

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEMTRADA 12 mg/1,2 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1,2 mL'de 12 mg alemtuzumab içerir (10 mg/ mL).

Alemtuzumab, rekombinant DNA teknolojisiyle besi ortamında memeli hücresi (Çin hamsteri overi) süspansiyon kültüründe üretilen bir monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

	<u>Her mL'de</u>
Disodyum fosfat dihidrat	1,15 mg
Disodyum edetat dihidrat	0,0187 mg
Sodyum klorür	8 mg
Potasyum klorür	0,2 mg
Potasyum dihidrojen fosfat	0,2 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti (steril konsantre çözelti).
pH değeri 7,0-7,4 olan berrak, renksiz ila uçuk sarı renkli konsantre.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LEMTRADA, yüksek derecede aktif Relaps Remitting Multipl Sklerozu (RRMS) olan yetişkinlerde hastalık modifiye edici tekli tedavi olarak aşağıdaki hasta gruplarında endikedir:

- En az iki hastalık modifiye edici tedavi ile tam ve uygun bir tedavi kürü almasına rağmen yüksek derecede aktif hastalığı olanlar
- 2 veya daha fazla kısıtlayıcı relaps ile tanımlı hızla gelişen Relaps Remitting Multipl Sklerozu olan ve beyin MR görüntülemesinde 1 veya daha fazla gadolinyum tutan lezyonu olan veya bir önceki MR görüntülemesi ile karşılaştırıldığında T2 lezyon yükünde belirgin bir artış olan hastalar.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LEMTRADA tedavisi, yalnızca, MS hastalarının tedavisinde deneyimli olan bir nörolog tarafından, yoğun bakım servisi bulunan bir hastanede başlatılmalı ve denetlenmelidir. Advers reaksiyonların, özellikle de miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler yan etkiler, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonların zamanında teşhisi ve yönetimi için gereken uzmanlar ve ekipman hazır bulunmalıdır.

Sitokin salıverilme sendromu, aşırı duyarlılık ve/veya anafilaktik reaksiyonların yönetimi için gereken kaynaklar hazır bulunmalıdır.

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalara Hasta Uyarı Kartı ve Hasta Kılavuzu verilmeli ve hastalar LEMTRADA'nın riskleriyle ilgili bilgilendirilmelidir (ayrıca bkz. Kullanma Talimatı).

Pozoloji , uygulama sıklığı ve süresi:

LEMTRADA'nın önerilen dozu, 2 başlangıç tedavi kürü için ve gerekli ise 2 ilave tedavi kürüne kadar, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan günlük 12 mg'dır.

2 kürlük başlangıç tedavisi:

- İlk tedavi kürü: arka arkaya 5 günde 12 mg/gün (toplam 60 mg doz)
- İkinci tedavi kürü: ilk tedavi küründen 12 ay sonra uygulanan arka arkaya 3 günde 12 mg/gün (toplam 36 mg doz).

Gerekli olması halinde iki ilave tedavi kürüne kadar tedavi düşünülebilir (Bkz. Bölüm 5.1):

- Üçüncü veya dördüncü kür: bir önceki tedavi küründen en az 12 ay sonra uygulanan arka arkaya 3 günde 12mg/gün (toplam 36 mg doz) (Bkz. Bölüm 4.1, 5.1)

Unutulan dozlar, planlanan dozlarla aynı gün içinde verilmemelidir.

Hastaların izlenmesi

Tedavi, ilk tedavi kürünün başlangıcından ikinci tedavi kürünün son infüzyonundan en az 48 ay sonrasına kadar güvenlilik takibinin yapıldığı iki kürlük bir başlangıç tedavisidir ve gerekli ise iki ilave tedavi kürü kadar arttırılabilir. İlave üçüncü veya dördüncü kürü uygulanmışsa, son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar güvenlilik takibine devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Ön tedavi

Tüm tedavi kürlerinin her ilk 3 gününde LEMTRADA uygulamasından hemen önce hastalara kortikosteroidlerle ön tedavi uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda, her bir LEMTRADA tedavi kürünün ilk 3 gününde hastalara 1000 mg metilprednizolonla ön tedavi uygulanmıştır.

LEMTRADA uygulamasından önce antihistaminik ve/veya antipiretiklerle ön tedavi düşünülebilir.

Her bir tedavi kürünün ilk gününden başlayarak tüm hastalara herpes enfeksiyonu için oral profilaksis uygulanmalı ve LEMTRADA tedavisini takiben en az 1 ay boyunca devam edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 "Enfeksiyonlar"). Klinik çalışmalarda, hastalara günde iki kere 200 mg asiklovir ya da eşdeğeri uygulanmıştır

Uygulama şekli:

LEMTRADA infüzyondan önce seyreltilmelidir. Seyreltilen çözelti yaklaşık 4 saatlik bir sürede intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün uygulamadan önce seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

LEMTRADA böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

LEMTRADA'nın 0 ila 18 yaşındaki MS hastası çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Doğumdan itibaren 10 yaşına kadar olan çocuklarda multipl skleroz tedavisine yönelik alemtuzumab kullanımı mevcut değildir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalar, 61 yaşın üzerindeki hastaları içermemektedir. Bu hastaların, daha genç hastalara göre farklı yanıt verip vermediği saptanmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu
- Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda tam bir iyileşme sağlanana kadar
- Kontrol edilemeyen hipertansiyonu bulunan hastalar
- Servikosefalik arter diseksiyonu öyküsü olan hastalar
- İnme öyküsü olan hastalar
- Anjina pektoris veya miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar
- Bilinen koagülopatisi olan veya antiplatelet veya antikoagülan tedavisi almakta olan hastalar
- Eşzamanlı olarak başka otoimmün hastalıkları (MS'e ilave olarak) bulunan hastalar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEMTRADA, hastalığı aktif olmayan veya mevcut tedavide stabil olan hastalarda önerilmemektedir.

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalara Kullanma Talimatı, Hasta Uyarı Kartı ve Hasta Kılavuzu verilmelidir. Tedaviden önce, hastalar yararlar ve riskler açısından ve tedavinin başlangıcından ikinci LEMTRADA tedavi kürünün son infüzyonundan en az 48 ay sonrasına kadar izleme dönemine katılmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. İlave bir kür uygulanmışsa, güvenlilik takibi son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar devam etmelidir.

Otoimmünite

Tedavi, otoantikör oluşumu ile sonuçlanabilir ve hayatı tehdit edici olabilen otoimmün aracılı hastalıkların riskinde artışa yol açabilir. Bildirilen otoimmün rahatsızlıklar, tiroid hastalıkları, immün trombositopenik purpura (ITP), nefropatiler (örn; antiglomerüler bazal membran

hastalığı), otoimmün hepatit (OİH) kazanılmış hemofili A, trombotik trombositopenik purpura, sarkoidoz ve otoimmün ensefalit içerir . Pazarlama sonrası deneyimde, LEMTRADA tedavisi sonrası çoklu otoimmün bozuklukları gelişen hastalar gözlenmiştir. Otoimmüniteye ilişkin bir durumu ortaya çıkması durumunda, hastalar diğer otoimmün aracılı hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Hastalar ve uzmanlarda, 48 aylık izlem periyodundan sonra, geç başlayan otoimmün bozukluklarının potansiyeline ilişkin farkındalık sağlanmalıdır.

Kazanılmış Hemofili A

Hem klinik çalışma hem de pazarlama sonrası deneyimde kazanılmış hemofili A (anti-faktör VIII antikoru) vakaları bildirilmiştir. Hematüri, epistaksis, gastrointestinal veya diğer tipte kanamalar oluşabilse bile, hastalarda tipik olarak spontan subkütanöz hematomlar ve yaygın morarma gelişir. Bu tip semptomlar gelişen tüm hastalarda aPTT'yi içeren bir koagülopati paneli temin edilmelidir. Uzun süreli aPTT durumunda hasta bir hematoloğa sevk edilmelidir. Hastalar kazanılmış hemofili A'nın belirti ve semptomlarına ilişkin eğitilmeli ve bu semptomları herhangi biri gözlemlendiğinde derhal tıbbi yardım alınmalıdır.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası kullanım sırasında ölümcül bir vaka da dahil olmak üzere, TTP gelişimi rapor edilmiştir. TTP, acil değerlendirme ve hızlı tedavi gerektiren ciddi bir durumdur ve son LEMTRADA infüzyonundan birkaç ay sonra gelişebilir. TTP, trombositopeni, mikroanjyopatik hemolitik anemi, nörolojik semptomlar, ateş ve böbrek yetmezliği ile karakterize edilebilir.

Otoimmün Ensefalit

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda otoimmün ensefalit vakaları bildirilmiştir. Otoimmün ensefalit, genellikle yeni başlangıçlı fokal nörolojik bulgular ve nöbetlerle birlikte, subakut başlangıçlı (aylar içinde hızlı ilerleyen) hafıza bozukluğu, mental durum değişikliği veya psikiyatrik semptomlar ile karakterizedir. Otoimmün ensefalit şüphesi olan hastalarda beyin görüntüleme (MRI), tanıyı doğrulama ve alternatif etiyolojileri dışlamak için uygun biyobelirteçler (örn; nöral otoantikorlar) EEG, lomber ponksiyon ve serolojik testler yapılmalıdır.

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)

MS üzerinde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen 12 hastada (%1) ciddi ITP olayı gözlenmiştir (yıllık oran olarak 4,7 vaka/1000 hasta yılına karşılık gelmektedir). Medyan 6,1 yıllık izlem süresi (maksimum 12 yıl) boyunca ilave 12 ciddi ITP olayı daha gözlenmiştir (kümülatif yıllık oran 2,8 vaka/1000 hasta yılı). Bir hasta, aylık kan taraması gerekliliği uygulaması öncesinde zamanında fark edilmemiş ITP geliştirmiştir ve hasta intraserebral hemoraji nedeniyle ölmüştür. Olayların %79,5'inde ITP başlangıcı ilk maruziyetten sonraki 4 yıl içinde gerçekleşmiştir. Bununla beraber, bazı olaylarda ITP yıllar sonra ortaya çıkmıştır. ITP semptomları arasında kolay morarma, peteşi, spontan mukokütanöz kanama (örn; epistaksis, hemoptizi), menstrüel kanamanın normalden fazla ya da düzensiz olması bulunmaktadır ama semptomlar bunlarla sınırlı değildir. Hemoptizi aynı zamanda anti-GBM hastalığına işaret ediyor olabilir (aşağıya bakınız) ve uygun bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hastalara yaşayabilecekleri semptomlara dikkat etmeleri ve endişeleri olması durumunda acil tıbbi yardım istemeleri hatırlatılmalıdır.

