

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEMTRADA 12 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 12 mg di alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una sospensione di cellule di mammifero (ovaio di criceto cinese) in terreno di coltura.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per infusione, cioè è essenzialmente “senza potassio”.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per infusione, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Concentrato limpido, da incolore a leggermente giallo con pH 7,0-7,4

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LEMTRADA è indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa in rapida evoluzione, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una RM precedente recente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con LEMTRADA deve essere iniziato e supervisionato esclusivamente da un neurologo con esperienza nel trattamento di pazienti con sclerosi multipla (SM) in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapia intensiva. Devono essere disponibili specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione tempestive delle reazioni avverse, in particolare ischemia miocardica e infarto miocardico, reazioni avverse cerebrovascolari, patologie autoimmuni e infezioni.

Devono essere disponibili risorse per la gestione della sindrome da rilascio di citochine, dell'ipersensibilità e/o delle reazioni anafilattiche.

Ai pazienti trattati con LEMTRADA devono essere consegnate la scheda di allerta per il paziente e la guida per il paziente nonché devono essere loro fornite informazioni sui rischi di LEMTRADA (vedere anche il foglio illustrativo).

Posologia

La dose raccomandata di alemtuzumab è 12 mg/die, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli iniziali di trattamento, con fino a 2 cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità.

Trattamento iniziale di 2 cicli:

- Primo ciclo di trattamento: 12 mg/die in 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg)
- Secondo ciclo di trattamento: 12 mg/die in 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrati 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento.

Si possono prendere in considerazione fino a due cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità (vedere paragrafo 5.1):

- Terzo o quarto ciclo: 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrati almeno 12 mesi dopo il precedente ciclo (vedere paragrafi 4.1, 5.1).

Le dosi dimenticate non devono essere somministrate lo stesso giorno della dose programmata.

Follow-up dei pazienti

La terapia raccomandata è un trattamento iniziale di 2 cicli con fino a 2 cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità (vedere posologia) con un follow-up di sicurezza dei pazienti dall'inizio del primo ciclo di trattamento e per almeno 48 mesi dall'ultima infusione del secondo ciclo di trattamento. Se viene somministrato un terzo o quarto ciclo aggiuntivo, continuare il follow-up di sicurezza per almeno 48 mesi dall'ultima infusione (vedere il paragrafo 4.4).

Pretrattamento

Si consiglia di pretrattare i pazienti con corticosteroidi immediatamente prima della somministrazione di LEMTRADA in ciascuno dei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici i pazienti erano pretrattati con 1.000 mg di metilprednisolone per i primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA.

Si può anche considerare il pretrattamento con antistaminici e/o antipiretici prima della somministrazione di LEMTRADA.

La profilassi orale per le infezioni erpetiche deve essere somministrata a tutti i pazienti a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e per almeno 1 mese dopo il trattamento con LEMTRADA (vedere anche la sezione "Infezioni" al paragrafo 4.4). Negli studi clinici, ai pazienti erano stati somministrati 200 mg di aciclovir per due volte al giorno o un trattamento equivalente.

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici non includevano pazienti di età superiore a 61 anni. Non è stato determinato se questi rispondono in modo differente rispetto ai pazienti più giovani.

Compromissione epatica o renale

LEMTRADA non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica o renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di LEMTRADA nei bambini con SM di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di alemtuzumab nei bambini di età compresa dalla nascita a 10 anni per il trattamento della SM. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

LEMTRADA deve essere diluito prima dell'infusione. La soluzione diluita deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata di circa 4 ore.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Pazienti con infezione acuta severa fino a completa risoluzione.

Pazienti con ipertensione non controllata.

Pazienti con anamnesi di dissezione arteriosa delle arterie cervico-cefaliche.

Pazienti con anamnesi di ictus.

Pazienti con anamnesi di angina pectoris o infarto miocardico.

Pazienti con coagulopatia nota soggetti a terapia antiplastrinica o anticoagulante.

Pazienti con altre patologie autoimmuni concomitanti (oltre alla SM).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

LEMTRADA non è raccomandato nei pazienti con malattia inattiva o in quelli stabili con la terapia corrente. Ai pazienti trattati con LEMTRADA deve essere fornito il Foglio Illustrativo, la Scheda di Allerta per il Paziente e la Guida per il Paziente. Prima del trattamento i pazienti devono essere informati riguardo ai rischi e ai benefici, nonché della necessità di intraprendere un follow-up dall'inizio del trattamento per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione del secondo ciclo di LEMTRADA. Se viene somministrato un ciclo aggiuntivo, continuare il follow-up di sicurezza per almeno 48 mesi dall'ultima infusione.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Autoimmunità

Il trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi e può aumentare il rischio di patologie autoimmuni mediate che possono essere gravi e potenzialmente letali. Le patologie autoimmuni riportate includono disturbi della tiroide, porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), nefropatie (ad es., malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare), epatite autoimmune (AIH), emofilia acquisita di tipo A, porpora trombotica trombocitopenica, sarcoidosi ed encefalite autoimmune. Nella fase post-marketing, sono stati osservati pazienti che hanno sviluppato più patologie autoimmuni dopo il trattamento con LEMTRADA. I pazienti che sviluppano autoimmunità devono essere valutati per altre patologie autoimmuni mediate (vedere paragrafo 4.3). I pazienti e i medici devono essere informati della potenziale insorgenza tardiva di patologie autoimmuni dopo il periodo di monitoraggio di 48 mesi.

Emofilia acquisita di tipo A

Sono stati riportati casi di emofilia acquisita di tipo A (anticorpi anti-fattore VIII) sia nella sperimentazione clinica che nella fase post-marketing. I pazienti tipicamente presentano ematomi sottocutanei spontanei e lividi estesi, sebbene possano verificarsi anche ematuria, epistassi, sanguinamento gastrointestinale o di altro tipo. È necessario effettuare un esame della coagulopatia, compreso l'aPTT, in tutti i pazienti che presentano tali sintomi. In caso di paziente con aPTT prolungato, rivolgersi a un ematologo. Spiegare ai pazienti i segni e i sintomi dell'emofilia acquisita di tipo A e la necessità di richiedere assistenza medica immediata, nel caso notassero uno di questi sintomi.

