żadnych nieprawidłowości ani zmian budowy zewnętrznej, a także w obrębie tkanek miękkich czy szkieletu.

U myszy w czasie ciąży i po porodzie obserwowano przenikanie przez łożysko i potencjalną aktywność farmakologiczną alemtuzumabu. W badaniach prowadzonych na myszach u młodych wystawionych w okresie płodowym na działanie alemtuzumabu w dawce 3 mg/kg na dobę przez 5 kolejnych dni (wartość AUC 0,6 razy wyższa niż ekspozycja u ludzi przy zalecanej dawce dobowej wynoszącej 12 mg na dobę) obserwowano zmiany liczby limfocytów. Rozwój poznawczy, fizyczny i płciowy młodych wystawionych na działanie alemtuzumabu w czasie laktacji nie był zakłócany przy dawkach do 10 mg/kg na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny (E339)
Disodu edetynian dwuwodny
Potasu chlorek (E508)
Potasu diwodorofosforan (E340)
Polisorbat 80 (E433)
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Nie dotyczy to produktów leczniczych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Koncentrat

4 lata

Roztwór rozcieńczony

Stabilność chemiczna i fizyczna produktu leczniczego jest zachowywana przez 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe wykorzystanie produktu leczniczego.

Jeśli nie zostanie on wykorzystany od razu, za warunki i czas przechowywania do momentu jego zastosowania odpowiada osoba podająca lek. Nie należy jednak przechowywać roztworu dłużej niż 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, w miejscu chronionym przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Koncentrat

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy LEMTRADA jest dostarczany w przezroczystej szklanej fiołce o pojemności 2 ml z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym wieczkiem zabezpieczającym ze zrywalną częścią plastikową.

Wielkość opakowań: pudełko tekturowe z 1 fiolką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawartość fiolki należy przed podaniem sprawdzić pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia. Nie należy stosować produktu leczniczego w przypadku stwierdzenia obecności cząstek lub zmiany barwy koncentratu.

Fiolek nie należy wstrząsać przed użyciem.

W przypadku podania dożylnego należy pobrać z fiolki do strzykawki z zachowaniem zasad aseptyki 1,2 ml produktu leczniczego LEMTRADA. Następnie należy dodać go do 100 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Tego produktu leczniczego nie wolno rozcieńczać innymi rozpuszczalnikami. Worek należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania roztworu.

Należy zwrócić szczególną uwagę na zapewnienie jałowych warunków przygotowywania roztworu. Zaleca się natychmiastowe podanie rozcieńczonego produktu. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/869/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2013

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 02 lipca 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program edukacyjny

Przed wprowadzeniem produktu na rynek w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym program edukacyjny dla pracowników służby zdrowia oraz pacjentów.

Podmiot odpowiedzialny, zgodnie z uzgodnieniem z właściwym organem krajowym w każdym państwie członkowskim, w którym lek LEMTRADA będzie wprowadzany na rynek, powinien w momencie wprowadzenia produktu na rynek, jak i po jego wprowadzeniu, zapewnić wszystkim lekarzom, którzy będą chcieli przepisać lek LEMTRADA, zaktualizowany pakiet edukacyjny dla lekarza zawierający następujące dokumenty:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego,
- Poradnik dla fachowego personelu medycznego,
- Lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek,
- Poradnik dla pacjenta,
- Karta ostrzegawcza pacjenta.

Poradnik dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

1. Leczenie lekiem LEMTRADA powinien rozpoczynać i nadzorować wyłącznie neurolog mający doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, wyłącznie w warunkach szpitalnych z łatwym dostępem do intensywnej opieki medycznej.
2. Opis zagrożeń związanych ze stosowaniem leku LEMTRADA, takich jak:
 - immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)
 - nefropatie, w tym choroba anty-GBM polegająca na wytwarzaniu przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych
 - zaburzenia tarczycy
 - ciężkie zakażenia
 - inne wtórne choroby autoimmunologiczne lub immunologiczne, w tym HLH, AIH, nabyta hemofilia A, choroba Still'a u dorosłych i autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AZM)
 - ciężkie reakcje czasowo związane z wlewem leku LEMTRADA, w tym niedokrwienie mięśnia sercowego, udar krwotoczny, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgosłupa i krwawienie do światła pęcherzyków płucnych, małopłytkowość
 - zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)
 - postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
3. Zalecenia dotyczące sposobu ograniczenia ryzyka tych działań niepożądanych dzięki właściwej edukacji pacjenta, monitorowaniu jego stanu i zarządzaniu terapią.
4. Punkt „Często zadawane pytania”.

Lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

1. lista badań do przeprowadzenia w ramach początkowych przesiewowych badań pacjenta;
2. harmonogram szczepień do wykonania w okresie do 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
3. wykaz informacji dotyczących premedykacji, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, ciąży i stosowanych środków antykoncepcyjnych (do sprawdzenia przed rozpoczęciem leczenia);

4. instrukcje dotyczące wlewu (przed, w trakcie i po) w celu zmniejszenia ryzyka występowania ciężkich reakcji w bliskim odstępie czasu po podaniu wlewu dożylnego leku Lemtrada;
5. wykaz czynności dotyczących monitorowania wykonywanych podczas leczenia przynajmniej przez 48 miesięcy po zakończeniu leczenia;
6. oświadczenie potwierdzające, że pacjent został poinformowany o ryzyku wystąpienia poważnych zaburzeń autoimmunologicznych, zakażeń i nowotworów (i zrozumiał te zagrożenia), jak również o środkach, jakie należy podjąć, aby zminimalizować to ryzyko.

Poradnik dla pacjenta powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

1. Opis zagrożeń związanych ze stosowaniem leku LEMTRADA, takich jak:
 - immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)
 - nefropatie, w tym choroba anty-GBM polegająca na wytwarzaniu przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych
 - zaburzenia tarczycy
 - poważne zakażenia
 - inne wtórne choroby autoimmunologiczne lub immunologiczne, w tym limfohistiocytoza hemofagocytarna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, nabyta hemofilia A, choroba Stilla u dorosłych i autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AZM)
 - ciężkie reakcje czasowo związane z wlewem leku LEMTRADA, w tym niedokrwienie mięśnia sercowego, udar krwotoczny, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgosłupa i krwawienie do światła pęcherzyków płucnych, małopłytkowość
 - zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)
 - postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
2. Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z zagrożeniami autoimmunologicznymi;
3. Opis zalecanego sposobu postępowania w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z tymi zagrożeniami (np. jak skontaktować się z lekarzem);
4. Zalecenia związane z planowaniem harmonogramu monitorowania stanu pacjenta.