Tedavi başlamadan önce ve son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar ayda bir diferansiyel tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu süre sonunda, testler ITP'ye işaret eden klinik bulgulara göre yapılmalıdır. Eğer ITP'den kuşkulaniyorsa, derhal tam kan sayımı yapılmalıdır.

Eğer ITP başlangıcı doğrulanırsa, hastanın derhal bir uzmana sevk edilmesi dahil, hemen uygun tıbbi müdahale başlatılmalıdır. MS klinik çalışmalarından elde edilen veriler, kan sayımı koşullarının ve ITP belirtileri ve semptomlarına ilişkin eğitimin ITP'nin erken teşhis ve tedavi edilebilmesini sağladığını, çoğu vakanın birinci basamak tedavilere yanıt verdiğini göstermiştir.

Nefropati

MS üzerinde yapılan klinik çalışmalarda medyan 6,1 yıllık izlem dönemi (maksimum 12 yıl) boyunca 6 hastada (%0,4), antiglomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı dahil, nefropati gözlenmiş ve genellikle son LEMTRADA uygulamasından sonraki 39 ay içinde gerçekleşmiştir. Klinik çalışmalarda, 2 anti-GBM hastalığı vakası olmuştur. Her iki vaka da ciddidir, klinik ve laboratuvar izleme sayesinde erken belirlenmiştir ve tedaviden sonra pozitif sonuçlanmıştır.

Nefropatilerin klinik göstergeleri arasında serum kreatinin artışı, hematüri, ve/veya proteinüri olabilir. Klinik çalışmalarda gözlenirse de, anti-GBM hastalığında hemoptizi olarak ortaya çıkan alveolar hemoraji gerçekleşebilir. Hemoptizi ITP veya kazanılmış hemofili A hastalığına işaret ediyor da olabilir (yukarıya bakınız) ve uygun biçimde ayırıcı tanı yürütülmelidir. Hastalara yaşayabilecekleri semptomlara dikkat etmeleri ve endişeleri olması durumunda acil tıbbi yardım istemeleri hatırlatılmalıdır. Anti-GBM hastalığı, hızla tedavi edilmezse diyaliz ve/veya nakil gerektiren böbrek yetmezliğine yol açabilir ve hiç tedavi edilmezse ölümcül olabilir.

Tedavi başlamadan önce ve tedavinin başlangıcından son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar ayda bir serum kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin başlangıcından son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar ayda bir mikroskobik idrar tahlili yapılmalıdır. Serum kreatinininde başlangıca göre klinik açıdan önemli düzeyde değişim, açıklanamayan hematüri ve/veya proteinüri gözlenirse, hastanın derhal bir uzmana sevk edilmesi dahil, nefropatiler açısından gecikmeden ilave inceleme yapılmalıdır. Nefropatilerin erken teşhis ve tedavisi kötü sonuçların riskini azaltabilir. Bu süre sonunda, testler nefropatiye işaret eden klinik bulgulara göre yapılmalıdır.

Tiroid hastalıkları

-İlk LEMTRADA maruziyetinden itibaren medyan 6,1 yıllık izlem süresi (maksimum 12 yıl) olan MS klinik çalışmalarında LEMTRADA 12 mg ile tedavi edilen hastaların %36,8'inde otoimmün tiroid hastalıkları da dahil olmak üzere tiroid endokrin hastalıkları gözlenmiştir. Tiroid vakalarının insidansı, hem LEMTRADA hem de interferon beta 1a (IFNB-1a) tedavi gruplarında tiroid hastalığı öyküsü olan hastalarda daha yüksek olmuştur. Gözlenen otoimmün tiroid hastalıklar hipertiroidizm ve hipotiroidizmi içermektedir. Çoğu vaka hafif ila orta derecede şiddetlidir. Hastaların %4,4'ünde ciddi endokrin vakaları gerçekleşmiştir ve Basedow hastalığı (diğer adıyla Graves hastalığı), hipertiroidizm, hipotiroidizm, otoimmün tiroid ve guatr 1'den fazla hastada görülmüştür. Çoğu tiroid vakası geleneksel tedaviye cevap vermiştir ama bazı hastalara cerrahi müdahale yapılması gerekmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, biyopsi ile kanıtlanmış otoimmün hepatit gelişen bazı hastalarda daha önce otoimmün tiroid hastalıkları gelişmişti.

Tedavi başlatılmadan önce ve tedavi başlangıcından son infüzyondan 48 ay sonrasına kadar her üç ayda bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri gibi tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bu dönemden sonra, testler tiroid fonksiyon bozukluğuna işaret eden klinik bulgulara göre veya hamilelik durumunda yapılmalıdır.

Tiroid hastalığı, gebe kadınlarda özellikle risk teşkil etmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

Klinik çalışmalarda, başlangıçta anti-TPO antikoru negatif olan hastaların %38'inde gelişen tiroid olayı ile karşılaştırıldığında, başlangıçta anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru pozitif olan hastaların % 74'ünde bir tiroid olayı gelişmiştir. Tedaviden sonra tiroid olayı görülen hastaların büyük bölümünde (yaklaşık %80), başlangıçta anti-TPO antikoru negatiftir. Bu yüzden, tedavi öncesi anti-TPO antikoru durumu ne olursa olsun, hastalar advers tiroid reaksiyonu geliştirebilir ve yukarıda açıklanan tüm periyodik testler yapılmalıdır.

Sitopeni

MS klinik çalışmalarında, nadiren nötropeni, hemolitik anemi ve pansitopeni gibi şüpheli otoimmün sitopeniler bildirilmiştir. Nötropeni dahil, sitopenileri izlemek için tam kan sayımı sonuçları (bkz. ITP başlığı) alınmalıdır. Eğer sitopeni olduğu teyit edilirse, hastanın bir uzmana sevk edilmesi dahil, derhal uygun tıbbi müdahale yapılmalıdır.

Otoimmün hepatit ve hepatik hasar

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda otoimmün hepatit (ölümcül vakalar ve karaciğer nakli gerektiren vakalar dahil) ve enfeksiyonlarla ilgili hepatik hasar vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). İlk tedavi öncesinde ve son infüzyondan en az 48 ay sonrasına kadar aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri gerçekleştirilmelidir. Hastalar otoimmün hepatit, hepatik hasar riski ve ilgili semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Hemofagositik lenfositosis (HLH)

Pazarlama sonrası kullanımda, LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda HLH (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiştir. HLH ekstrem sistemik inflamasyonun klinik belirti ve semptomları ile karakterize, patolojik immün aktivasyonunun hayatı tehdit edici bir sendromudur. HLH ateş, hepatomegali ve sitopeni ile karakterizedir. Erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Semptomların, tedavinin başlangıcını takiben birkaç ay ila dört yıl içerisinde olduğu bildirilmiştir. Hastalar HLH'nin semptomları ve başlangıcı zamanı ile ilgili bilgilendirilmelidir. Patolojik immün aktivasyonun erken belirtilerini gösteren hastalar derhal değerlendirilmeli ve HLH tanısı dikkate alınmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR)

Klinik çalışmalarda, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR), LEMTRADA infüzyonu sırasında ya da infüzyondan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan tüm advers olaylar olarak tanımlanmaktadır. Bunların büyük bölümünün nedeni infüzyon sırasındaki sitokin salınımı olabilir. MS klinik çalışmalarında LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların çoğu, LEMTRADA 12 mg dozunun uygulaması sırasında ve/veya uygulamadan sonraki 24 saat içinde hafif ila orta şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IAR'lar) geliştirmiştir. IAR insidansı 1. kürde, takip eden kürlere göre daha yüksek olmuştur. Mevcut tüm izleme dönemi boyunca, ilave tedavi kürü alan hastalar da dahil olmak üzere, en yaygın olan IAR'lar arasında baş ağrısı, döküntü, yüksek ateş, bulantı, ürtiker, kaşıntı, uykusuzluk, ürperti, yüzde kızarıklık, halsizlik, dispne, tat alma bozukluğu, göğüste rahatsızlık, yaygın döküntü, taşikardi, bradikardi, dispepsi, baş

dönmesi ve ağrı bulunmaktadır. Hastaların %3'ünde ciddi reaksiyon görülmüştür ve bu reaksiyonlar arasında baş ağrısı, ateş, ürtiker, taşikardi, atriyal fibrilasyon, bulantı, göğüste rahatsızlık ve hipotansiyon bulunmaktadır. Anafilaksinin klinik göstergeleri, infüzyonla ilişkili reaksiyonların (IAR) klinik belirtilerine benzer şekilde ortaya çıkabilir ancak daha şiddetli ve yaşamı tehdit edici olmaya meyillidirler. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların tersine, anafilaksiyle ilişkilendirilen reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonlarının etkilerini hafifletmek için hastalara premedikasyon uygulanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Kontrollü klinik çalışmalardaki hastaların çoğuna en az bir LEMTRADA infüzyonundan önce antihistaminikler ve/veya antipiretikler verilmiştir. Ön tedaviye rağmen, IAR'lar gerçekleşebilir. LEMTRADA infüzyonu sırasında ve sonrasında en az 2 saat boyunca infüzyon reaksiyonları için gözlem gerekebilir. Gerekirse, daha uzun gözlem süresi (hastaneye yatış) değerlendirilmelidir. Eğer şiddetli infüzyon reaksiyonu gerçekleşirse, intravenöz infüzyonun derhal durdurulmalıdır.