Porpora trombotica trombocitopenica (TTP)

Lo sviluppo di TTP è stato segnalato in pazienti trattati con LEMTRADA durante l'uso post-marketing, incluso un caso fatale. La TTP è una condizione grave che richiede una valutazione urgente e un trattamento tempestivo e può svilupparsi diversi mesi dopo l'ultima infusione di LEMTRADA. La TTP è caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, sintomi neurologici, febbre e insufficienza renale.

Encefalite autoimmune

Sono stati segnalati casi di encefalite autoimmune in pazienti trattati con LEMTRADA. L'encefalite autoimmune è caratterizzata da esordio subacuto (con rapida progressione nell'arco di mesi) di compromissione della memoria, stato mentale alterato o sintomi psichiatrici, generalmente in combinazione con reperti neurologici focali di nuova insorgenza e convulsioni. I pazienti con sospetta encefalite autoimmune devono essere sottoposti a neuroimaging (MRI), EEG, puntura lombare e test sierologici per biomarcatori appropriati (ad es. autoanticorpi neurali) per confermare la diagnosi ed escludere eziologie alternative.

Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP)

Eventi gravi di ITP sono stati osservati in 12 (1%) pazienti trattati negli studi clinici controllati nella SM (corrispondente ad un tasso annualizzato di 4,7 eventi/1.000 anni-paziente). Sono stati osservati 12 eventi seri aggiuntivi di ITP con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) (tasso annualizzato cumulativo di 2,8 eventi/1.000 anni-paziente). Un paziente ha sviluppato ITP senza che venisse diagnosticata prima dell'implementazione del monitoraggio ematico su base mensile ed è deceduto per emorragia intracerebrale. Nel 79,5% dei casi, l'insorgenza di ITP si è generalmente verificata entro 4 anni dopo la prima esposizione. Tuttavia, in alcuni casi ITP si è sviluppata anni dopo. I sintomi di ITP potevano includere (ma non erano limitati a) facili contusioni, petecchie, sanguinamenti mucocutanei spontanei (ad es. epistassi, emottisi), ciclo mestruale irregolare o più abbondante del normale. L'emottisi può essere altresì indicativa di malattia anti-GBM (vedere di seguito) e deve essere formulata un'appropriata diagnosi differenziale. Ricordare ai pazienti di prestare continuamente attenzione ai sintomi che possono manifestare e di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di dubbi.

L'emocromo completo con conta differenziale deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento e a intervalli mensili per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione. Dopo questo periodo di tempo, l'esame deve essere eseguito in base ai risultati clinici suggestivi di ITP. Se si sospetta ITP, deve essere fatto immediatamente un esame emocromocitometrico.

Se si conferma l'insorgenza di ITP, si deve adottare tempestivamente un opportuno intervento medico che comprenda il consulto immediato di uno specialista. I dati provenienti dagli studi clinici sulla SM hanno mostrato che l'aderenza al monitoraggio ematico e l'educazione sul riconoscimento di segni e sintomi relativi all'ITP hanno portato a individuazione precoce e trattamento della stessa, con la maggior parte dei casi che hanno risposto alla terapia di prima linea.

Nefropatie

Casi di nefropatie, compresa la malattia anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM), sono stati osservati in 6 (0,4%) pazienti negli studi clinici sulla SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) e si sono verificati generalmente entro 39 mesi dopo l'ultima somministrazione di LEMTRADA. Negli studi clinici si sono avuti 2 casi di malattia anti-GBM. Entrambi i casi erano gravi, sono stati individuati precocemente attraverso un monitoraggio clinico e esami di laboratorio e hanno avuto un esito positivo dopo il trattamento.

Le manifestazioni cliniche di nefropatia possono includere un aumento di creatinina sierica, ematuria e/o proteinuria. Anche se non osservata negli studi clinici, l'emorragia alveolare che si manifesta come emottisi, può verificarsi con la malattia anti-GBM. L'emottisi può essere altresì indicativa di ITP o di emofilia acquisita di tipo A (vedere sopra) e deve essere formulata un'appropriata diagnosi differenziale. Si deve ricordare ai pazienti di prestare continuamente attenzione ai sintomi che possono manifestare e di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di dubbi. La malattia anti-GBM può causare insufficienza renale che necessita di dialisi e/o trapianto se non trattata rapidamente e può essere potenzialmente letale se non trattata.

I livelli di creatinina sierica devono essere ottenuti prima di iniziare il trattamento e a intervalli mensili per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione. L'esame delle urine al microscopio deve essere ottenuto prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione. Il rilevamento di alterazioni clinicamente significative della creatinina sierica dal basale, un'ematuria inspiegabile e/o una proteinuria deve indurre ad un'ulteriore valutazione per le nefropatie che comprenda il consulto immediato di uno specialista. Individuazione precoce e trattamento delle nefropatie possono diminuire il rischio di esiti non soddisfacenti. Dopo questo periodo di tempo, gli esami devono essere eseguiti in funzione di risultati clinici indicativi di nefropatie.

Patologie della tiroide

Patologie endocrine della tiroide incluse patologie autoimmuni della tiroide sono state osservate nel 36,8% dei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA negli studi clinici sulla SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) dalla prima esposizione a LEMTRADA. L'incidenza di eventi tiroidei era più elevata nei pazienti con anamnesi medica di patologie della tiroide, sia nel gruppo di trattamento con LEMTRADA che nel gruppo di trattamento con interferone beta 1a (INFB-1a). Le patologie autoimmuni della tiroide osservate includevano ipertiroidismo o ipotiroidismo. La maggior parte degli eventi è stata classificata di grado lieve-moderato. Eventi endocrini gravi si sono verificati nel 4,4% dei pazienti, con morbo di Basedow (anche noto come malattia di Graves), ipertiroidismo, ipotiroidismo, tiroidite autoimmune, e gozzo verificatisi in più di 1 paziente. La maggior parte degli eventi legati alla tiroide sono stati trattati con terapia convenzionale, anche se in alcuni pazienti si è reso necessario un intervento chirurgico. Nella fase post-marketing, diversi pazienti che hanno sviluppato epatite autoimmune (AIH) comprovata da biopsia avevano sviluppato in precedenza disturbi autoimmuni della tiroide.