Karta ostrzegawcza pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

1. Komunikat ostrzegawczy dla pracowników służby zdrowia zajmujących się kiedykolwiek leczeniem pacjenta (również w nagłych wypadkach) informujący, że pacjent stosuje lek LEMTRADA;
2. Informację, że stosowanie leku LEMTRADA może zwiększać ryzyko wystąpienia następujących chorób:
 - reakcji układu immunologicznego, takich jak choroby tarczycy, immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP), nefropatii, w tym choroby anty-GBM (wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych), autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH), nabytej hemofilii A i limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH), zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP), postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)
 - ciężkich zakażeń

- ciężkich reakcji czasowo związanych z wlewem leku LEMTRADA, w tym niedokrwienia mięśnia sercowego, udaru krwotocznego, rozwarstwienia tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej i krwawienia do światła pęcherzyków płucnych, małopłytkowości

3. Dane kontaktowe do lekarza, który przepisał lek LEMTRADA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO/OPAKOWANIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LEMTRADA 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
alemtuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 12 mg alemtuzumabu w 1,2 ml (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

E339, disodu edetynian dwuwodny, E508, E340, E433, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
12 mg/1,2 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Podać w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać ani nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/869/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA/FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

LEMTRADA 12 mg koncentrat jałowy
alemtuzumab
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LEMTRADA 12 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji alemtuzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LEMTRADA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku LEMTRADA
3. Jak będzie podawany lek LEMTRADA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LEMTRADA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LEMTRADA i w jakim celu się go stosuje

Lek LEMTRADA zawiera substancję czynną alemtuzumab, stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis, SM) o przebiegu rzutowo-ustępującym (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS). Lek LEMTRADA nie prowadzi do wyleczenia SM, jednak może zmniejszyć liczbę nawrotów choroby. Lek może również pomóc w spowolnieniu lub cofnięciu niektórych przedmiotowych lub podmiotowych objawów SM. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA wystąpiło mniej nawrotów choroby oraz rzadziej następowało pogorszenie niepełnosprawności w porównaniu z pacjentami stosującymi beta-interferon wstrzykiwany kilka razy w tygodniu.

Lek LEMTRADA stosuje się u pacjentów z wysoce aktywną chorobą, pomimo leczenia za pomocą co najmniej jednego innego leku na stwardnienie rozsiane lub jeśli stwardnienie rozsiane szybko się rozwija.

Czym jest stwardnienie rozsiane?

SM jest autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (mózgu i rdzenia kręgowego). W przebiegu SM układ odpornościowy pacjenta omyłkowo atakuje ochronną warstwę (osłonkę mielinową) otaczającą włókna nerwowe, powodując stan zapalny. Sytuację, kiedy zapalenie wywołuje objawy choroby, często nazywa się „napadem” lub „nawrotem” choroby. W rzutowo-ustępującym przebiegu stwardnienia rozsianego u pacjentów po nawrocie choroby następuje okres ustąpienia jej objawów.

Objawy jakie wystąpią u pacjenta zależą od tego, która część ośrodkowego układu nerwowego została dotknięta chorobą. Uszkodzenia nerwów powstałe w wyniku zapalenia mogą być odwracalne, ale w miarę postępowania choroby uszkodzenia te mogą się kumulować i utrzymywać.

Jak działa lek LEMTRADA

Lek LEMTRADA reguluje pracę układu odpornościowego pacjenta, ograniczając atakowanie własnego układu nerwowego.

2. Informacje ważne przed podaniem leku LEMTRADA

Kiedy nie stosować leku LEMTRADA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na alemtuzumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent jest zakażony ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie.
- jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z poniższych stanów:
 - choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane
 - niekontrolowane, wysokie ciśnienie krwi
 - przebyte rozwarstwienie naczyń krwionośnych dostarczających krew do mózgu
 - przebyte udar mózgu
 - przebyte zawał serca lub ból w klatce piersiowej
 - przebyte zaburzenia krzepnięcia

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LEMTRADA należy omówić to z lekarzem. U pacjenta po serii leczenia lekiem LEMTRADA może zwiększyć się ryzyko rozwinięcia się innych chorób autoimmunologicznych lub wystąpienia poważnych zakażeń. Pacjent powinien zrozumieć te zagrożenia oraz wiedzieć, jak je u siebie obserwować. Pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta zawierające dalsze informacje. Ważne, aby Kartę ostrzegawczą pacjenta mieć przy sobie przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 lata po otrzymaniu ostatniego wlewu leku LEMTRADA, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić wiele lat po zakończeniu leczenia. Przy podejmowaniu jakiegokolwiek leczenia, nawet niezwiązanego ze stwardnieniem rozsianym, należy okazać Kartę ostrzegawczą pacjenta lekarzowi.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem LEMTRADA lekarz wykona badania krwi. Badania te mają na celu sprawdzenie, czy pacjent może przyjmować lek LEMTRADA. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem LEMTRADA lekarz będzie również chciał się upewnić, czy pacjent nie cierpi na inne określone choroby lub stany.

• Choroby autoimmunologiczne

Leczenie lekiem LEMTRADA może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych. Są to choroby, w których system odpornościowy pacjenta omyłkowo atakuje jego własny organizm. Informacje na temat określonych chorób, które wystąpiły u pacjentów z SM leczonych lekiem LEMTRADA, przedstawiono poniżej.