Anafilaksi ya da ciddi reaksiyonların yönetimi için gereken kaynaklar hazır bulunmalıdır.

Erişkin Başlangıçlı Still hastalığı (AOSD)

Pazarlama sonrası kullanım sırasında, LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda Erişkin başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD) bildirilmiştir. AOSD, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren nadir bir inflamatuvar durumdur. AOSD'li hastalarda aşağıdaki belirti ve semptomların bir kombinasyonu olabilir: Enfeksiyon, malignite ve diğer romatizmal durumların yokluğunda ateş, artrit, döküntü ve lökositoz.

Belirti veya semptomlar için alternatif bir etiyoloji belirlenemezse, LEMTRADA tedavisine ara verilmesini veya kesilmesini düşünülebilir.

LEMTRADA infüzyonu ile geçici olarak ilişkili diğer ciddi reaksiyonlar

Pazarlama sonrası kullanımda, çeşitli organ sistemlerine ilişkin nadir, ciddi, bazen ölümcül ve tahmin edilemez yan etkiler bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğunda reaksiyonların başlangıcı LEMTRADA infüzyonundan sonraki 1-3 gün içerisinde olmuştur. Reaksiyonlar herhangi bir dozu takiben ve aynı zamanda 2 numaralı kür sonrasında gelişmiştir. Hastalar belirti ve semptomlar ve bu olayların başlangıç zamanı hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar bu semptomlardan herhangi birinin meydana gelmesi durumunda derhal hastanelerin acil bölümüne başvurmaları konusunda uyarılmalı ve başlangıç zamanına dair potansiyel gecikmeye ilişkin bilgilendirilmelidir.

Hemorajik inme

Raporlanan hastaların bir kısmı 50 yaşının altında idi ve hipertansiyon, kanama bozuklukları veya eşzamanlı kullanılan antikoagülanlar veya platelet inhibitörlerine ilişkin herhangi bir öyküleri bulunmamaktaydı. Bazı hastalarda, hemoraji öncesinde, başlangıçtan itibaren artmış kan basıncı bulunmaktaydı.

Miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü

Raporlanan hastaların bir kısmı 40 yaşının altında idi ve iskemik kalp hastalığına ilişkin herhangi bir risk faktörleri bulunmamaktaydı. Bazı hastalarda, infüzyon sırasında kan basıncının ve/veya kalp atımının geçici olarak anormal olduğu not edilmiştir.

Servikosefalik arter diseksiyonu

LEMTRADA infüzyonunundan sonraki ilk günler içerisinde veya daha sonra infüzyondan sonraki ilk ay içerisinde, çoklu diseksiyonlar dahil servikosefalik arter diseksiyonu vakaları bildirilmiştir.

Pulmoner alveoler hemoraji

Geçici olarak ilişkili olaylara dair bildirilen vakalar anti-GBM hastalığı (Goodpasture sendromu) ile bağlantılı değildir.

Trombositopeni

Bildirilen trombositopeni, infüzyondan sonraki ilk günler içerisinde (ITP'den farklı olarak) gerçekleşmiştir. Birçok vakada şiddeti ve sonucu bilinmiyor olsa da, genellikle kendini sınırlayan ve nispeten hafif olmuştur.

Perikardit

Hem akut infüzyon reaksiyonunun bir parçası olarak hem de daha sonra başlayan nadir perikardit, perikardiyal efüzyon ve diğer perikardiyal olaylar bildirilmiştir.

Pnömoni

LEMTRADA infüzyonları alan hastalarda pnömoni rapor edilmiştir. Vakaların çoğu, LEMTRADA ile tedaviden sonraki ilk ay içinde meydana gelmiştir. Hastalara nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, göğüs ağrısı veya sıkışma ve hemoptizi gibi pnömoni semptomlarını bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

LEMTRADA infüzyonu ile geçişi ilişkili olan ciddi reaksiyonların azaltılması için infüzyon talimatları

- İnfüzyon öncesi değerlendirmeler:
 - Kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümü dahil olmak üzere, EKG ve yaşamsal belirtilerin başlangıç değerlerini edinin
 - Laboratuvar testleri (diferensiyel, serum transaminazlar, serum kreatinin, tiroid fonksiyon testleri ile birlikte tam kan sayımı ve mikroskopi ile idrar tahlili) gerçekleştirin
- İnfüzyon sırasında:
 - Kalp atım hızı, kan basıncı ve hastaların genel klinik durumunu düzenli/sık olarak (en az saatte bir) takip edin
 - Aşağıdaki durumlar söz konusuysa infüzyonu durdurun
 - Ciddi bir advers olay durumunda
 - Hasta, infüzyonla ilişkili ciddi bir advers olayın gelişimine işaret eden klinik semptomlar gösterirse (miyokard iskemisi, hemorajik inme, serviko-sefalik arter diseksiyonu veya pulmoner alveoler hemoraji)
- İnfüzyon sonrası:
 - İnfüzyon reaksiyonlarına ilişkin gözlemin, LEMTRADA infüzyonundan sonra en az 2 saat kadar devam etmesi önerilir. İnfüzyonla geçici olarak ilişkili ciddi bir advers olayın (miyokard iskemisi, hemorajik inme, serviko-sefalik arter diseksiyonu veya pulmoner alveoler hemoraji) gelişimine işaret eden klinik semptomlar gösteren hastalar, semptomlar tamamen düzelineye kadar yakından takip edilmelidir. Gerektiğinde gözlem süresi uzatılabilir (hastaneye yatış). Hastalara, infüzyonla ilişkili reaksiyonların başlangıç zamanına dair potansiyel gecikmeye ilişkin eğitim verilmeli ve hastalar, semptomları raporlamak ve tıbbi yardım almak konusunda bilgilendirilmelidir.

- Platelet sayımı, ilk infüzyon kürünün 3. ve 5. günlerinde infüzyondan hemen sonra, aynı zamanda takip eden herhangi bir kürün 3. gününde infüzyondan hemen sonra yapılmalıdır. Klinik olarak belirgin trombositopeni, düzelinceye kadar takip edilmelidir. Bu durumun yönetimi için bir hematoloji uzmanına başvurulması dikkate alınmalıdır.

Enfeksiyonlar

2 yıla kadar süren MS ile ilgili kontrollü klinik çalışmalarda LEMTRADA 12 mg dozu ile tedavi edilen hastaların %71'inde enfeksiyon oluşmuş olup, subkütan interferon beta-1a [IFNB-1a] (44 mcg, haftada 3 kez) ile tedavi edilen hastaların %53'ünde oluşmuştur ve çoğunlukla hafif ila orta şiddetli olmuştur. LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda IFNB -1a ile tedavi edilen hastalara göre daha sık görülen enfeksiyonlar arasında, nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, oral herpes, influenza ve bronşit bulunmaktadır. MS üzerinde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların %2,7'sinde, buna kıyasla IFNB 1a ile tedavi edilen hastaların %1'inde ciddi enfeksiyon gerçekleşmiştir. LEMTRADA grubunda görülen ciddi enfeksiyonlar şunlardır: apandisit, gastroenterit, pnömoni, herpes zoster ve diş enfeksiyonu. Enfeksiyonlar genel olarak tipik sürelerde ve geleneksel tıbbi tedavi sonrasında çözülmüştür.

Enfeksiyonların kümülatif yıllık oranı kontrollü klinik çalışmalarda 1,27 olmuşken ilk LEMTRADA maruziyetinden itibaren medyan 6,1 yıllık izlem süresi (maksimum 12 yıl) boyunca 0,99 olmuştur.

Klinik çalışmalarda, primer varisella ve varisella zoster reaktivasyonu dahil ciddi varisella zoster virüsü enfeksiyonları LEMTRADA 12 mg dozu ile tedavi edilen hastalarda (%0,4), IFNB-1a tedavisi gören hastalara göre (%0) daha sık gerçekleşmiştir. LEMTRADA 12 mg dozu ile tedavi edilen hastalarda servikal displazi ve anogenital siğiller dahil servikal insan papillom virüsü (HPV) enfeksiyonu bildirilmiştir (%2). Kadın hastalarda yıllık HPV taraması yapılması önerilmektedir.

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda, sitomegalovirüs enfeksiyonu (CMV) reaktivasyon vakalarını da içeren CMV enfeksiyonları bildirilmiştir. Vakaların çoğu alemtuzumab dozuna başladıktan sonraki 2 ay içerisinde gerçekleşmiştir. Tedavi başlangıcından önce, kılavuzlar doğrultusunda immün serostatusun değerlendirilmesi dikkate alınmalıdır.

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda, reaktivasyon, ciddi ve bazen ölümcül olabilen Epstein-Barr virüs (EBV) hepatit vakaları dahil olmak üzere, EBV enfeksiyonu bildirilmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda LEMTRADA ve IFNB-1a ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz bildirilmiştir. LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde, çoğu zaman endemik bölgelerde, birkaç dissemine tüberküloz vakası da dahil olmak üzere, aktif ve latent tüberküloz bildirilmiştir. Tedavi başlatılmadan önce, tüm hastalarda yerel yönergeler göre aktif ve inaktif (latent) tüberküloz enfeksiyonu incelemesi yapılmalıdır.

LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda, genellikle LEMTRADA infüzyonundan sonraki 1 ay içerisinde olmak üzere *Listeriosis / Listeria menenjit*i bildirilmiştir. Enfeksiyon riskini azaltmak için, LEMTRADA alan hastaların, LEMTRADA infüzyonundan iki hafta öncesinden başlayarak, tedavi boyunca ve tedaviden en az 1 ay sonrasına kadar az pişmiş veya pişmemiş et, yumuşak peynir ve pastörize edilmemiş süt ürünleri alınımının önlenmesi gerekmektedir.

MS ile ilgili kontrollü klinik çalışmalarda LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda (%12), IFNB-1a ile tedavi edilen hastalara göre (%3) yüzeysel fungal enfeksiyonlar, özellikle oral ve vajinal kandidiyaz, daha sık meydana gelmiştir.