I test di funzionalità tiroidea, come il livello di ormone tireostimolante, devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento e successivamente ogni 3 mesi nei 48 mesi dall'ultima infusione. Dopo questo periodo di tempo i test devono essere eseguiti in funzione dei risultati clinici indicativi di disfunzione tiroidea o in caso di gravidanza.

Le patologie della tiroide comportano rischi particolari nelle donne gravide (vedere paragrafo 4.6)

Negli studi clinici, il 74% dei pazienti con stato anticorpale anti-perossidasi tiroidea (anti-TPO) positivo al basale hanno sviluppato un evento avverso correlato alla tiroide rispetto al 38% dei pazienti con stato anticorpale negativo al basale. La grande maggioranza (circa l'80%) dei pazienti che hanno presentato un evento tiroideo dopo il trattamento era negativa agli anticorpi anti-TPO al basale. Pertanto, indipendentemente dallo stato anticorpale anti-TPO pretrattamento, i pazienti possono sviluppare un EA tiroideo e devono essere sottoposti periodicamente a tutti i test descritti sopra.

Citopenie

Citopenie autoimmuni sospette, quali neutropenia, anemia emolitica e pancitopenia, sono state raramente segnalate negli studi clinici sulla SM. I risultati dell'esame emocromocitometrico (vedere paragrafo sulla ITP) devono essere usati per monitorare le citopenie, inclusa la neutropenia. Se la citopenia è confermata, si deve adottare immediatamente un opportuno intervento medico che comprenda il consulto di uno specialista.

Epatite autoimmune e danno epatico

Nei pazienti trattati con LEMTRADA sono stati segnalati casi di epatite autoimmune (compresi casi letali e casi che hanno richiesto il trapianto di fegato) e di lesioni epatiche correlate a infezioni (vedere paragrafo 4.3). I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti prima del trattamento iniziale e a intervalli mensili per almeno 48 mesi dopo l'ultima infusione. I pazienti devono essere informati del rischio di epatite autoimmune, lesione epatica e dei sintomi correlati.

Linfocitocitosi emofagocitica (HLH)

Durante l'uso post-marketing, sono stati segnalati casi di HLH in pazienti trattati con LEMTRADA (inclusi casi letali). L'HLH è una sindrome potenzialmente letale legata all'attivazione patologica del sistema immunitario e caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica estrema. L'HLH è caratterizzata da febbre, epatomegalia e citopenie. È associata ad alti tassi di mortalità se non viene riconosciuta e trattata precocemente. Secondo le segnalazioni, i sintomi possono verificarsi in un lasso di tempo compreso tra pochi mesi e quattro anni dopo l'inizio del trattamento. I pazienti devono essere informati sui sintomi dell'HLH e sul tempo di insorgenza. I pazienti che sviluppano manifestazioni precoci di attivazione patologica del sistema immunitario devono essere valutati immediatamente, e deve essere presa in considerazione la diagnosi di HLH.

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Negli studi clinici, le reazioni associate all'infusione (IAR) sono state definite come qualsiasi evento avverso verificatosi durante o entro 24 ore dall'infusione di LEMTRADA. La maggior parte di queste possono essere dovute al rilascio di citochine durante l'infusione. La maggior parte dei pazienti trattati con LEMTRADA negli studi clinici sulla SM hanno avuto IAR di grado lieve-moderato durante e/o fino a 24 ore dopo la somministrazione di 12 mg di LEMTRADA. L'incidenza di IAR era maggiore nel primo ciclo rispetto ai cicli successivi. In tutti i follow-up disponibili, inclusi pazienti che hanno ricevuto cicli aggiuntivi di trattamento, gli IAR più comuni includevano cefalea, eruzione cutanea, ipertensione, nausea, orticaria, prurito, insonnia, brividi, rossore, affaticamento, dispnea, disgeusia, fastidio al torace, eruzione cutanea generalizzata, tachicardia, bradicardia, dispepsia, capogiro e dolore. Nel 3% dei pazienti si sono verificate reazioni gravi e includevano casi di cefalea, ipertensione, orticaria, tachicardia, fibrillazione atriale, nausea, fastidio al torace e ipotensione. Le manifestazioni cliniche di anafilassi possono sembrare simili alle manifestazioni cliniche di reazioni correlate all'infusione, ma tendono a essere più gravi o potenzialmente letali. Le reazioni attribuite all'anafilassi sono state riferite raramente contrariamente alle reazioni associate all'infusione.

Si raccomanda che i pazienti vengano premedicati per mitigare gli effetti delle reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.2).

La maggior parte dei pazienti negli studi clinici controllati ha ricevuto antistaminici e/o antipiretici prima di almeno un'infusione di LEMTRADA.

Si raccomanda l'osservazione delle reazioni all'infusione durante l'infusione di LEMTRADA e per almeno 2 ore dopo di essa. Se opportuno, deve essere presa in considerazione una estensione del tempo di osservazione (ospedalizzazione). Se si verificano gravi reazioni in seguito all'infusione endovenosa, questa deve essere interrotta immediatamente. Devono essere disponibili risorse per la gestione dell'anafilassi o di reazioni gravi (vedere di seguito).

Malattia di Still dell'adulto (AOSD)

Durante l'uso post-marketing, in pazienti trattati con LEMTRADA è stata segnalata la malattia di Still dell'adulto (AOSD). L'AOSD è una rara condizione infiammatoria che richiede una valutazione e un trattamento urgenti. I pazienti con AOSD possono presentare una combinazione dei seguenti segni e sintomi: febbre, artrite, eruzione cutanea e leucocitosi in assenza di infezioni, tumori maligni e altre condizioni reumatiche. Considerare la sospensione o l'interruzione del trattamento con LEMTRADA se non è possibile stabilire un'etiologia alternativa per i segni o sintomi.