Do wystąpienia chorób autoimmunologicznych może dojść wiele lat po zakończeniu leczenia lekiem LEMTRADA. W związku z tym konieczne jest regularne wykonywanie badań krwi i moczu aż do upływu 4 lat od ostatniego wlewu. Wykonywanie badań jest wymagane nawet, gdy pacjent czuje się dobrze, a objawy SM są pod kontrolą. Istnieją określone objawy przedmiotowe i podmiotowe, na które powinien zwracać uwagę sam pacjent. Ponadto, choroby te mogą wystąpić po upływie 4 lat, dlatego należy ciągle mieć na uwadze możliwe wystąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych, nawet jeśli nie ma już potrzeby wykonywania comiesięcznych badań krwi i moczu. Szczegółowe informacje na temat tych objawów, jak również badań i działań, które należy podjąć, zostały podane w punkcie 2 i 4 *Choroby autoimmunologiczne*.

Więcej przydatnych informacji na temat omawianych chorób autoimmunologicznych (i badań umożliwiających ich rozpoznanie) można znaleźć w **Poradniku dla pacjenta dotyczącym leku LEMTRADA**.

○ Nabyta hemofilia A

Niezbyt często u pacjentów rozwijało się **zaburzenie krzepnięcia** wywołane przez przeciwciała działające przeciwko czynnikowi VIII (białko potrzebne do prawidłowego krzepnięcia krwi), nazywane nabytą hemofilią A. Stan ten musi być rozpoznany i niezwłocznie leczony. Objawy nabytej hemofilii A opisano w punkcie 4.

○ **Immunologiczna plamica małopłytkowa (ang. Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP)**

U pacjentów często dochodziło do rozwoju **zaburzenia krzepliwości krwi** wywołanego małą liczbą płytek krwi, określanego jako immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP). Trzeba jak najwcześniej rozpoznać chorobę i podjąć leczenie; w przeciwnym wypadku może mieć ona **poważne, a nawet śmiertelne skutki**. Przedmiotowe i podmiotowe objawy ITP opisano w punkcie 4.

○ **Choroba nerek (na przykład choroba anty-GBM)**

Rzadko u pacjentów występowały problemy autoimmunologiczne dotyczące **nerek**, takie jak choroba anty-GBM (ang. anti-glomerular basement membrane) polegającą na wytwarzaniu przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby nerek opisano w punkcie 4. Nieleczona choroba może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej dializ lub przeszczepu, a nawet spowodować zgon.

○ **Zaburzenia tarczycy**

Bardzo często u pacjentów występowały zaburzenia autoimmunologiczne dotyczące **tarczycy**, wpływające na jej zdolność do wytwarzania i regulacji działania hormonów ważnych dla procesów przemiany materii w organizmie.

Lek LEMTRADA może wywoływać różne rodzaje zaburzeń tarczycy, w tym:

- **nadczynność tarczycy** polegającą na nadmiernej produkcji hormonów w tarczycy,
- **niedoczynność tarczycy** polegającą na niewystarczającej produkcji hormonów w tarczycy.

Przedmiotowe i podmiotowe objawy zaburzeń tarczycy opisano w punkcie 4.

Jeśli rozwiną się zaburzenia tarczycy, pacjent najczęściej będzie musiał do końca życia stosować leki, aby opanować to zaburzenie, a w niektórych przypadkach konieczne może być usunięcie gruczołu tarczycy.

Prawidłowe leczenie zaburzeń tarczycy jest bardzo ważne, zwłaszcza u pacjentek, które zajądą w ciąży po okresie stosowania leku LEMTRADA. Nielezione zaburzenie tarczycy może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub po narodzeniu.

○ **Zapalenie wątroby**

U niektórych pacjentów wystąpił stan zapalny wątroby po otrzymaniu leku LEMTRADA. Zapalenie wątroby można rozpoznać na podstawie badań krwi, które będą regularnie przeprowadzane po leczeniu lekiem LEMTRADA. Jeśli wystąpi jeden lub więcej z poniższych objawów, należy zgłosić to lekarzowi: nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, utrata apetytu, zażółcenie skóry lub oczu, ciemna barwa moczu, krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków.

○ **Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)**

Podczas stosowania leku LEMTRADA może wystąpić zaburzenie krzepnięcia krwi zwane zakrzepową plamicą małopłytkową (TTP). W naczyniach krwionośnych tworzą się wówczas zakrzepy krwi i może się to wydarzyć w całym ciele. W razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy zwrócić się po pomoc medyczną: zasinienie skóry lub ust, które może wyglądać jak czerwone punktowe plamki, z lub bez współistniejących objawów niewyjaśnionego skrajnego zmęczenia, gorączką, splątaniem, zmianą mowy, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczką), małą ilością oddawanego moczu, ciemno zabarwionym moczem. Należy pilnie zgłosić się po pomoc lekarską, ponieważ TTP może zakończyć się zgonem (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

- **Sarkoidoza**

U pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA notowano przypadki zaburzenia układu odpornościowego (sarkoidozy). Objawy takiego zaburzenia mogą obejmować utrzymujący się suchy kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, gorączkę, obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne oraz zaburzenia widzenia.

- **Autoimmunologiczne zapalenie mózgu**

Po otrzymaniu leku LEMTRADA u pacjenta może wystąpić autoimmunologiczne zapalenie mózgu (choroba mózgu o podłożu immunologicznym). Choroba może obejmować objawy, takie jak zmiany zachowania i/lub zmiany psychiczne, utrata pamięci krótkotrwałej lub drgawki. Objawy mogą przypominać nawrót stwardnienia rozsianego (SM). Jeśli wystąpi jeden lub więcej z tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

- **Inne choroby autoimmunologiczne**

Niezbyt często u pacjentów występowały choroby autoimmunologiczne dotyczące **krwinek czerwonych lub białych**. Można je rozpoznać na podstawie badań krwi, które będą regularnie przeprowadzane po zakończeniu leczenia lekiem LEMTRADA. Jeśli wystąpi któraś z wymienionych chorób, lekarz poinformuje o tym pacjenta i podejmie odpowiednie kroki w celu leczenia.

- **Reakcje na wlew**

U większości pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA w trakcie wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu pojawiają się działania niepożądane. Aby ograniczyć częstość reakcji na wlew, lekarz poda pacjentowi inny(-e) lek(i) (patrz punkt 4 *Reakcje na wlew*).