Ciddi aktif enfeksiyonu olan hastalarda iyileşme sağlanıncaya kadar LEMTRADA tedavisinin başlatılması ertelenmelidir. LEMTRADA uygulanan hastalar, enfeksiyon belirtilerini doktora bildirilmeleri konusunda yönlendirilmelidir.

LEMTRADA tedavisinin ilk gününden başlayarak, her bir tedavi kürünü takiben en az 1 ay boyunca oral anti-herpes ajanıyla profilaksi başlatılmalıdır. Klinik çalışmalarda, hastalara günde iki kere 200 mg asiklovir ya da eşdeğeri uygulanmıştır .

LEMTRADA MS tedavisinde antineoplastik ya da immünosupresan tedavilerle birlikte ya da bu tedavilerin sonrasında uygulanmamıştır. İmmünomodülatör diğer tedavilerde olduğu gibi, LEMTRADA uygulaması düşünülürken, hastanın bağışıklık sistemi üzerine olası kombine etkiler hesaba katılmalıdır. LEMTRADA'nın bu tedavilerden herhangi biriyle birlikte uygulanması, immünosupresyon riskini artırabilir.

Aktif ya da kronik enfeksiyonu olan hastalar klinik çalışmalara alınmadığı için, LEMTRADA'nın Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) reaktivasyonu ile ilişkisi üzerine veri bulunmamaktadır. LEMTRADA başlatılmadan önce HBV ve/veya HCV enfeksiyonu riski yüksek olan hastalarda tarama yapılması düşünülmeli ve HBV ve/veya HCV taşıyıcısı olan hastalarda virüs reaktivasyonu potansiyeline bağlı olarak geri dönüşsüz karaciğer hasarı riski olabileceği için, bu hastalara LEMTRADA reçete ederken dikkat edilmelidir.

Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML)

Alemtuzumab ile tedaviden sonra MS hastalarında nadir PML vakaları (ölümcül dahil) bildirilmiştir. Alemtuzumab ile tedavi edilen hastalar, PML'yi düşündürebilecek herhangi bir belirti açısından izlenmelidir. Özel öneme sahip risk faktörleri, önceki immünosupresif tedaviyi, özellikle de PML'ye neden olduğu bilinen diğer MS tedavilerini içermektedir.

MRG bulguları klinik belirti veya semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Alemtuzumab tedavisine başlanmadan ve yeniden uygulanmadan önce, MRG taraması yapılmalı ve PML ile uyumlu belirtiler açısından değerlendirilmelidir. JC Viral DNA için beyin omurilik sıvısı (BOS) testi ve tekrar nörolojik değerlendirmeler de dahil olmak üzere ileri değerlendirmeler uygun şekilde yapılmalıdır. Hekim, hastanın fark etmeyebileceği PML'yi düşündüren semptomlara (örn; bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik semptomlar) karşı özellikle dikkatli olmalıdır. Hastalar, hastanın farkında olmadığı semptomları fark edebileceklerinden, tedavileri hakkında yakınlarını veya bakıcılarını bilgilendirmeleri de önerilmelidir. MRG'de nörolojik semptomlar ve/veya yeni beyin lezyonları ile başvuran alemtuzumab alan herhangi bir MS hastasında PML ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir.

PML tanısı konulmuşsa, alemtuzumab ile tedaviye başlanmamalı veya tedavi tekrarlanmamalıdır.

Akut akalkülöz kolesistit

LEMTRADA akut akalkülöz kolesistit riskini arttırabilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, LEMTRADA ile tedavi ile MS hastalarının %0,2'sinde akut akalkülöz kolesistit görülürken, IFNB-1a ile tedavi edilen hastalarda görülme oranı %0 olmuştur. Pazarlama sonrası kullanım

sırasında, LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda ilave akut akalkülöz kolesistit vakaları bildirilmiştir. Semptomların başlama zamanı LEMTRADA infüzyonundan sonraki 24 saatten daha kısa bir süre ile infüzyondan 2 ay sonrası aralığında değişmiştir. Çoğu hasta koruyucu olarak antibiyotikle tedavi edilmiş ve cerrahi girişim olmaksızın iyileşmiştir, ancak diğer hastalara kolesistektomi yapılmıştır. Akut akalkülöz kolesistit semptomları, abdominal ağrı, abdominal hassasiyet, ateş, bulantı ve kusmayı içerir. Akut akalkülöz kolesistit, erken tespit edilip tedavi edilmezse, yüksek hastalık ve ölüm oranları ile ilişkili olabilecek bir durumdur. Eğer akut akalkülöz kolesistitten şüpheleniliyorsa, derhal incelenmeli ve tedavi edilmelidir.

Malignite

Diğer immunomodülatör tedavilerde olduğu gibi, önceden ve/veya devam eden malignitesi olan hastalarda LEMTRADA tedavisi başlatılırken dikkat edilmelidir. Tiroid otoimmünitesi tiroid malignitesi için başlı başına risk faktörü olduğundan, LEMTRADA'nın tiroid malignite geliştirme riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir.

Kontrasepsiyon

Farelerin gebelik döneminde ve doğumdan sonra LEMTRADA'nın plasentadan transferi ve potansiyel farmakolojik aktivitesi gözlenmiştir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar LEMTRADA tedavisi sırasında ve LEMTRADA'nın bir tedavi küründen sonraki 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Aşılar

Hastaların LEMTRADA tedavisinden en az 6 hafta önce yerel immunizasyon gerekliliklerini tamamlamaları önerilmektedir. LEMTRADA tedavisinden sonra herhangi bir aşıya bağlılık yanıtı incelenmemiştir.

LEMTRADA'nın bir tedavi küründen sonra canlı viral aşılarla immunizasyonun güvenliliği, MS üzerinde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda resmi olarak incelenmemiştir ve yakın zamanda LEMTRADA'nın bir tedavi kürünü alan MS hastalarına bu aşılar yapılmamalıdır.

Varisella zoster virüsü antikör testi/aşılama

İmmunomodülatör tüm tıbbi ürünlerde olduğu gibi, LEMTRADA'nın bir tedavi kürü başlatılmadan önce, suçüçüğü öyküsü olmayan ya da varisella zoster virüsüne (VZV) karşı aşılı olmayan hastalar VZV antikörleri açısından test edilmelidir. LEMTRADA tedavisi başlatılmadan önce antikör-negatif olan hastalara VZV aşısı yapılması düşünülmelidir. VZV aşısının tam etkisini gösterebilmesi için, LEMTRADA tedavisi aşından 6 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir.

Hastaların izlenmesinde önerilen laboratuvar testleri

Otoimmün hastalıkların erken belirtilerini izlemek için, son LEMTRADA tedavi kürünü takiben en az 48 aya kadar periyodik aralıklarla klinik inceleme ve laboratuvar testleri yapılmalıdır:

- Diferansiyelli tam kan sayımı, serum transaminazlar ve serum kreatinin düzeyleri (tedavi başlamadan önce ve sonrasında her ay)
- Mikroskobik idrar testi (tedavi başlamadan önce ve sonrasında her ay)
- Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi gibi bir tiroid fonksiyon testi (tedavi başlamadan önce ve sonrasında her üç ayda bir)

Firmanın sponsor olduğu çalışmalar dışında LEMTRADA'nın pazarlama ruhsatı öncesindeki alemtuzumab kullanımıyla ilgili bilgiler

LEMTRADA'nın ruhsatlandırılmasından önce, B hücreli kronik lenfositik lösemi (B-CLL) tedavisinde ve diğer hastalıkların tedavisinde, MS tedavisinde önerilene göre daha yüksek ve sık dozlardaki (örn; 30 mg) alemtuzumab kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllülük esasıyla bildirildiğinden, reaksiyonların sıklığının güvenilir biçimde belirlenmesi ya da alemtuzumab maruziyetiyle nedensel ilişki kurulması her zaman mümkün değildir.

Otoimmün hastalık

Alemtuzumabla tedavi edilen hastalarda bildirilen otoimmün olaylar arasında, nötropeni, hemolitik anemi (fatal bir vaka dahil), edinilmiş hemofili, anti-GBM hastalığı ve tiroid hastalığı bulunmaktadır. MS hastası olmayan ve alemtuzumabla tedavi edilen hastalarda, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, aplastik anemi, Guillain-Barré sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati dahil, ciddi ve bazen ölümcül olabilen otoimmün olgular bildirilmiştir. Alemtuzumabla tedavi edilen bir onkoloji hastasında pozitif Coombs testi sonucu bildirilmiştir. Alemtuzumabla tedavi edilen bir onkoloji hastasında ölümcül olan bir transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı bildirilmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

MS hastası olmayan, MS tedavisinde önerilene göre daha yüksek ve daha sık dozlarda alemtuzumab tedavisi alan hastalarda bronkospazm, hipoksi, senkop, pulmoner infiltratlar, akut solunum sıkıntısı sendromu, respiratuvar arrest, miyokard enfarktüsü, aritmi, akut kalp yetmezliği ve kardiyak arrest dahil ciddi ve bazen ölümcül olabilen IAR'lar bildirilmiştir. Anafilaktik şok ve anjiyoödem gibi ciddi anafilaksi ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

MS tedavisinde kullanılandan daha yüksek ve daha sık dozlarda alemtuzumab ile tedavi edilen MS olmayan hastalarda, latent enfeksiyonların reaktivasyonundan kaynaklananlar da dahil olmak üzere ciddi ve bazen ölümcül viral, bakteriyel, protozoan ve mantar enfeksiyonları bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

MS hastası olmayanlarda şiddetli kanama reaksiyonları bildirilmiştir.

Kalp hastalıkları

Daha önce kardiyotoksisite potansiyeli olan ajanlarla tedavi edilmiş, MS hastası olmayıp alemtuzumabla tedavi edilen hastalarda konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve ejeksiyon fraksiyonunda düşüş bildirilmiştir.

Epstein-Barr Virüsüyle ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar

Firmanın sponsor olduğu çalışmaların dışında, Epstein-Barr Virüsüyle ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar gözlenmiştir.