Altre reazioni gravi associate temporalmente all'infusione di LEMTRADA

Durante l'uso post-marketing sono state segnalate reazioni avverse rare, gravi, talvolta letali e imprevedibili, con interessamento di vari organi e sistemi. Nella maggior parte dei casi il tempo di insorgenza era entro 1-3 giorni dopo l'infusione di LEMTRADA. Si sono verificate reazioni dopo una qualsiasi delle dosi e anche dopo il secondo ciclo. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e del tempo di insorgenza delle reazioni avverse. I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente a un medico nel caso si verificasse uno di questi sintomi, ed essere informati della potenziale insorgenza tardiva degli stessi.

Ictus emorragico

Molti dei pazienti segnalati erano di età inferiore a 50 anni e non presentavano anamnesi di ipertensione, disturbi emorragici o di uso concomitante di anticoagulanti o inibitori piastrinici. In alcuni pazienti è stata osservato un aumento della pressione arteriosa rispetto al basale prima dell'emorragia.

Ischemia miocardica e infarto miocardico

Molti dei pazienti segnalati erano di età inferiore a 40 anni e non presentavano fattori di rischio per la cardiopatia ischemica. È stato rilevato che in alcuni dei pazienti la pressione arteriosa e/o la frequenza cardiaca risultavano temporaneamente anormali durante l'infusione.

Dissezione delle arterie cervico-cefaliche

Sono stati segnalati casi di dissezioni arteriose cervico-cefaliche, compresi casi di dissezioni multiple nei primi giorni dopo l'infusione di LEMTRADA o successivamente entro il primo mese dopo l'infusione.

Emorragia alveolare polmonare

I casi segnalati di eventi temporalmente associati non erano correlati alla malattia anti-GBM (sindrome di Goodpasteurs).

Trombocitopenia

La trombocitopenia segnalata si è verificata nei primi giorni dopo l'infusione (a differenza dell'ITP). Spesso era autolimitante e relativamente lieve, sebbene la gravità e l'esito in molti casi non fossero noti.

Pericardite

Sono stati segnalati rari casi di pericardite, di versamento pericardico e altri eventi pericardici, sia come reazione acuta all'infusione che con insorgenza successiva.

Polmonite

È stata riportata polmonite in pazienti che hanno ricevuto infusioni di LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata entro il primo mese successivo al trattamento con LEMTRADA. ~~Si~~ Si devono avvisare i pazienti di segnalare i sintomi di polmonite, ~~che possono includere~~ quali respiro affannoso, tosse, respiro sibilante, dolore al petto o oppressione toracica ed emottisi.

Istruzioni da seguire durante l'infusione per ridurre le reazioni gravi temporalmente associate all'infusione di LEMTRADA

- Valutazioni pre-infusione:
 - Ottenere ECG e valutazione dei segni vitali al basale, comprese frequenza cardiaca e pressione arteriosa.
 - Eseguire analisi di laboratorio (emocromo completo con conta differenziale, transaminasi sieriche, creatinina sierica, test della funzione tiroidea e analisi delle urine con microscopia).
- Durante l'infusione:
 - Eseguire il monitoraggio continuo/frequente (almeno ogni ora) della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e dello stato clinico complessivo dei pazienti
 - Interrompere l'infusione:
 - In caso di reazione avversa grave
 - Se il paziente manifesta sintomi clinici che suggeriscono lo sviluppo di una reazione avversa grave associata all'infusione (ischemia miocardica, ictus emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare)

- Post-infusione:
 - L'osservazione per le reazioni all'infusione è raccomandata per un minimo di 2 ore dopo l'infusione di LEMTRADA. I pazienti che presentano sintomi clinici suggestivi dello sviluppo di una reazione avversa grave temporalmente associata all'infusione (ischemia miocardica, ictus emorragico, dissezione arteriosa cervico-cefalica o emorragia alveolare polmonare) devono essere sottoposti a un attento monitoraggio fino alla completa risoluzione dei sintomi. Se necessario, il tempo di osservazione deve essere esteso (ospedalizzazione). I pazienti devono essere istruiti sulla potenziale insorgenza tardiva di reazioni associate all'infusione e sulla necessità di segnalare i sintomi e di richiedere cure mediche adeguate.
 - La conta delle piastrine deve essere effettuata immediatamente dopo l'infusione nei Giorni 3 e 5 del primo ciclo di infusione e immediatamente dopo l'infusione il Giorno 3 di qualsiasi ciclo successivo. Una trombocitopenia clinicamente significativa deve essere seguita fino alla risoluzione. È necessario prendere in considerazione la consulenza di un ematologo.

Infezioni

Negli studi clinici controllati sulla SM di durata fino a 2 anni si sono verificate infezioni, prevalentemente di grado lieve-moderato, nel 71% dei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA rispetto al 53% dei pazienti trattati con interferone beta-1a per via sottocutanea [IFNB-1] (44 µg 3 volte alla settimana). Le infezioni che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con LEMTRADA rispetto ai pazienti con IFNB-1a includevano nasofaringite, infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, herpes orale, influenza e bronchite. Negli studi clinici controllati sulla SM, nel 2,7% dei pazienti trattati con LEMTRADA si sono verificate infezioni gravi rispetto all'1% dei pazienti trattati con IFN-1a. Le infezioni gravi nel gruppo con LEMTRADA includevano: appendicite, gastroenterite, polmonite, herpes zoster e infezione dentaria. Le infezioni avevano generalmente un decorso tipico e si risolvevano dopo il trattamento convenzionale.

Il tasso cumulativo annualizzato di infezioni era 0,99 in un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni) dalla prima esposizione a LEMTRADA, rispetto a 1,27 negli studi clinici controllati.