- **Inne ciężkie reakcje występujące niedługo po podaniu leku LEMTRADA**

U niektórych pacjentów wystąpiły poważne lub zagrażające życiu reakcje, w tym krwawienie do płuc, zawał serca, udar mózgu lub rozwarstwienie naczyń krwionośnych dostarczających krew do mózgu. Reakcje te mogą wystąpić po zastosowaniu którejkolwiek dawki leku w trakcie cyklu leczenia. W większości przypadków reakcje występowały 1-3 dni po podaniu leku we wlewie dożylnym. Lekarz będzie monitorował parametry życiowe, w tym ciśnienie krwi, przed i podczas podawania leku. Należy jak najszybciej zwrócić się po pomoc, w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów: trudności z oddychaniem, odkrztuszanie krwi, ból w klatce piersiowej, niedowład części twarzy, nagły, silny ból głowy, paraliż połowy ciała, trudności z mową lub ból szyi.

- **Limfhistiocytoza hemofagocytarna**

Leczenie lekiem LEMTRADA może zwiększać ryzyko nadmiernej aktywacji białych krwinek związanych z zapaleniem (limfhistiocytoza hemofagocytarna), która może być śmiertelna, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznana i leczona. W przypadku wystąpienia objawów, takich jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- **Choroba Stilla u dorosłych**

Choroba Stilla jest rzadką chorobą, która może powodować stan zapalny wielu narządów z objawami, takimi jak: gorączka >39°C trwająca dłużej niż 1 tydzień, ból, sztywność wielu stawów z obrzękiem lub bez obrzęku i (lub) wysypka skórna. W przypadku jednoczesnego wystąpienia tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- **Zakażenia**

Pacjenci leczeni lekiem LEMTRADA są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia **poważnego zakażenia** (patrz punkt 4 *Zakażenia*). Na ogół zakażenia mogą być leczone standardowymi lekami.

Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia, lekarz sprawdzi, czy inne przyjmowane przez pacjenta leki nie wpływają na jego układ odpornościowy. Dlatego **ważne, aby pacjent poinformował lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach**.

Ponadto, należy poinformować lekarza przed wdrożeniem leczenia lekiem LEMTRADA, jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, gdyż **lekarz powinien opóźnić rozpoczęcie leczenia do czasu ustąpienia zakażenia**.

Pacjenci leczeni lekiem LEMTRADA są narażeni na wyższe ryzyko zakażenia wirusem opryszczki (np. **opryszczki wargowej**). Z reguły jeśli pacjent przebył zakażenie wirusem opryszczki, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia kolejnego. Zakażenie wirusem opryszczki jest również możliwe u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie byli zakażeni. Zaleca się, aby lekarz przepisał pacjentowi lek w celu zmniejszenia szansy zakażenia wirusem opryszczki. Lek należy przyjmować w dniach stosowania leku LEMTRADA oraz przez miesiąc po zakończeniu leczenia.

Ponadto mogą wystąpić zakażenia prowadzące do **nieprawidłowości dotyczących szyjki macicy**. W związku z tym zaleca się u wszystkich pacjentek wykonywanie corocznych badań przesiewowych, takich jak rozmaz z szyjki macicy. Lekarz wyjaśni pacjentce, jakie badania będą wymagane.

U pacjentów przyjmujących lek LEMTRADA zgłaszano zakażenia wywołane przez tzw. **wirus cytomegalii**. Większość z nich wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpiły takie objawy zakażenia, jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

U pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA zgłaszano zakażenia wywołane **wirusem Epsteina-Barr (EBV)**, w tym przypadki ciężkiego, a czasami śmiertelnego, zapalenia wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zakażenia, takie jak gorączka, powiększone węzły chłonne lub zmęczenie.

U pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA występuje także zwiększone ryzyko rozwoju **listeriozy** (zakażenie bakteryjne spowodowane spożywaniem zanieczyszczonych pokarmów). Zakażenie listerią może powodować poważne choroby, w tym zapalenie opon mózgowych, ale można je leczyć odpowiednimi lekami. Aby ograniczyć ryzyko zakażenia, przez dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lekiem LEMTRADA, w jego trakcie oraz przez co najmniej miesiąc po użyciu tego leku, pacjenci powinni unikać spożywania surowych lub niedopieczonych mięs, serów pleśniowych oraz niepasteryzowanych produktów mlecznych.

Jeśli pacjent mieszka w regionie, gdzie często występuje **gruźlica**, może być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy. Lekarz zaplanuje wykonanie badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Jeśli pacjent jest nosicielem **wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C**, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przed podaniem leku LEMTRADA, ponieważ nie wiadomo, czy leczenie nie doprowadzi do aktywacji wirusowego zapalenia wątroby, które mogłoby w konsekwencji zniszczyć wątrobę.

U pacjentów, którym podawano lek LEMTRADA, zdarzały się przypadki rzadkiej infekcji mózgu zwanej PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia). PML stwierdzono u pacjentów, u których występowały inne czynniki ryzyka, szczególnie wcześniejsze leczenie lekami stosowanymi w SM, o których wiadomo, że wiążą się z występowaniem PML.

PML może prowadzić w ciągu tygodni lub miesięcy do ciężkiej niepełnosprawności, a także do zgonu. Objawy mogą być podobne do nawrotu SM i obejmują postępujące osłabienie lub zaburzenia koordynacji kończyn, zaburzenia widzenia, trudności w mowie lub zaburzenia myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do splątania i zmian osobowości. Ważne, aby pacjent poinformował swoich krewnych lub opiekunów o swoim leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy sugerujące PML.

- **Zapalenie płuc i zapalenie osierdzia**

U pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA zgłaszano występowanie zapalenia płuc (zapalenie tkanki płuc). Większość przypadków pojawiła się podczas pierwszego miesiąca leczenia tym lekiem. U pacjentów leczonych lekiem LEMTRADA zgłaszano również przypadki wysięku osierdziowego (gromadzenie się płynu wokół serca) i zapalenia osierdzia (zapalenie błony otaczającej serce). Pacjent powinien poinformować lekarza o objawach, takich jak skrócenie oddechu (duszność), kaszel, sapanie, ból lub ucisk w klatce

piersiowej i odkasływanie krwi, ponieważ mogą być one wywołane zapaleniem płuc, wysiękiem osierdziowym lub zapaleniem osierdza.