Bu tıbbi ürün her mL’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Bu tıbbi ürün her mL’inde 1 mmol (39 mg)’dan daha az potasyum ihtiva eder; yani esasında “potasyum içermez”. Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MS hastalarında önerilen dozda kullanılarak LEMTRADA ile hiçbir formal ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yakın zamanda beta interferon ve glatiramer asetatla tedavi edilen MS hastalarında yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, hastaların LEMTRADA tedavisine başlamadan 28 gün önce tedavilerini bırakmaları gerekmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Her bir tedavi kürünü takiben yaklaşık 30 gün içerisinde serum konsantrasyonları düşük ya da tespit edilemez düzeydedir. Bu yüzden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar LEMTRADA ile bir tedavi kürü alırken ve bu tedavi kürünü takip eden 4 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda LEMTRADA kullanımıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. LEMTRADA gebelik sırasında yalnızca potansiyel faydaların fetüse olan potansiyel risklere ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır.

İnsan IgG’sinin plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir; alemtuzumab da plasenta bariyerini geçebilir ve bu yüzden fetüs için risk oluşturabilir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Alemtuzumabın gebe kadınlara verildiğinde fetüse zarar verip vermediği ya da üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Tiroid hastalığı (bkz. Bölüm 4.4 Tiroid hastalıkları) gebe kadınlar için özel risk oluşturmaktadır. Gebelik sırasında hipotiroidizm tedavi edilmezse, düşük riski ve mental retardasyon ve cücelik gibi fetal etkilerle ilgili riskler artmaktadır. Graves hastası kadınlarda, maternal tiroid uyarıcı hormon reseptörü antikörleri gelişen fetüse geçebilir ve geçici neonatal Graves hastalığına yol açabilir.

LEMTRADA’nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. kısım 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel riski bilinmemektedir.

LEMTRADA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır, LEMTRADA gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fetusa olan potansiyel zarardan daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Alemtuzumab süte ve süt veren anne farelerin yavrularında tespit edilmiştir.

Alemtuzumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuklar için risk olabilir. Bu yüzden, her bir LEMTRADA tedavi kürü sırasında ve son infüzyondan sonraki 4 ay boyunca emzirilmemelidir. Ancak, emzirilen çocuk için süt yoluyla sağlanan bağışıklığın yararları, olası alemtuzumab maruziyetinin oluşturacağı risklerden daha önemli olabilir.

Emzirmeye son vermek veya ilaç kullanımını sonlandırmak kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

LEMTRADA'nın üreme yeteneği üzerine etkisiyle ilgili yeterli klinik güvenlilik verisi bulunmamaktadır. LEMTRADA ile (12 mg ya da 24 mg) tedavi edilen 13 erkek hasta üzerinde yapılan bir alt çalışmada, aspermi, azospermi, sürekli düşük sperm sayımı, motilite bozukluğu ya da morfolojik sperm anomalilerinde artış kanıtı görülmemiştir.

CD52'nin insan ve kemirgen üreme dokularında bulunduğu bilinmektedir. Hayvanlarla ilgili veriler, insanlaştırılmış farelerin üreme yeteneği üzerinde etkiler olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3); ancak, mevcut verilere göre maruziyet sırasında insanların üreme yeteneği üzerine potansiyel bir etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LEMTRADA'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileriyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Çoğu hasta LEMTRADA tedavisi sırasında ya da sonrasındaki 24 saat içinde IAR geliştirmektedir. Bazı IAR'lar (örn; baş dönmesi), hastanın araç ve makine kullanma becerisini geçici olarak etkileyebilir ve bu reaksiyonlar çözülene kadar dikkat edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda güvenlilik profili özeti

LEMTRADA (12 mg ya da 24 mg) ile tedavi edilen toplam 1.486 hasta, 8.635 hasta-yılı güvenlilik takibi ile sonuçlanan medyan 6,1 yıllık (maksimum 12 yıl) izleme süresine sahip MS klinik çalışmaların birleştirilmiş analizindeki güvenlilik popülasyonunu oluşturmaktadır.

En önemli advers reaksiyonlar, otoimmünite (ITP, tiroid hastalıkları, nefropati, sitopeni), IAR ve enfeksiyonlardır. Bunlar Bölüm 4.4'te açıklanmaktadır.

LEMTRADA ile en sık görülen advers reaksiyonlar (hastaların en az %20'sinde), döküntü, baş ağrısı, yüksek ateş ve solunum yolu enfeksiyonları olmuştur.

Advers reaksiyonların tablosal listesi

Aşağıdaki tablo, klinik çalışmalardaki mevcut tüm izleme periyodu boyunca LEMTRADA 12 mg ile tedavi edilen hastalardan toplanan güvenlilik verisine dayanmaktadır. Advers reaksiyonlar, Düzenleyici Faaliyetler İçin Tıp Sözlüğü (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve Tercih Edilen Terimlere (PT) göre listelenmiştir. Reaksiyonların sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$ 'e); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla verilmiştir.

Tablo 1: Çalışma 1, 2, 3 ve 4'te LEMTRADA 12 mg doz ile tedavi edilen hastalarda ve pazarlama sonrası deneyimde görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, herpes virüs enfeksiyonu, ¹	Herpes zoster enfeksiyonları ² , alt solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, oral kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis, influenza, kulak enfeksiyonu, pnömoni, vajinal enfeksiyon, diş enfeksiyonu	Onikomikoz, jinjivit, fungal deri enfeksiyonu, tonsilit, akut sinüzit, selülit, tüberküloz, sitomegalovirüs enfeksiyonu		Listeriosis / Listeria Meningitis, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu (reaktivasyon dahil)
Neoplazma Benign, malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil) neoplazmalar		Deride papilloma			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfopeni, nötropeni dahil lökopeni	Lenfadenopati, immün trombositopenik purpura, trombositopeni, anemi hematokritte düşüş, lökositöz	Pansitopeni, hemolitik anemi, kazanılmış hemofili A	Hemofagositik lenfohistiyoz (HLH), Trombotik Trombositopenik purpura (TTP)	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Sitokin salıverilme sendromu*, anafilaksi dahil hipersensitivite *	Sarkoidoz		
Endokrin hastalıklar	Basedow hastalığı,	Subakut tiroidit dahil otoimmün			

	hipertiroidizm, hipotiroidizm	tiroidit, guatr, anti-tiroid antikoru pozitif			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			İştahta azalma		
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk*, anksiyete, depresyon			
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı*	MS relapsı, baş dönmesi*, hipoestezi, parestezi, titreme, tat alma bozukluğu*, migren*	Duyu bozukluğu, hiperestezi, gerilim tipi baş ağrısı Otoimmün ensefalit		Hemorajik inme**, servikosefa- lik arter diseksiyonu **
Göz hastalıkları		Konjunktivit, endokrin oftalmopati, bulanık görme	Diplopi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	Kulak ağrısı		
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi*	Bradikardi*, palpitasyonlar*	Atriyal fibrilasyon*		Miyokard iskemisi**, miyokard enfarktüsü* *
Vasküler hastalıklar	Yüzde kızarıklık*	Hipotansiyon*, hipertansiyon*			
Solunumve göğüs bozuklukları , mediastinal hastalıklar		Dispne*, öksürük, epistaksi, hıçkırık, orofarengal ağrı, astım	Boğaz darlığı*, boğaz iritasyonu, pnömonit		Pulmoner alveolar hemoraji**
Gastrointestin al hastalıklar	Bulanıtı*	Karın ağrısı, kusma, ishal, dispepsi*, stomatit	Kabızlık, gastroözofaji yal reflü hastalığı, dış eti kanaması, ağız kuruluğu, yutma		

			güçlüğü, gastrointestinal rahatsızlık, hematokezi		
Hepato-bilier hastalıklar		Aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı	Akalkülöz kolesistit dahil kolesistit ve akut akalkülöz kolesistit		Otoimmün hepatit, Hepatit (EBV enfeksiyonu ile ilişkili)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker*, döküntü*, kaşıntı *, yaygın döküntü*	Eritem*, ekimoz, alopesi, hiperhidroz, akne, deri lezyonu, dermatit	Kabarcık, sulu kabarcık, gece terlemesi, yüzde şişme, egzema, vitiligo		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Miyalji, kaslarda zayıflık, artralji, sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı, kas spazmı, boyun ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı,	Kas-iskelet sistemi tutulması, kol veya bacaklarda rahatsızlık		Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (AOSD)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Proteinüri, hematüri	Nefrolitiaz, ketonüri, anti-GBM hastalığı dahil nefropati		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menoraji, düzensiz menstrüasyon	Servikal displazi, amenore		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş*, halsizlik*, ürperti*	Göğüste rahatsızlık hissi*, ağrı*, periferik ödem, asteni, influenza benzeri hastalık,			

		keyifsizlik, infüzyon bölgesinde ağrı			
Araştırmalar		Kan kreatininde artış	Kilo kaybı, kilo artışı, kırmızı kan hücre sayısında düşüş, bakteriyel test pozitif, kan şekeri değerinde artış, ortalama hücre hacminde artış		
Yaralanma, zehirlenme ve yöntem ile ilgili kompli- kasyonlar		Kontüzyon, infüzyon bağlantılı reaksiyon			

¹Herpes virüs enfeksiyonlarına dahil olanlar: Oral herpes, Herpes simplex, Genital Herpes, Herpes virüs enfeksiyonu, Genital herpes simplex, Herpes dermatit, Oftalmik herpes simplex, Herpes simplex seroloji pozitif

²Herpes zoster enfeksiyonlarına dahil olanlar: Herpes zoster, Yaygın kütanöz herpes zoster, Oftalmik herpes zoster, Oftalmik Herpes, Nörolojik herpes Zoster enfeksiyonu, Herpes zoster menenjit

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Tablo 1’de (*) işareti ile tanımlanmış olan reaksiyonlar arasında İnfüzyonla İlişkili Reaksiyonlar olarak bildirilen advers reaksiyonlar da bulunmaktadır.

Tablo 1’de (**) işareti ile tanımlanmış olan reaksiyonlar arasında pazarlama sonrası izlemde gözlemlenen advers reaksiyonlar da bulunmaktadır. Bu vakaların çoğunda reaksiyonların başlangıcı, tedavi kürünün herhangi bir dozunda, LEMTRADA infüzyonununu takiben 1-3 gün içerisinde gerçekleşmiştir.