Gravi infezioni da virus della varicella zoster, comprese la varicella primaria e la riattivazione della varicella zoster, si sono verificate più spesso nei pazienti trattati con 12 mg (0,4%) di LEMTRADA negli studi clinici rispetto a quelle con IFNB-1a (0%). L'infezione cervicale da papilloma virus umano (HPV), compresa la displasia della cervice e condilomi anogenitali, è stata anche segnalata nei pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA (2%). Si raccomanda che lo screening per il test HPV venga eseguito annualmente per le pazienti di sesso femminile.

Sono state segnalate infezioni da citomegalovirus (CMV), inclusi casi di riattivazione del CMV in pazienti trattati con LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata nei due mesi successivi all'inizio del trattamento con alemtuzumab. Prima dell'inizio della terapia, potrebbe essere considerato lo stato del sistema immunitario (sierologia) secondo le linee guida locali.

In pazienti trattati con LEMTRADA è stata segnalata infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), compresa riattivazione, e casi severi e a volte fatali di epatite da EBV.

La tubercolosi è stata segnalata per i pazienti trattati con LEMTRADA e IFNB-1a in studi clinici controllati. La tubercolosi attiva e latente, inclusi pochi casi di tubercolosi disseminata, è stata segnalata nello 0,3% dei pazienti trattati con LEMTRADA, molto spesso in regioni endemiche. Prima dell'inizio della terapia, tutti i pazienti devono essere valutati per individuare un'eventuale infezione tubercolotica attiva o inattiva ("latente") conformemente alle linee guida locali.

La listeriosi/Listeria meningitis è stata segnalata in pazienti trattati con Lemtrada, generalmente entro un mese dall'infusione di Lemtrada. Per ridurre il rischio di infezione, i pazienti che ricevono Lemtrada devono evitare il consumo di carne cruda o poco cotta, formaggi molli e latticini non pastorizzati per almeno due settimane prima, durante e almeno un mese dopo l'infusione di Lemtrada.

Le infezioni micotiche superficiali, specialmente la candidosi della bocca e della vagina, si sono verificate più comunemente nei pazienti trattati con LEMTRADA (12%) rispetto ai pazienti trattati con IFNB-1a (3%) in studi clinici controllati sulla SM.

Si deve posticipare l'inizio del trattamento con LEMTRADA in pazienti con infezione attiva grave fino a risoluzione. Si deve consigliare ai pazienti che ricevono LEMTRADA di segnalare ad un medico sintomi di infezioni.

La profilassi con un agente orale anti-herpes deve iniziare dal primo giorno di trattamento con LEMTRADA, continuando per almeno 1 mese dopo ogni ciclo di trattamento. Negli studi clinici ai pazienti è stato somministrato 200 mg di aciclovir per due volte al giorno o un trattamento equivalente.

LEMTRADA non è stato somministrato per il trattamento della SM in concomitanza con o dopo terapie antineoplastiche o immunosoppressive. Come con altre terapie immunomodulanti, quando si prende in considerazione la somministrazione di LEMTRADA è necessario tenere conto dei potenziali effetti combinati sul sistema immunitario del paziente. L'impiego concomitante di LEMTRADA con una di queste terapie può aumentare il rischio di immunosoppressione.

Non ci sono dati disponibili sull'associazione di LEMTRADA e la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) o del virus dell'epatite C (HCV), poiché i pazienti con evidenza di infezioni attive o croniche sono stati esclusi dagli studi clinici. È necessario prendere in considerazione lo screening dei pazienti ad alto rischio di infezione da HBV e/o da HCV prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA; è inoltre necessario prestare attenzione nel somministrare LEMTRADA ai pazienti identificati come portatori di HBV e/o di HCV, poiché questi possono essere a rischio di danno irreversibile al fegato correlato a una potenziale riattivazione del virus come conseguenza del loro stato preesistente.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Casi rari di PML (inclusi casi con esito fatale) sono stati riportati in pazienti con SM dopo il trattamento con alemtuzumab. I pazienti trattati con alemtuzumab devono essere monitorati per eventuali segni che possano essere ascrivibili ad una PML. Fattori di rischio di particolare importanza comprendono un precedente trattamento immunosoppressivo, in particolare altri trattamenti per la SM di cui sia noto il rischio di causare PML.

Le evidenze della risonanza magnetica possono essere presenti prima di segni o sintomi clinici. Prima di iniziare il trattamento con alemtuzumab, sia che si tratti del primo ciclo di somministrazione che di uno successivo, è necessario eseguire e valutare la risonanza magnetica per segni che siano coerenti con la PML. Un'ulteriore valutazione, incluso il test del liquido cerebrospinale (CSF) per il DNA virale JC e la ripetizione delle valutazioni neurologiche dovrebbero essere eseguite come appropriato. Il medico deve essere particolarmente attento ai sintomi indicativi di PML che il paziente potrebbe non notare (ad es. sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici). I pazienti devono anche essere avvertiti di informare i loro parenti o operatori sanitari relativamente al trattamento cui sono stati sottoposti, poiché possono osservare sintomi di cui il paziente non è a conoscenza. La PML deve essere considerata come una diagnosi differenziale in qualsiasi paziente con SM che assume alemtuzumab presentando sintomi neurologici e/o nuove lesioni cerebrali alla risonanza magnetica.

Se è stata fatta una diagnosi di PML, il trattamento con alemtuzumab non deve essere iniziato o ripetuto.

Colecistite acuta alitiasica

LEMTRADA può aumentare il rischio di colecistite acuta alitiasica. Negli studi clinici controllati, lo 0,2% dei pazienti con SM trattati con LEMTRADA ha sviluppato colecistite acuta alitiasica, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con IFNB-1a. Durante l'uso dopo la commercializzazione, sono stati riportati altri casi di colecistite acuta alitiasica in pazienti trattati con LEMTRADA. Il tempo all'insorgenza dei sintomi variava da meno di 24 ore a più di 2 mesi dopo l'infusione di LEMTRADA. La maggior parte dei pazienti era trattata

in modo conservativo con antibiotici e si ristabiliva senza un intervento chirurgico, mentre altri sono stati sottoposti a colecistectomia. I sintomi della colecistite acuta alitiasica includono dolore/indolenzimento addominale, febbre, nausea, e vomito. La colecistite acuta alitiasica è una condizione che può essere associata ad alti tassi di morbilità e mortalità, se non diagnosticata tempestivamente e trattata. Se si sospetta colecistite acuta alitiasica, valutare e trattare tempestivamente.