- **Zapalenie pęcherzyka żółciowego**

Lek LEMTRADA może zwiększać ryzyko wystąpienia zapalenia pęcherzyka żółciowego. Jest to poważny stan, który może zagrażać życiu pacjenta. Należy skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów jak: ból żołądka lub dolegliwości żołądkowe, gorączka, nudności lub wymioty.

- **Wcześniej rozpoznany nowotwór**

Jeżeli u pacjenta wcześniej rozpoznano nowotwór, należy poinformować o tym lekarza.

- **Szczepionki**

Nie wiadomo, czy lek LEMTRADA wpływa na odpowiedź pacjenta na szczepionkę. Jeśli pacjent nie ma wykonanych standardowo wymaganych szczepień, lekarz rozważy, czy nie uzupełnić ich przed rozpoczęciem leczenia lekiem LEMTRADA. W szczególności lekarz rozważy podanie szczepionki przeciwko ospie wietrznej pacjentom, którzy jej wcześniej nie otrzymali. Wszystkie szczepionki należy podać co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem cyklu leczenia lekiem LEMTRADA.

Pacjent NIE MOŻE otrzymywać niektórych rodzajów szczepionek (**żywych szczepionek wirusowych**), jeśli w ostatnim czasie przyjmował lek LEMTRADA.

Dzieci i młodzież

Lek LEMTRADA nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano działania leku u pacjentów z SM w tym wieku.

Lek LEMTRADA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (w tym o wszelkich szczepionkach lub lekach ziołowych).

Poza lekiem LEMTRADA również inne leki (w tym leki przeciwko SM lub leki przeciwko innym chorobom) mogą wpływać na układ odpornościowy pacjenta, a tym samym na jego zdolność zwalczania zakażeń. Jeśli pacjent przyjmuje takie leki, lekarz może zalecić przerwanie ich stosowania przed rozpoczęciem leczenia lekiem LEMTRADA.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas każdego cyklu leczenia lekiem LEMTRADA oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek, które zajądą w ciążę po stosowaniu leku LEMTRADA i u których wystąpią zaburzenia tarczycy w czasie ciąży. Zaburzenia tarczycy mogą zaszkodzić dziecku (patrz punkt 2 *Ostrzeżenia i środki ostrożności - Choroby autoimmunologiczne*).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek LEMTRADA może przedostawać się z mlekiem do organizmu dziecka, jednak jest to możliwe. Zaleca się powstrzymanie od karmienia piersią podczas każdego cyklu leczenia lekiem LEMTRADA oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Planując karmienie piersią należy poradzić się jednak lekarza, ze względu na zalety pokarmu matki (ochrona dziecka przed zakażeniami). Lekarz doradzi postępowanie korzystne zarówno dla matki, jak i dziecka.

Płodność

Lek LEMTRADA występuje w organizmie pacjenta podczas leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Nie wiadomo, czy lek LEMTRADA ma wpływ na płodność w tym okresie. W przypadku planowania ciąży, należy zwrócić się do lekarza. Nie ma dowodów wskazujących na wpływ leku LEMTRADA na płodność u mężczyzn.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U wielu pacjentów występują działania niepożądane podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po podaniu leku LEMTRADA. Niektóre z nich mogą zagrażać bezpieczeństwu prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (np. zawroty głowy). Jeśli takie działania wystąpią, należy powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do momentu poprawy samopoczucia.

Lek LEMTRADA zawiera potas i sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol **potasu** (39 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”. Lek zawiera mniej niż 1 mmol **sodu** (23 mg) na wlew, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak będzie podawany lek LEMTRADA

Lekarz wyjaśni pacjentowi, w jaki sposób będzie podawany lek LEMTRADA. W razie jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się do lekarza.

W leczeniu wstępnym pacjent otrzyma jeden wlew na dobę przez 5 dni (cykl 1.), a następnie, po roku, jeden wlew na dobę przez 3 dni (cykl 2.).

W okresie między tymi cyklami leczenia lek LEMTRADA nie będzie podawany. Dwa cykle leczenia mogą zmniejszyć aktywność SM na okres do 6 lat.

Niektórzy pacjenci, u których po tych dwóch cyklach leczenia wystąpią objawy stwardnienia rozsianego, mogą otrzymać jeden lub dwa dodatkowe cykle leczenia, obejmującego jeden wlew na dobę przez 3 dni. Te dodatkowe cykle leczenia można podać najwcześniej 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Maksymalna dawka dobową leku to jeden wlew.

Lek LEMTRADA będzie podawany pacjentowi w postaci wlewu dożylnego. Każdy wlew będzie trwał około 4 godzin. Monitorowanie działań niepożądanych i regularne badania należy kontynuować jeszcze przez 4 lata od ostatniego wlewu.

Aby lepiej zrozumieć czas utrzymywania się efektów leczenia oraz wymagany czas trwania obserwacji, należy zapoznać się z poniższym schematem.



***UWAGA:** Badanie, w którym obserwowano pacjentów przez 6 lat po pierwszym wlewie dożylnym (1. cykl), wykazało, że większość pacjentów nie wymagała dalszego leczenia po pierwszych 2 cyklach leczenia.

Kontrola po zakończeniu podawania leku LEMTRADA

Po zakończeniu leczenia lekiem LEMTRADA pacjent powinien być regularnie badany, w celu zapewnienia szybkiego rozpoznania ewentualnych działań niepożądanych i rozpoczęcia natychmiastowego leczenia.

Badania muszą być kontynuowane przez 4 lata po podaniu ostatniego wlewu, opisano je w punkcie 4 — *Najbardziej istotne działania niepożądane.*

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku LEMTRADA

U pacjentów, którym omyłkowo podano zbyt dużą dawkę leku LEMTRADA w pojedynczym wlewie, występowały poważne reakcje, takie jak: ból głowy, wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze czy przyspieszona czynność serca. Podanie dawek wyższych niż zalecana może prowadzić do poważniejszych lub bardziej długotrwałych reakcji na wlew (patrz punkt 4) lub silniejszego wpływu na układ odpornościowy. Leczenie polega na przerwaniu podawania leku LEMTRADA i wdrożeniu leczenia objawowego.