Nötropeni

LEMTRADA infüzyonunu takiben 2 ay içerisinde şiddetli (ölümcül dahil) nötropeni vakaları bildirilmiştir.

Uzun dönem izlemede güvenlik profili

Mevcut tüm izleme periyodu boyunca, ilave tedavi kürü alan hastaları da içeren LEMTRADA tedavi grubunda gözlenen yan etki tipleri, aktif kontrollü çalışmalardaki hastalarla kıyaslandığında, ciddiyeti ve şiddeti de dahil olmak üzere benzer olmuştur. 1. kürdeki IAR’ların insidansı takip eden kürlere göre daha yüksek olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalardan devam eden ve başlangıç 2 tedavi küründen sonra ilave bir LEMTRADA almayan hastalarda yan etkilerin çoğunun oranı (kişi-yıl başına vaka) 1. ve 2. yıllarla kıyaslandığında benzer olmuştur ya da 3-6. yıl içinde düşmüştür. Tiroid yan etkilerinin oranı üçüncü yılda en yüksek olmuştur ve sonrasında düşmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kontrollü klinik çalışmalarda, iki MS hastası kazara tek infüzyonda 60 mg'a kadar LEMTRADA (ilk tedavi sürecinin toplam dozu) almış ve ciddi reaksiyonlar geliştirmiştir (baş ağrısı, döküntü, ya hipotansiyon ya da sinüs taşikardisi). Klinik çalışmalarda test edilenlerden daha yüksek LEMTRADA dozları, infüzyonla ilişkili advers reaksiyonların veya bağışıklık üzerine etkilerinin şiddetini ve/veya süresini artırabilir.

Alemtuzumab doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Tedavi, tıbbi ürünün kesilmesi ve destekleyici tedavi verilmesinden oluşmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunosupresanlar, selektif immünosupresanlar
ATC kodu: L04AA34.

Etki mekanizması

Alemtuzumab, 21-28 kD hücre yüzeyi glikoproteini CD52'ye karşı, rekombinant DNA'dan türetilen insanlaştırılmış monoklonal antikordur. Alemtuzumab, değişken temel bölgeleri ve sabit alanları insan kaynağından ve komplementer belirleyici bölgeleri murin (sıçan) monoklonal antikorundan olan bir IgG1 kappa antikorudur. Antikoron yaklaşık moleküler ağırlığı 150 kD'dir.

Alemtuzumab, T (CD3⁺) ve B (CD19⁺) lenfositlerinde yüksek düzeylerde, doğal öldürücü hücreler, monositler ve makrofajlarda daha düşük düzeylerde bulunan bir hücre yüzeyi antijeni olan CD52'ye bağlanmaktadır. Nötrofiller, plazma hücreleri ya da kemik iliği kök hücrelerinde CD52 ya çok az tespit edilmiştir ya da hiç edilmemiştir. Alemtuzumab, T ve B lenfositlerine hücre yüzeyinde bağlandıktan sonra, antikora bağımlı hücrel sitoliz ve kompleman aracılı lizis yoluyla etki göstermektedir.

LEMTRADA'nın MS üzerindeki terapötik etkisini gösterdiği mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak, araştırmalar, lenfosit tüketimi (depleasyonu) ve repopülasyonu yoluyla aşağıdaki immunomodülatör etkileri işaret etmektedir:

- Tedavi sonrası bazı lenfosit alt tiplerinin sayısı, oranı ve özelliklerinde değişimler
- Düzenleyici T hücresi alt tiplerinin reprezentasyonunda artış
- T ve B bellek lenfositlerinin reprezentasyonunda artış
- Doğal bağışıklık bileşenleri üzerinde geçici etkiler (nötrofiller, makrofajlar, NK hücreleri gibi)

LEMTRADA ile dolaşımdaki B ve T hücre düzeylerinin azalması ve bunu izleyen repopülasyon, relaps potansiyelini azaltabilmekte, böylece hastalığın ilerleyişi geciktirilebilmektedir.

Farmakodinamik etkiler

LEMTRADA, her tedavi sürecinden sonra dolaşımdaki T ve B lenfositlerini tüketmektedir; gözlemlenen en düşük değerler, tedavi sürecinden 1 ay sonra gerçekleşmektedir (Faz 3 çalışmalarındaki tedavi sonrası ilk zaman noktası). Lenfosit repopülasyonu zaman içinde gerçekleşmektedir, B hücre geri kazanımı genellikle 6 ayda tamamlanmaktadır. CD3⁺ ve CD4⁺ lenfosit sayılarının normale doğru yükselişi daha yavaştır ama genellikle tedaviden 12 ay sonrasına kadar başlangıç düzeyine dönmemektedir. Hastaların yaklaşık %40'ının toplam lenfosit sayısı, normalin alt sınırına (LLN) her bir tedavi sürecinden 6 ay sonra; yaklaşık %80'inin total lenfosit sayısı ise LLN'ye her bir tedavi sürecinden 12 ay sonra ulaşmıştır.

Nötrofiller, monositler, eozinofiller, bazofiller ve doğal öldürücü hücreler LEMTRADA'dan yalnızca geçici olarak etkilenmektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

LEMTRADA'nın güvenilirliği ve etkililiği, RRMS hastalarında gerçekleştirilen 3 randomize, değerlendiricinin kör olduğu, aktif komparatörlü klinik çalışmada ve 1 kontrolsüz, değerlendiricinin kör olduğu uzatma çalışmasında incelenmiştir.

Çalışma 1, 2, 3 ve 4'ün Çalışma tasarımı/demografikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Çalışma 1, 2, 3 ve 4'ün Çalışma Tasarımı ve Başlangıç Karakteristikleri			
	Çalışma 1	Çalışma 2	Çalışma 3
Çalışma Adı	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Çalışma Tasarımı	Kontrollü, randomize, değerlendirici-kör	Kontrollü, randomize, değerlendirici ve doz-kör	Kontrollü, randomize, değerlendirici-kör
Hastalık öyküsü	Aktif MS hastaları, son 2 yılda en az 2 relaps olarak tanımlanır		Aktif MS hastaları, son 2 yılda en az iki relaps ve 1 veya daha fazla kontrast tutan lezyonlar olarak tanımlanır
Süre	2 yıl		3 yıl [‡]
Çalışma popülasyonu	Tedavi görmemiş hastalar	Önceki tedavilere yeterli yanıt vermeyen hastalar*	Tedavi görmemiş hastalar
Başlangıç özellikleri			
Ortalama Yaş (yıl)	33	35	32

Ortalama/Medyan Hastalık süresi	2,0/1,6 yıl	4,5/3,8 yıl	1,5/1,3 yıl
Önceki MS tedavisinin ortalama süresi (≥ 1 ilaç)	Yoktur	36 ay	Yoktur
Daha önce 2 veya daha fazla MS tedavisi gören hasta %	Uygulanamaz	%28	Uygulanamaz
Başlangıçtaki ortalama EDSS skoru	2,0	2,7	1,9
Çalışma 4			
Çalışma Adı	CAMMS03409		
Çalışma Tasarımı	Kontrolsüz, değerlendirici-kör, uzatma çalışması		
Çalışma popülasyonu	CAMMS223, CAMMS323, veya CAMMS32400507 çalışmalarına katılan hastalar (yukarıdaki başlangıç özelliklerine bakınız)		
Uzatma süresi	4 yıl		

* En az 6 ay boyunca beta interferon ya da glatiramer asetat tedavisi gördükten sonra tedavi sırasında en az 1 kere relaps yaşayan hastalar olarak tanımlanmaktadır.

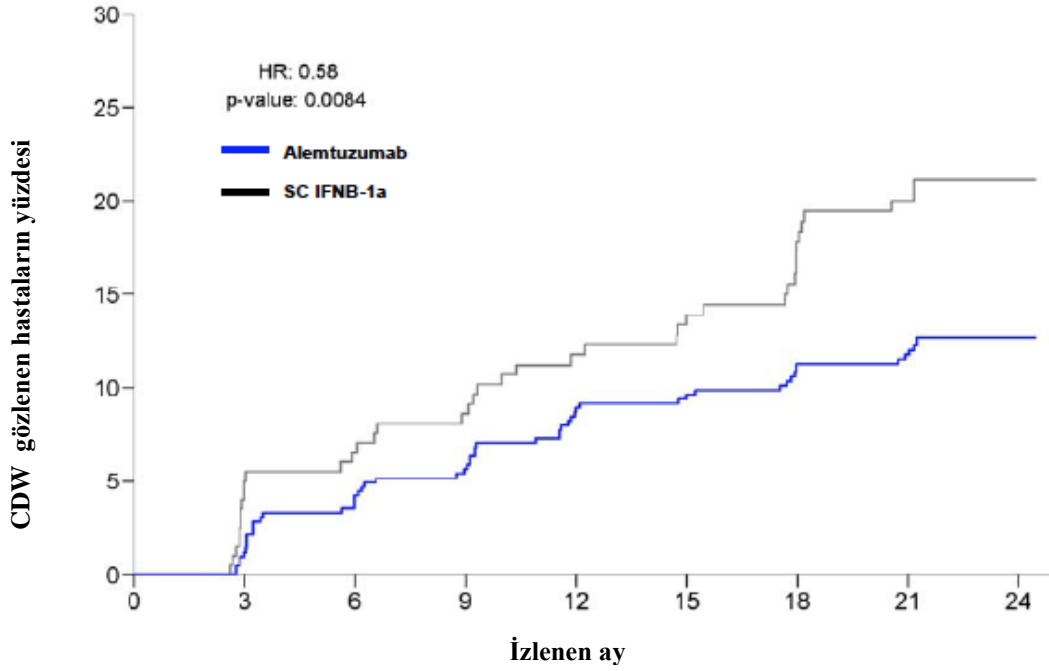
‡Çalışmanın birincil sonlanım noktası 3 yılda elde edilmiştir. İlave takip medyan 4,8 yıl boyunca (maksimum 6,7 yıl) veri sağlamıştır.