Tumori maligni

Come con altre terapie immunomodulanti, è necessario prestare cautela quando si inizia la terapia con LEMTRADA in pazienti con tumori maligni preesistenti e/o in corso. Attualmente non è noto se l'uso di LEMTRADA comporti un maggior rischio di sviluppare tumori maligni della tiroide, perché l'autoimmunità tiroidea stessa può essere un fattore di rischio per tumori maligni della tiroide.

Contracezione

Il trasferimento placentare e la potenziale attività farmacologica di LEMTRADA sono stati osservate nei topi durante la gestazione e dopo il parto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 4 mesi dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA (vedere paragrafo 4.6).

Vaccini

Si raccomanda che i pazienti abbiano completato le immunizzazioni locali richieste almeno 6 settimane prima del trattamento con LEMTRADA. Non è stata studiata la capacità di generare una risposta immunitaria al vaccino dopo il trattamento con LEMTRADA.

La sicurezza della vaccinazione con vaccini virali vivi dopo un ciclo di trattamento con LEMTRADA non è stata formalmente studiata negli studi clinici controllati sulla SM e non deve essere somministrata nei pazienti con SM che hanno recentemente ricevuto un ciclo di LEMTRADA.

Test dell'anticorpo del virus della varicella zoster/vaccinazione

Come per un qualsiasi medicinale immunomodulante, prima di iniziare un ciclo di trattamento con LEMTRADA, i pazienti senza precedenti di varicella o non vaccinati contro il virus della varicella zoster (VZV) devono essere testati per gli anticorpi contro VZV. La vaccinazione contro VZV dei pazienti con anticorpi negativi deve essere considerata prima dell'inizio del trattamento con LEMTRADA. Per consentire di ottenere il pieno effetto della vaccinazione contro VZV, occorre posticipare il trattamento con LEMTRADA di 6 settimane dopo la vaccinazione.

Analisi di laboratorio raccomandate per il monitoraggio dei pazienti

Gli esami clinici e le analisi di laboratorio devono essere condotti a intervalli periodici per almeno 48 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento con LEMTRADA, al fine di monitorare eventuali segni precoci di patologie autoimmuni:

- Emocromo completo con conta differenziale, transaminasi sieriche e le concentrazioni di creatinina sierica (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili)
- Esame delle urine con microscopia (prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli mensili)
- Un test di funzionalità tiroidea, come ad es. il livello di ormone tireostimolante (prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi)

Informazioni sull'impiego di alemtuzumab prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio di LEMTRADA al di fuori degli studi sponsorizzati da aziende

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate prima della registrazione di LEMTRADA durante l'uso di alemtuzumab per il trattamento di leucemia linfocitica cronica a cellule B (B-CLL), nonché per il trattamento di altri disturbi, generalmente a dosi maggiori e più frequenti (ad es. 30 mg) rispetto a quelle raccomandate nel trattamento della SM. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una

popolazione di dimensioni non certe, non è sempre possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire un nesso causale con l'esposizione a alemtuzumab.

Malattia autoimmune

Gli eventi autoimmunitari segnalati nei pazienti trattati con alemtuzumab includono neutropenia, anemia emolitica (compreso un caso fatale), emofilia acquisita, malattia anti-GBM e malattie della tiroide. Fenomeni autoimmunitari gravi e a volte fatali, che includono anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica, sindrome di Guillain-Barré e poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, sono stati segnalati nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab. Un test di Coombs positivo è stato segnalato in un paziente oncologico trattato con alemtuzumab. Un evento fatale di malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione è stato segnalato in un paziente oncologico trattato con alemtuzumab.

Reazioni associate all'infusione

Gravi IAR e a volte fatali che includono broncospasmo, ipossia, sincope, infiltrati polmonari, sindrome da sofferenza respiratoria acuta, arresto respiratorio, infarto miocardico, aritmie, insufficienza cardiaca acuta ed arresto cardiaco sono state osservate nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab a dosi maggiori e più frequenti rispetto a quelli usati nella SM. Sono state segnalate anche anafilassi severa e altre reazioni di ipersensibilità, compresi shock anafilattico e angioedema.

Infezioni ed infestazioni

Gravi infezioni virali, batteriche, protozoarie e micotiche e a volte fatali, comprese quelle dovute alla riattivazione delle infezioni latenti, sono state segnalate nei pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab a dosi maggiori e più frequenti rispetto a quelli con SM.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Reazioni di sanguinamento severo sono state segnalate nei pazienti non affetti da SM trattati con LEMTRADA

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia e frazione di eiezione ridotta sono state segnalate in pazienti non affetti da SM trattati con alemtuzumab, precedentemente trattati con agenti potenzialmente cardiotossici.

Disturbi linfoproliferativi associati al virus Epstein-Barr

Disturbi linfoproliferativi associati al virus Epstein-Barr sono stati osservati al di fuori degli studi sponsorizzati dall'azienda.

LEMTRADA contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per infusione, cioè è essenzialmente "senza potassio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per infusione, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuno studio formale di interazione farmacologica è stato condotto su LEMTRADA, utilizzato alla dose raccomandata nei pazienti con SM. In uno studio clinico controllato nei pazienti con SM, precedentemente trattati con l'interferone beta e glatiramer acetato, era stato richiesto di sospendere il trattamento 28 giorni prima di iniziare il trattamento con LEMTRADA.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le concentrazioni sieriche erano basse o non rilevabili entro circa 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare una contraccezione efficace quando ricevono un ciclo di trattamento con LEMTRADA e per 4 mesi dopo ogni ciclo di trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di alemtuzumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. LEMTRADA deve essere somministrato durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

È noto che le IgG attraversano la barriera placentare; anche alemtuzumab può attraversare la barriera placentare e pertanto rappresenta un potenziale rischio per il feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se alemtuzumab possa causare danni al feto quando somministrato a donne in gravidanza o se possa compromettere la capacità riproduttiva.