Pominięcie przyjęcia dawki leku LEMTRADA

Jest mało prawdopodobne, aby dawka leku została pominięta, ponieważ lek jest podawany przez fachowy personel medyczny. Należy jednak pamiętać, że w razie pominięcia dawki, nie należy jej podawać w tym samym dniu co planowana kolejna dawka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi są choroby autoimmunologiczne opisane w punkcie 2, do których należą:

- **nabyta hemofilia A (rodzaj zaburzenia krzepnięcia)** (niezbyt często - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): może przejawiać się jako samoistne zasinienia, krwawienia z nosa, bolesne lub obrzęknięte stawy, inne rodzaje krwawień lub krwawienie z rany, którego zatrzymanie może potrwać dłużej niż zwykle.
- **ITP (zaburzenia krzepnięcia)** (często - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): mogą przejawiać się występowaniem niewielkich, rozsianych, czerwonych, różowych lub fioletowych plamek na skórze; łatwym powstawaniem siniaków; trudnym do zatamowania krwawieniem po skaleczeniu; cięższymi, dłuższymi lub częstszymi niż zazwyczaj krwawieniami miesięczkowymi; krwawieniem międzymiesięczkowym; krwawieniem z dziąseł lub nosa występującym po raz pierwszy lub wymagającym dłuższego niż zwykle tamowania albo odkasływaniem krwi.
- **zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP)** (rzadko - może wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób): może objawiać się zasinieniem skóry lub ust, które może wyglądać jak czerwone punktowe plamki, z lub bez współistniejących objawów niewyjaśnionego skrajnego zmęczenia, gorączką, splątaniem, zmianą mowy, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczką), małą ilością oddawanego moczu, ciemno zabarwionym moczem.
- **zaburzenia nerek** (rzadko - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób): mogą przejawiać się krwimoczem (czerwonym lub herbacianym zabarwieniem moczu) oraz obrzękiem nóg lub stóp. Mogą również prowadzić do uszkodzenia płuc, co może skutkować odkasływaniem krwi.

W razie zauważenia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzeń krzepnięcia lub choroby nerek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i poinformować go o nich. Jeśli kontakt z lekarzem jest niemożliwy, należy natychmiast szukać pomocy medycznej.

- **zaburzenia tarczycy** (bardzo często - mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): mogą przejawiać się nadmierną potliwością; niewyjaśnioną utratą lub przybraniem masy ciała; obrzękiem oczu; nerwowością; przyspieszonym biciem serca; uczuciem zimna; postępującym zmęczeniem lub niewystępującymi uprzednio zaparciami.
- **zaburzenia krwinek czerwonych i białych** (niezbyt często - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) rozpoznane na podstawie badań krwi.

- **sarkoidoza** (niezbyt często - może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): objawy sarkoidozy mogą obejmować utrzymujący się suchy kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, gorączkę, obrzęk węzłów chłonnych, zmniejszenie masy ciała, wysypki skórne oraz zaburzenia widzenia.
- **autoimmunologiczne zapalenie mózgu** (niezbyt często – może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): może obejmować objawy, takie jak zmiany zachowania i/lub zmiany psychiczne, utrata pamięci krótkotrwałej lub drgawki. Objawy mogą przypominać nawrót stwardnienia rozsianego (SM).

Wszystkie powyższe poważne działania niepożądane mogą wystąpić dopiero wiele lat po zastosowaniu leku LEMTRADA. **W razie zauważenia jakichkolwiek wymienionych objawów przedmiotowych lub podmiotowych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i poinformować go o ich wystąpieniu.** Pacjent będzie miał regularnie badaną krew i mocz, aby zapewnić natychmiastowe podjęcie leczenia, w razie ujawnienia którejkolwiek z wymienionych chorób.

Podsumowanie badań wykrywających choroby autoimmunologiczne podejmowanych u pacjenta:

Badanie	Kiedy?	Przez jak długi czas?
Badanie krwi (w celu rozpoznania wszystkich wymienionych powyżej poważnych działań niepożądanych)	Przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc po jego zakończeniu	Do momentu upływu 4 lat od ostatniego wlewu leku LEMTRADA
Badanie moczu (dodatkowe badanie w celu rozpoznania zaburzeń nerek)	Przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc po jego zakończeniu	Do momentu upływu 4 lat od ostatniego wlewu leku LEMTRADA

Jeśli po tym czasie u pacjenta będą występowały objawy zaburzeń krzepnięcia (ITP), nabyta hemofilia A, zakrzepowa planica małopłytkowa (TTP), choroby nerek lub tarczycy, lekarz zleci przeprowadzenie dalszych badań. Należy także nadal obserwować po upływie tych czterech lat, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe działań niepożądanych, co wyszczególniono w przewodniku pacjenta, oraz należy nadal nosić ze sobą Kartę ostrzegawczą pacjenta.

Innym działaniem niepożądanym jest **zwiększone ryzyko zakażeń** (informacje na temat częstości występowania zakażeń u pacjentów podano poniżej). Najczęściej są one łagodne, jednak mogą również wystąpić **poważne zakażenia**.

W razie zauważenia któregoś z wymienionych poniżej przedmiotowych objawów zakażenia **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

- gorączka i (lub) dreszcze
- obrzęk gruczołów

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niektórych zakażeń lekarz rozważy zaszczepienie pacjenta przeciwko ospie wietrznej i (lub) podanie innych szczepionek, jeśli uzna je za konieczne dla pacjenta (patrz punkt 2: *Informacje ważne przed podaniem leku LEMTRADA - Szczepionki*). Lekarz może również przepisać pacjentowi lek przeciw opryszczce wargowej (patrz punkt 2: *Informacje ważne przed podaniem leku LEMTRADA - Zakażenia*).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są reakcje na wlew (informacje na temat częstości ich występowania podano poniżej), mogące wystąpić w trakcie wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. W większości przypadków reakcje te są łagodne, ale mogą również wystąpić reakcje poważne. Sporadycznie zdarzają się reakcje alergiczne.