Çalışma 1 ve 2 için sonuçlar Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3: Çalışma 1 ve 2’nin Önemli Klinik ve MRG Sonlanım Noktaları				
	Çalışma 1		Çalışma 2	
Çalışma Adı	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinik sonlanım noktaları	LEMTRADA 12 mg (n=376)	SC IFNB-1a (n=187)	LEMTRADA 12 mg (n=426)	SC IFNB-1a (n=202)
Relaps oranı ¹ Yıllık relaps oranı (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)
Oran (%95 CI) Risk düşüşü	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	

Özürllük ¹ (Doğrulanmış özürllük kötüleşmesi [CDW] ² 6 aylık CDW olan hastalar (%95 CI)	%8 (5,7, 11,2)	%11,1 (7,3, 16,7)	%12,7 (9,9, 16,3)	%21,1 (15,9, 27,7)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,7 (0,4, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
2. yılda relaps olmayan hastalar (%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)
2. yılda Başlangıca Göre EDSS Değişimi 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)
MRG sonlanım noktaları (0-2 Yıl)				
MRG-T2 lezyon hacminde medyan % değişim	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
2. yılda yeni ya da büyüyen T2 lezyonu olan hastalar	%48,5 (p=0,035)	%57,6	%46,2 (p<0,0001)	%67,9
2. yılda Gadolinyum tutan lezyonları olan hastalar	%15,4 (p=0,001)	%27	%18,5 (p<0,0001)	%34,2
2. yılda T1 hipointens lezyonlu hastalar	%24 (p=0,055)	%31,4	%19,9 (p<0,0001)	%38
Beyin Parankimal Fraksiyonundaki medyan % değişim	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,81
<p>1 Eş primer sonlanım noktaları: ARR & CDW. İki eş primer sonlanım noktasından en az birine ulaşırsa çalışmanın başarılı olduğu kabul edilmiştir.</p> <p>2 CDW, genişletilmiş özürllük statüsü ölçeğinde (EDSS) başlangıç skoru $\geq 1,0$ olan hastalarda, 6 ay boyunca korunan en az 1 puanlık artış olarak tanımlanmaktadır (başlangıç EDSS skoru 0 olan hastalar için 1,5 puan artış).</p> <p>3 Tekrarlanan ölçümler için bir karışım modeli kullanılarak tahmin edilmiştir</p>				

Şekil 1: Çalışma 2’de 6 Aylık Doğrulanmış Özürllük Kötüleşmesine Kadar Geçen Süre



Relaps şiddeti

Relaps oranı üzerindeki etkiyle aynı şekilde, Çalışma 1'deki (CAMMS323) destekleyici analizler, IFNB-1a ile karşılaştırıldığında LEMTRADA 12 mg/gün dozunun LEMTRADA ile tedavi edilen şiddetli relaps yaşayan hasta sayısını önemli ölçüde azalttığını (%61 düşüş, $p=0,0056$) ve belirgin olarak daha az sayıda relapsın steroid tedavisine yol açtığını (%58 düşüş, $p<0,0001$) göstermiştir.

Çalışma 2'deki (CAMMS32400507) destekleyici analizler, IFNB-1a ile karşılaştırıldığında LEMTRADA 12 mg/gün dozunun LEMTRADA ile tedavi edilen şiddetli relaps yaşayan hasta sayısını önemli ölçüde azalttığını (%48 düşüş, $p=0,0121$) ve belirgin olarak daha az sayıda relapsın steroid tedavisine (%56 düşüş, $p<0,0001$) ya da hastaneye kaldırılmaya (%55 düşüş, $p<0,0045$) yol açtığını göstermiştir.

Doğrulanmış Özürlülük İyileşmesi(CDI)

CDI başlama zamanı, başlangıçta ≥ 2 olan EDSS skorundaki en az 6 ay boyunca devam eden en az 1 puanlık düşüş olarak tanımlanmaktadır. CDI, sürekli özürlülük iyileşmesinin bir ölçütüdür. Çalışma 2'de LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların %29'u CDI'ye ulaşırken, IFNB-1a ile tedavi edilen hastaların %13'ü bu sonlanım noktasına ulaşmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0002$).

Çalışma 3'te (Faz 2 çalışması CAMMS223), RRMS hastalarında 3 yıllık süreç boyunca LEMTRADA'nın güvenliliği ve etkililiği incelenmiştir. Hastaların EDSS skoru 0-3,0'dır; son 2 yılda en az 2 klinik MS epizodu geçirmişlerdir ve araştırma başında ≥ 1 gadolinyum tutan lezyonları vardır. Hastalar daha önce MS tedavisi görmemiştir. Hastalar 0. ayda 5 gün boyunca ve 12. ayda 3 gün boyunca günde bir kere uygulanan LEMTRADA 12 mg/gün ($n=108$) veya 24 mg/gün ($n=108$) dozu ya da 3 yıl boyunca haftada 3 kere uygulanan subkütan IFNB-1a 44 μg ($n=107$) dozu ile tedavi edilmiştir. Kırk altı hasta 24. ayda 3 gün boyunca LEMTRADA 12 mg/gün ya da 24 mg/gün ile üçüncü bir tedavi kürü almıştır.

3 yılda, subkütan IFNB-1a ile karşılaştırıldığında, LEMTRADA 6 aylık CDW riskini %76 oranında (tehlike oranı 0.24 [%95 CI: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) ve ARR'yi %67 oranında (oran

0,33 [%95 CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) azaltmıştır. IFNB-1a ile karşılaştırıldığında, LEMTRADA 12 mg/gün 2 yıllık izleme döneminde belirgin biçimde daha düşük EDSS skorları sağlamıştır (başlangıca göre iyileşmiştir)($p < 0,0001$).

Önceki yılda 2 veya daha fazla relaps yaşayan ve başlangıçta en az 1 Gd-tutan T1 lezyonu bulunan RRMS hastaları alt grubunda, yıllık relaps oranı LEMTRADA ile tedavi edilen grupta ($n=205$) 0,26 (%95 GA:0,20, 0,34) ve IFNB-1a grubunda ($n=102$) 0,51 (%95 GA: 0,40, 0,64) olmuştur ($p < 0,0001$). Bu analiz, Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarındaki MR görüntüleme işleminin algoritmaları arasındaki fark sebebiyle, yalnızca Faz 3 çalışmalarına (CAMMS324 ve CAMMS323) ait veri içermektedir. Bu sonuçlar bir post hoc analizinden elde edilmiştir ve dikkatli yorumlanmalıdır.

Uzun dönem etkililik verileri

Çalışma 4 LEMTRADA'nın uzun dönem etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla Çalışma 1, 2 veya 3'e (faz 3 ve 2 çalışmalarından önce) katılan RRMS'li hastalara yönelik Faz 3, çok merkezli, açık etiketli, değerlendiricinin kör olduğu, etkililik ve güvenlilik uzatma çalışmasıdır. Bu çalışma, Çalışma 1 ve 2'ye girişten itibaren medyan 6 yıl boyunca etkililik ve güvenliliğe dair bilgi sağlamaktadır. Uzatma çalışmasındaki (Çalışma 4) hastalar, 1 ya da daha fazla MS relapsı ve/veya manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) 2 ya da daha fazla yeni veya büyüme gösteren beyin lezyonu veya spinal lezyon olarak tanımlanmış olan yineleyen hastalık aktivitesinin belgelenmesinin ardından LEMTRADA ile gerektiğinde ek tedavi kürü almaya uygun hastalardır. İlave LEMTRADA tedavisi kürü/kürleri önceki tedavi küründen en az 12 ay sonra, arka arkaya 3 gün 12 mg/gün (36 mg toplam doz) verilmiştir.

Çalışma 1 ve 2'de 12 mg LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların %91,8'i Çalışma 4'e girmiştir. Bu hastaların %82,7'si çalışmayı tamamlamıştır. Çalışma 4'e katılan ve başlangıçta Çalışma 1 veya 2'de 12 mg/gün LEMTRADA ile tedavi edilmiş hastaların yaklaşık yarısı (%51,2) yalnızca LEMTRADA'nın ilk iki kürünü almış olup 6 yıllık takipte başka bir hastalık modifiye edici tedavi almamıştır.

Çalışma 1 veya 2'de başlangıçta 12 mg/gün LEMTRADA ile tedavi edilen hastaların %46,6'sı, MS hastalığı aktivitesine (relaps ve/veya MRI) dair belgelenmiş kanıtlar sonrasında ve tedaviyi gerçekleştiren hekimin tekrar tedavi uygulamaya karar vermesi sonrası ek kürler almıştır. Çalışmaya girişte, izleyen dönemde bir veya daha fazla ek kür alacak hastaları tanımlayan bir karakteristik söz konusu olmamıştır.

İlk LEMTRADA tedavisinden itibaren 6 yıl süreyle takibine devam edilen hastalar Çalışma 1 ve 2 sırasında LEMTRADA'nın tedavi etkileri ile tutarlı MS relaps oranları, MRI'da beyin lezyonu oluşumu ve beyin hacmi kaybı ile birlikte ağırlıkla stabil veya iyileşmiş özürülülük skorları göstermiştir. Çalışma 4'teki takip dahil Çalışma 1 ve 2'de aslen LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla ARR değerleri 0,17 ve 0,23 olurken CDW %22,3 ve %29,7 olmuştur. Yine sırasıyla %32,7'si ve %42,5'i CDI'ya ulaşmıştır. Çalışma 4'te geçirilen her yıl her iki çalışmadan gelen hastalarda, yeni T2 (%33,2'ye kıyasla %27,4) veya gadolinyum arttırıcı lezyon (%13,5'e kıyasla %9,4) oluşma riski düşük bulunmuş ve beyin parankimal fraksiyonundaki medyan yıllık yüzde değişim %0,19 ila -%0,09 arasında olmuştur.