Le patologie della tiroide (vedere paragrafo 4.4 *Patologie della tiroide*) comportano rischi particolari nelle donne in gravidanza. Se l'ipotiroidismo non viene trattato durante la gravidanza, c'è il rischio di un aumento di aborto spontaneo e di effetti sul feto, quali ritardo mentale e nanismo. Nelle madri con malattia di Graves, gli anticorpi per il recettore dell'ormone tireostimolante possono essere trasferiti in un feto in sviluppo e può causare la malattia di Graves neonatale transitoria.

Allattamento

Alemtuzumab è stato rilevato nel latte materno e nella prole di topi femmina in fase di allattamento.

Non è noto se alemtuzumab sia escreto nel latte umano, non si può quindi escludere un rischio per il bambino/neonato allattato con latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere sospeso durante ogni ciclo di trattamento con LEMTRADA e per 4 mesi dopo l'ultima infusione di ogni ciclo di trattamento. Tuttavia, i benefici dell'immunità conferiti dal latte materno possono superare i rischi di esposizione potenziale a alemtuzumab per il bambino/neonato allattato con latte materno.

Fertilità

Non esistono dati adeguati sulla sicurezza dell'effetto di LEMTRADA sulla fertilità. In un sottostudio condotto in 13 pazienti di sesso maschile trattati con LEMTRADA (trattati con 12 mg o con 24 mg) non è risultata alcuna evidenza di aspermia, azoospermia, una conseguente diminuzione della conta spermatica, disturbi di motilità o un aumento delle anomalie morfologiche degli spermatozoi.

È noto che CD52 è presente nei tessuti degli apparati riproduttivi dell'uomo e dei roditori. I dati sugli animali hanno mostrato effetti sulla fertilità nei topi umanizzati (vedere paragrafo 5.3), tuttavia l'impatto potenziale sulla fertilità umana durante il periodo di esposizione non è noto sulla base dei dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

LEMTRADA altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La maggior parte dei pazienti manifesta IAR che si verificano durante o entro 24 ore dopo il trattamento con LEMTRADA. Alcune IAR (ad es. capogiro) possono avere un impatto temporaneo sulle capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari, pertanto occorre prestare cautela fino alla loro risoluzione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza negli studi clinici

Da un totale di 1.486 pazienti trattati con LEMTRADA (12 mg o 24 mg), che ha costituito la popolazione di sicurezza in un'analisi dei dati accorpata di studi clinici nella SM con un follow-up mediano di 6,1 anni (massimo 12 anni), sono stati stimati 8.635 anni-paziente di follow-up di sicurezza.

Le più importanti reazioni avverse sono autoimmunità (ITP, patologie della tiroide, nefropatie, citopenie), IAR e infezioni. Queste sono descritte nel paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse più comuni con LEMTRADA (nel $\geq 20\%$ dei pazienti) sono state eruzione cutanea, cefalea, piressia e infezioni delle vie aeree.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella riportata di seguito si basa sui dati di sicurezza di tutti i pazienti trattati con 12 mg di LEMTRADA durante tutto il follow-up disponibile negli studi clinici. Le reazioni avverse sono elencate nelle sezioni Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) e Preferred Term (PT, Termine preferito) secondo MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni raggruppamento, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con LEMTRADA 12 mg negli studi 1, 2, 3 e 4 e nella sorveglianza dopo l'inizio della commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, infezione da herpes ¹	Infezioni da herpes zoster ² , infezioni delle basse vie aeree, gastroenterite, candidosi orale, candidosi vulvovaginale, influenza, infezione auricolare, infezione polmonare, infezione vaginale, infezione dentaria	Onicomicosi, gengivite, infezione fungina cutanea, tonsillite, sinusite acuta, cellulite, tubercolosi, infezione da citomegalovirus		listeriosi/listeria meningitis, infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) (compresa riattivazione)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Papilloma cutaneo			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfocitopenia, leucopenia, inclusa neutropenia	Linfadenopatia, porpora trombocitopenica immune, trombocitopenia, anemia, ematocrito ridotto, leucocitosi	Pancitopenia, anemia emolitica, emofilia acquisita di tipo A	Linfoistocitosi emofagocitica (HLH), porpora trombocitopenica (TTP)	
Disturbi del sistema immunitario		Sindrome da rilascio di citochine*, ipersensibilità	Sarcoidosi		

		inclusa anafilassi*			
Patologie endocrine	Morbo di Basedow, ipertiroidismo, ipotiroidismo	Tiroidite autoimmune, inclusa tiroidite subacuta, gozzo, anticorpo anti-tiroide positivo			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito diminuito		
Disturbi psichiatrici		Insonnia*, ansia, depressione			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	Recidiva della SM, capogiro*, ipoestesia, parestesia, tremore, disgeusia*, emicrania*	Disturbi sensoriali, iperestesia, cefalea muscolotensiva, encefalite autoimmune		Ictus emorragico**, dissezione arteriosa cervico-cefalica**
Patologie dell'occhio		Congiuntivite, oftalmopatia endocrina, visione offuscata	Diplopia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini	Otalgia		
Patologie cardiache	Tachicardia*	Bradicardia*, palpitazioni*	Fibrillazione atriale*		Ischemia miocardica**, infarto miocardico**
Patologie vascolari	Rossore*	Ipotensione*, ipertensione*			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*, tosse, epistassi, singhiozzo, dolore orofaringeo, asma	Tensione della gola*, irritazione della gola, polmonite		Emorragia alveolare polmonare**
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Dolore addominale, vomito, diarrea, dispepsia*, stomatite	Stipsi, malattia da reflusso gastroesofageo, sanguinamento gengivale, bocca secca, disfagia, disturbi gastrointestinali, ematochezia		
Patologie epatobiliari		Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata	Colecistite inclusa colecistite alitiasica e colecistite acuta alitiasica		Epatite autoimmune, epatite (associata ad infezione da EBV)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria*, eruzione cutanea*, prurito*, eruzione cutanea generalizzata*	Eritema*, ecchimosi, alopecia, iperidrosi, acne, lesione cutanea, dermatite	Vescicola, sudorazione notturna, gonfiore del viso, eczema, vitiligine		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore agli arti, spasmi muscolari, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico	Rigidità muscoloscheletrica, fastidio agli arti		Malattia di Still dell'adulto (AOSD)
Patologie renali e urinarie		Proteinuria, ematuria	Nefrolitiasi, chetonuria, nefropatie inclusa malattia anti-MBG		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia, mestruazioni irregolari	Displasia della cervice, amenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia*, stanchezza*, brividi*	Fastidio al torace*, dolore*, edema periferico, astenia, malattia simil-influenzale, malessere, dolore in sede di infusione			
Esami diagnostici		Creatinina sierica aumentata	Peso diminuito, peso aumentato, conta dei globuli rossi diminuita, positività al test batterico, glicemia aumentata, aumento del volume cellulare medio		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Contusione, reazione correlata all'infusione			