W celu ograniczenia częstości występowania reakcji na wlew, lekarz poda pacjentowi lek (kortykosteroid) przed każdym z pierwszych trzech wlewów w ramach cyklu leczenia lekiem LEMTRADA. Można też podać inne leki ograniczające te reakcje przed rozpoczęciem wlewu lub gdy wystąpią objawy. Ponadto pacjent

będzie monitorowany w trakcie wlewu oraz przez 2 godziny po jego zakończeniu. W razie poważnych reakcji, można spowolnić lub nawet przerwać wlew.

Więcej informacji na temat omawianych zdarzeń zawiera **Poradnik dla pacjenta dotyczący leku LEMTRADA**.

Poniżej wymieniono **działania niepożądane**, które mogą wystąpić u pacjentów:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- **Reakcje na wlew**, które mogą wystąpić w trakcie wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu: zmiany częstości akcji serca, ból głowy, wysypka, wysypka na całym ciele, gorączka, pokrzywka, dreszcze, świąd, zaczerwienienie skóry twarzy i szyi, uczucie zmęczenia, nudności
- **Zakażenia**: zakażenia dróg oddechowych, takie jak przeziębienie lub zapalenie zatok, zakażenia układu moczowego, zakażenie wirusem opryszczki
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (limfocytów, leukocytów, neutrofilów)
- Zaburzenia czynności tarczycy, takie jak nadczynność i niedoczynność

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- **Reakcje na wlew**, które mogą wystąpić w trakcie wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu: niestrawność, dyskomfort w klatce piersiowej, ból, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, problemy z oddychaniem lub duszność, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi, ból w miejscu podania wlewu
- **Zakażenia**: kaszel, zakażenie ucha, choroba grypopodobna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, drożdżycy ust lub pochwy, półpasiec, opryszczka wargowa, obrzęk lub powiększenie gruczołów, grypa, zakażenie wirusem półpaśca, zakażenie zęba
- Zwiększenie liczby krwinek białych, takich jak neutrofile i eozynofile (różne typy białych krwinek) niedokrwistość, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawienia, obrzęk węzłów chłonnych
- Nadmierna reakcja odpornościowa
- Ból pleców, szyi, rąk lub nóg, ból mięśni, kurcze mięśni, ból stawów, ból w jamie ustnej lub ból gardła
- Zapalenie w jamie ustnej/dziąseł/języka
- Uczucie ogólnego dyskomfortu, osłabienie, wymioty, biegunka, ból brzucha, grypa jelitowa, czkawka
- Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
- Zgaga
- Nieprawidłowe wyniki badań: krwimocz lub białkomocz, spowolniona czynność serca, nieregularne lub nieprawidłowe bicie serca, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, zaburzenia czynności nerek, obecność białych krwinek w moczu
- Stłuczenia
- Nawrót SM
- Drżenie, utrata czucia, uczucie pieczenia lub kłucia
- Autoimmunologiczna nadczynność lub niedoczynność tarczycy, obecność przeciwciał przeciwtarczycowych albo wole tarczycowe (obrzęk tarczycy widoczny na szyi)
- Obrzęk rąk i (lub) nóg
- Zaburzenia wzroku, zapalenie spojówek, choroba oczu związana z chorobą tarczycy
- Uczucie wirowania lub utrata równowagi, migrena
- Uczucie lęku, depresja
- Nietypowo ciężkie, przedłużone lub nieregularne krwawienie miesięczne
- Trądzik, zaczerwienienie skóry, nadmierna potliwość, przebarwienia skóry, zmiany skórne, zapalenie skóry
- Krwawienia z nosa, siniaki
- Wypadanie włosów
- Astma
- Bóle mięśniowe i kostne, dyskomfort w okolicy klatki piersiowej

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- **Zakażenia:** wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie dziąseł, grzybica paznokci, zapalenie migdałków, ostre zapalenie zatok, bakteryjne zakażenie skóry, zakażenie wirusem cytomegalii
- Zapalenie płuc
- Grzybica stóp
- Nieprawidłowy rozmaz z pochwy, przeczulica, zaburzenia czuciowe (drętwienie, mrowienie i ból), napięciowy ból głowy
- Podwójne widzenie
- Ból ucha
- Trudności z przełykaniem, podrażnienie gardła, mokry kaszel
- Zmniejszona masa ciała, wzrost masy ciała, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, wzrost poziomu glukozy we krwi, makrocytoza (powiększenie krwinek czerwonych)
- Zaparcia, choroba refluksowa przełyku, uczucie suchości w ustach
- Krwawienie z odbytu
- Krwawienie z dziąseł
- Zmniejszenie apetytu
- Pęcherze na skórze, pocenie nocne, obrzęk twarzy, egzema
- Sztywność, dyskomfort w obrębie kończyn górnych i dolnych,
- Kamienie nerkowe, ciała ketonowe w moczu, choroba nerek
- Osłabienie układu odpornościowego
- Gruźlica
- Zapalenie pęcherzyka żółciowego z obecnymi kamieniami żółciowymi lub bez
- Brodawki
- Zaburzenia autoimmunologiczne charakteryzujące się krwawieniem (nabyta hemofilia A)
- Sarkoidoza
- Autoimmunologiczna choroba mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu)
- Obszary skóry z występującą utratą pigmentacji (bielactwo nabyte)
- Autoimmunologiczne nierównomierne wypadanie włosów (łysienie plackowate)

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- Nadmierna aktywacja białych krwinek związanych z zapaleniem (limfohistiocytoza hemofagocytarna)
- Autoimmunologiczne zaburzenia krzepnięcia krwi (zakrzepowa plamica małopłytkowa, TTP)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Listerioza/zapalenie opon mózgowych spowodowane zakażeniem listerią
- Krwawienie do płuc
- Zawał serca
- Udar mózgu
- Rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub kręgowej (naczynia krwionośne dostarczające krew do mózgu)
- Zakażenie wywołane wirusem Epsteina-Barr
- Stan zapalny, który wpływa na wiele narządów, choroba Still'a u dorosłych

Kartę ostrzegawczą pacjenta należy okazywać nie tylko neurologowi, ale również każdemu lekarzowi uczestniczącemu w leczeniu pacjenta.