Bir veya iki ek LEMTRADA tedavi kürü alan hastalar arasında, yinelenen birinci veya ikinci LEMTRADA tedavisi (Kür 3 ve 4) sonrası önceki yıldaki sonuçlara kıyasla relaps oranında, MRI aktivitesinde ve ortalama özürülülük skorlarında iyileşme görülmüştür. Bu hastalar için Kür 3'ten önceki yıl 0,79 olan ARR, bir yıl sonra 0,18'e düşmüş ve ortalama EDSS skoru da

2,89'dan 2,69'a gerilemiştir. Yeni veya büyüyen T2 lezyonu görülen hastaların yüzdesi Kür 3'ten önceki yıl %50,8 iken bir yıl sonra %35,9'a ve gadolinyum arttırıcı lezyonların yüzdesi de %32,2'den %11,9'a gerilemiştir. Önceki yıl ile kıyaslandığında Kür 4'ten sonra ARR, ortalama EDSS skoru ve T2 ile gadolinyum arttırıcı lezyonlarda benzer iyileşmeler görülmüştür. Bu iyileşmeler, sonraki dönemlerde de korunmuştur ancak daha uzun dönem etkililik (örn; ek tedavi kürlerinden sonra 3 ve 4 yıl) açısından kesin sonuçlara varılamamıştır çünkü pek çok hasta, bu zaman noktalarına ulaşmadan önce çalışmayı tamamlamıştır.

Beş veya daha fazla tedavi kürünün faydaları ve riskleri belirlenmemiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli bulunmaktadır. Veriler enzime bağlı immunosorbent deneyi (ELISA) testine göre alemtuzumab antikorlarına pozitif sonuç veren ve sonuçları kompetitif bağlanma tayini ile teyit edilen hastaların yüzdesini yansıtmaktadır. Pozitif numuneler, in vitro inhibisyon kanıtları açısından akış sitometri tayini yoluyla incelenmiştir. MS üzerinde yapılan kontrollü klinik çalışmalardaki hastalardan, her bir tedavi küründen 1, 3 ve 12 ay sonra anti-alemtuzumab antikorunu incelemesi için serum örnekleri alınmıştır. LEMTRADA alan hastaların yaklaşık %85'i çalışma sırasında anti-alemtuzumab antikorunu pozitif sonuç verirken, bu hastaların ≥ 90 'ı ayrıca in vitro LEMTRADA bağlanmasını inhibisyona uğratan antikorlarda da pozitif sonuç vermiştir. Anti-alemtuzumab antikorunu geliştiren hastalar, antikorunu ilk maruziyetten sonraki 15 ayda geliştirmiştir. 2 tedavi kürü boyunca, anti-alemtuzumab ya da inhibitör anti-alemtuzumab antikorlarının varlığıyla, etkililikte düşüş, farmakodinamikte değişim ya da infüzyon ilişkili reaksiyonlar dahil advers reaksiyonların oluşumu arasında bir ilişki görülmemiştir. Bazı hastalarda görülen yüksek titreli anti-alemtuzumab antikorları, üçüncü veya dördüncü tedavi kürünü takiben tamamlanmamış lenfosit depleksiyonu ile ilişkilendirilmiştir, fakat anti-alemtuzumab antikorlarının LEMTRADA'nın klinik etkililik ve ya güvenlilik profili üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Antikor insidansı, büyük oranda tayinin duyarlılığı ve spesifikliğine bağlıdır. Ayrıca, tayinde gözlenen antikor (inhibitör antikor dahil) pozitifliği insidansı, tayin metodolojisi, numunenin işlenişi, numune toplama zamanı, birlikte kullanılan ilaçlar ve altta yatan hastalık gibi birçok faktörden etkileniyor olabilir. Bu nedenlerden, LEMTRADA antikorları insidansı ile diğer ürünlere karşı oluşan antikorların insidansının karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Multipl skleroz tedavisinde doğumdan 10 yaşına kadar olan çocuklarda alemtuzumabla yapılan çalışmaların sonuçlarını bildirme yükümlülüğü ertelenmiştir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Bir ya da birden fazla RRMS pediyatrik popülasyon alt grubunda yapılan LEMTRADA çalışmalarının sonuçlarını bildirme yükümlülüğü kaldırılmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

LEMTRADA'nın farmakokinetiği, arka arkaya 5 gün ve ilk tedaviden 12 ay sonra arka arkaya 3 gün 12 mg/gün ya da 24 mg/gün dozunda intravenöz infüzyon uygulanan 216 RRMS

hastasında incelenmiştir. Serum konsantrasyonları tedavi kürlerinde her bir ardışık dozla artmış, gözlenen en yüksek konsantrasyonlar tedavi kürünün son infüzyonundan sonra gerçekleşmiştir. 12 mg/gün doz uygulamasında, ilk tedavi kürünün 5. gününde ortalama C_{max} değeri 3014 ng/mL'ye, ikinci tedavi kürünün 3. gününde 2.276 ng/mL'ye ulaşmıştır.

Dağılım:

LEMTRADA, merkezi dağılım hacmi 14.1 L ile büyük ölçüde kan ve interstisyel boşlukla sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

Alemtuzumab proteininin beklenen metabolik yolağı, yaygın proteolitik enzimler tarafından küçük peptitler ve bireysel aminoasitlere bozunmasıdır. Klasik biyotransformasyon çalışması yapılmamıştır.

Eliminasyon:

Alfa yarı ömrü yaklaşık 4-5 gündür ve her tedavi kürü yaklaşık 30 gün içerisinde düşük veya saptanamayan serum konsantrasyonlarına yol açan kürler arasında karşılaştırılabilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Irk, Cinsiyet, Geriyatrik hastalar

Mevcut verilere göre ırk ve cinsiyetin LEMTRADA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisiyle ilgili bir sonuca varılamamaktadır. LEMTRADA'nın farmakokinetikleri 55 yaşındaki ya da daha yaşlı hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez ve mutajenez

Alemtuzumabın karsinogenik ya da mutajenik potansiyelinin incelendiği bir araştırma yapılmamıştır.

Fertilite ve üreme

Arka arkaya 5 gün 10 mg/kg/güne kadar dozlarda intravenöz alemtuzumab tedavisi (EAA önerilen günlük dozda insanlar için maruziyetin 7,1 katı), erkek huCD52 transjenik farelerinin fertilitesi ve üreme performansını etkilememiştir. Normal sperm sayısı, kontrol hayvanlarına göre belirgin ölçüde azalmış (<%10), anormal sperm yüzdesi (başı kopmuş ya da başsız) belirgin ölçüde artmıştır (%3'e kadar). Ancak, bu değişimler fertiliteyi etkilememiştir ve bu yüzden de advers olmadıkları sonucuna varılmıştır.

Sokak türü erkek farelerle aynı yere konmadan önce arka arkaya 5 gün 10 mg/kg/güne kadar dozlarda intravenöz alemtuzumab tedavisi (EAA (Eğri Altındaki Alan) önerilen günlük dozda insanlar için maruziyetin 4,7 katı) verilen dişi farelerde, fare başına ortalama corpora lutea ve implantasyon bölgesi sayısı, çözücü verilen hayvanlarla karşılaştırıldığında belirgin ölçüde azalmıştır. Gebelik dönemindeki ağırlık artışının, 10 mg/gün verilen gebe farelerde çözücü verilen kontrol hayvanlarına göre düşük olduğu gözlenmiştir.

Gebelik sırasında arka arkaya 5 gün 10 mg/kg/güne kadar intravenöz dozlar (EAA önerilen 12 mg/gün dozundaki insan maruziyetinin 2,4 katı) verilen gebe farelerde yapılan üreme toksisitesi araştırmasında, tüm embriyoları ölen ya da rezorbe edilen gebe fare sayısı belirgin biçimde artmış, canlı fetüsleri olan gebe fare sayısında da düşüş olmuştur. 10 mg/kg/güne kadar dozlarda, dış malformasyon, yumuşak doku ya da iskelet malformasyonu ya da varyasyonu gözlenmemiştir.

Farelerde gebelik sırasında ve doğumdan sonra alemtuzumabın plasentadan transfer edildiği ve potansiyel farmakolojik etkinliği olduğu gözlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda, arka arkaya 5 gün 3 mg/kg/gün dozlarına (EAA önerilen 12 mg/gün dozundaki insan maruziyetinin 0,6 katı) maruz kalan yavruların lenfosit sayılarında değişiklikler görülmüştür. Süt verme döneminde alemtuzumaba maruz kalan yavruların kognitif, fiziksel ve cinsel gelişimleri, 10 mg/kg/güne kadar alemtuzumabdan etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum fosfat dihidrat
Disodyum edetat dihidrat
Potasyum klorür
Potasyum dihidrojen fosfat
Polisorbat 80
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırması yapılmadığı için, bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Konsantre:

36 ay

Seyreltilmiş çözelti

2°C-8°C'de 8 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürünün hemen kullanılması önerilmektedir. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önceki saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 8 saatten uzun süre olmamak koşuluyla, 2°C-8°C'de, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Konsantre

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış ambalajında saklayınız.

Beşeri tıbbi ürünün seyreltikten sonraki saklama koşulları için, bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Bütıl kauçuk tıpalı, plastik geçme kapaklı alüminyum contalı, şeffaf, 2 mL’lik cam flakon.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakonluk ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Uygulamadan önce flakonun içeriği partiküler madde ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir. Eğer partiküler madde varsa ya da konsantrenin rengi değişmişse kullanmayınız. Flakonu kullanmadan önce çalkalamayınız.

İntravenöz uygulama için, aseptik teknikle flakondan 1,2 mL LEMTRADA’yı enjektöre çekiniz. 100 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyonluk çözelti ya da glikoz (%5) infüzyonluk çözelti içine enjekte ediniz. Bu tıbbi ürün diğer çözücülerle seyreltilmemelidir. Çözeltiyi karıştırmak için torba nazikçe çevrilmelidir.

LEMTRADA antimikrobiyal koruyucu içermediği için, hazırlanan çözeltinin steril olmasına özellikle dikkat edilmelidir. Seyreltilen ürünün derhal uygulanması önerilmektedir.

Her bir flakon tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Amsterdam/Hollanda lisansı ile
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/416

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