Informacje te znajdują się również w Karcie ostrzegawczej pacjenta oraz Poradniku dla pacjenta wydanym pacjentowi przez lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LEMTRADA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tekturowym opakowaniu zewnętrznym i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Ze względu na ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego zaleca się, aby produkt został zużyty niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy czas i warunki przechowywania produktu, które nie powinny być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, w warunkach ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LEMTRADA

Substancją czynną leku jest alemtuzumab.

Każda fiolka zawiera 12 mg alemtuzumabu w objętości 1,2 ml.

Pozostałe składniki to:

- disodu fosforan dwuwodny (E339)
- disodu edetynian dwuwodny
- potasu chlorek (E508)
- potasu diwodorofosforan (E340)
- polisorbat 80 (E433)
- sodu chlorek
- woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek LEMTRADA i co zawiera opakowanie

Lek LEMTRADA jest przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (jałowym koncentratem) dostarczany w szklanej fiolce z korkiem.

Każde tekturowe pudełko zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

Wytwórca

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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 ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

W ramach pomocy w informowaniu pacjentów na temat potencjalnych działań niepożądanych oraz udzielania instrukcji postępowania w przypadkach wystąpienia określonych działań niepożądanych dostępne są następujące materiały mające minimalizować ryzyko:

- 1 Karta ostrzegawcza pacjenta: Przeznaczona dla pacjenta do okazywania innym podmiotom świadczącym opiekę zdrowotną w celu ostrzeżenia ich o stosowaniu przez pacjenta leku LEMTRADA.
- 2 Poradnik dla pacjenta: Zawierający bardziej szczegółowe informacje na temat reakcji autoimmunologicznych i zakażeń oraz inne informacje.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Informacje dotyczące minimalizacji ryzyka - choroby autoimmunologiczne

- Niezmiernie ważne jest, aby pacjent rozumiał konieczność wykonywania okresowych badań (przez 4 lata od ostatniego wlewu) nawet wobec braku objawów i uzyskania dostatecznej kontroli SM.
- Lekarz musi wspólnie z pacjentem zaplanować i prowadzić okresowe badania.
- Pacjenci niestosujący się do zaleceń wymagają dalszej edukacji podkreślającej ryzyko związane z niewykonaniem zaplanowanych badań kontrolnych.
- Należy monitorować wyniki badań pacjentów i zachować czujność pod kątem objawów działań niepożądanych.
- Należy wspólnie z pacjentem zapoznać się z Poradnikiem dla pacjenta dotyczącym leku LEMTRADA oraz Ulotką dla pacjenta. Należy przypominać pacjentowi o konieczności czujnego zwracania uwagi na objawy związane z chorobami autoimmunologicznymi oraz zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości.

Dostępne są również materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia:

- Poradnik dla fachowego personelu medycznego dotyczący leku LEMTRADA
- Moduł szkoleniowy dotyczący leku LEMTRADA
- Lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek LEMTRADA

Więcej informacji można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (dostępnej na stronie EMA pod adresem podanym powyżej).

Informacje dotyczące przygotowania leku LEMTRADA do podania oraz monitorowania stanu pacjenta

- Bezpośrednio przed wlewem leku LEMTRADA w pierwszych 3 dniach każdej serii leczenia należy zastosować premedykację kortykosteroidową. Przed podaniem leku LEMTRADA można również rozważyć podanie leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych.
- W trakcie leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu wszystkim pacjentom należy podawać doustny lek przeciw opryszczce. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub lek równoważny.
- Należy wykonać badania wstępne i przesiewowe zgodnie z opisem podanym w ChPL, punkt 4.
- Zawartość fiolki należy przed podaniem obejrzeć, czy nie ma w niej cząstek stałych i zmiany barwy. Nie należy podawać leku, jeśli w koncentracie są obecne cząstki stałe ani jeśli koncentrat zmienił barwę.
NIE WSTRZĄSAĆ FIOLEK PRZED UŻYCIEM.
- Zachowując warunki aseptyczne, pobrać z fiolki 1,2 ml leku LEMTRADA i wstrzyknąć do 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy (5%) do infuzji. Roztwór należy wymieszać przez delikatne odwrócenie worka do góry dnem. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić jałowość przygotowanego roztworu.
- Lek LEMTRADA w postaci roztworu do infuzji należy podawać dożylnie przez około 4 godziny.
- Do leku LEMTRADA roztwór do infuzji nie wolno dodawać żadnych innych produktów leczniczych; nie należy również równocześnie podawać innych produktów leczniczych za pomocą tej samej linii infuzyjnej.
- Ze względu na możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego zaleca się, aby użyć produkt niezwłocznie po rozcieńczeniu. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy czas i warunki przechowywania produktu, które nie powinny być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, w warunkach ochrony przed światłem.
- Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się z lekiem i jego usuwania. Rozlany materiał lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po każdym wlewie pacjenta należy poddać dwugodzinnej obserwacji, czy nie występują reakcje na wlew. W razie potrzeby można wdrożyć leczenie objawowe — patrz ChPL. Pacjenta należy badać pod kątem chorób autoimmunologicznych co miesiąc, aż do upływu 4 lat od ostatniego wlewu. Więcej informacji można znaleźć w Poradniku dla fachowego personelu medycznego lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA pod adresem podanym powyżej.

ANEKS IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu nieinterwencyjnego, badania dotyczącego bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (PASS) produktu leczniczego (produktów leczniczych) wymienionego (wymienionych) poniżej, wnioski naukowe komitetu CHMP są następujące:

Obowiązek przeprowadzania badania PASS kategorii 1 Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (PASS): *W celu oceny zgodności ze wskazaniem terapeutycznym oraz skuteczności środków minimalizujących ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i naczyń mózgowych w bliskim odstępie czasu po podaniu dożylnym produktu leczniczego Lemtrada i działaniami niepożądanymi ze strony układu immunologicznego, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki badania nad stosowaniem leku jest obecnie spełniony i może być usunięty jako warunek w Aneksie IID. Aneks IID zostaje odpowiednio zaktualizowany.*

Komitet CHMP zgodził się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania powyżej wymienionego (wymienionych) produktu leczniczego (produktów leczniczych), komitet CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu powyżej wymienionego (wymienionych) produktu leczniczego (produktów leczniczych).