1 Infezioni da herpes virus includono i PT: Herpes orale, Herpes simplex, Herpes genitale, Infezione da herpes virus, Herpes simplex genitale, Dermatite erpetica, Herpes simplex oftalmico, Sierologia positiva per herpes simplex.

2 Infezioni da herpes zoster includono i PT: Herpes zoster, Herpes zoster cutaneo disseminato, Herpes zoster oftalmico, Herpes oftalmico, Infezione neurologica da herpes zoster, Meningite da herpes zoster.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I termini evidenziati con l'asterisco (*) nella Tabella 1 includono le reazioni avverse segnalate come reazioni associate all'infusione.

I termini contrassegnati con due asterischi (**) nella Tabella 1 includono reazioni avverse osservate nel contesto di post-marketing che si sono verificate nella maggior parte dei casi entro 1-3 giorni dopo l'infusione di LEMTRADA, dopo una qualsiasi delle dosi durante il ciclo di trattamento.

Neutropenia

Sono stati segnalati casi di neutropenia severa (anche fatale) entro 2 mesi dall'infusione di LEMTRADA.

Profilo di sicurezza nel follow-up a lungo termine

I tipi di reazioni avverse incluso il grado di gravità e severità osservati nei gruppi trattati con LEMTRADA in tutti i follow-up disponibili inclusi pazienti che hanno ricevuto cicli aggiuntivi di trattamento sono stati simili a quelli negli studi con controllo attivo. L'incidenza di IAR era maggiore nel primo ciclo che nei cicli successivi.

Nei pazienti provenienti dagli studi clinici controllati che non hanno ricevuto alcun ciclo aggiuntivo di LEMTRADA dopo i due cicli iniziali, il tasso (eventi per anno-persona) della maggior parte delle reazioni avverse è stato paragonabile o ridotto negli anni 3-6 rispetto agli anni 1 e 2. Il tasso di reazioni avverse tiroidee è stato maggiore nel terzo anno ed è diminuito successivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici controllati due pazienti con SM hanno ricevuto accidentalmente fino a 60 mg di LEMTRADA (per esempio, la dose totale per il ciclo iniziale del trattamento) in una singola infusione e hanno avuto reazioni gravi (cefalea, eruzione cutanea e ipotensione o tachicardia sinusale). Le dosi di LEMTRADA maggiori rispetto a quelle testate negli studi clinici possono aumentare l'intensità e/o la durata delle reazioni avverse associate all'infusione o ai suoi effetti immunitari.

Non è noto alcun antidoto per alemtuzumab in caso di sovradosaggio. Il trattamento consiste nella sospensione del medicinale e nella terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressivi, immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA34.

Meccanismo d'azione

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante DNA ricombinante che ha come bersaglio la glicoproteina CD52 di superficie da 21-28 kD. Alemtuzumab è un anticorpo della classe IgG1 kappa con una struttura umana variabile, regioni costanti e regioni che determinano la complementarità ottenute da un anticorpo monoclonale di origine murina (ratto). L'anticorpo ha un peso molecolare approssimativo di 150 kD.

Alemtuzumab si lega a CD52, un antigene superficiale delle cellule presente in alte concentrazioni sui linfociti T (CD3+) e B (CD19+) e in concentrazioni più basse sulle cellule natural killer (NK), monociti e macrofagi. CD52 è rilevabile in basse concentrazioni (o non è rilevabile) su neutrofili, cellule del plasma o cellule del midollo osseo. Alemtuzumab agisce mediante citolisi delle cellule anticorpo-dipendente e lisi mediata da complemento a seguito del legame fra la superficie della cellula e i linfociti T e B.

Il meccanismo mediante il quale LEMTRADA esercita il suo effetto terapeutico sulla SM non è ancora completamente chiaro. Tuttavia, la ricerca indica che con la deplezione e il ripopolamento dei linfociti si hanno effetti immunomodulatori, che includono:

- Variazione del numero, delle percentuali e delle proprietà di alcuni sottogruppi di linfociti dopo il trattamento
- Aumentata presenza di sottogruppi di cellule T regolatorie
- Aumentata presenza di linfociti T e B di memoria
- Effetti transitori sui componenti dell'immunità innata (ad es., neutrofili, macrofagi, cellule NK)

La diminuzione della concentrazione di cellule B e T circolanti, in seguito all'impiego di LEMTRADA e il conseguente ripopolamento, possono diminuire il potenziale di recidive, senza ritardare sostanzialmente la progressione della malattia.

Effetti farmacodinamici

LEMTRADA depleta i linfociti T e B circolanti dopo ogni ciclo di trattamento raggiungendo i valori più bassi 1 mese dopo un ciclo di trattamento (primo intervallo rilevato dopo il trattamento negli studi di fase 3). I linfociti si ripopolano nel tempo con un recupero delle cellule B che di solito si completa entro 6 mesi. Le conte dei linfociti CD3+ e CD4+ raggiungono più lentamente i valori normali, ma generalmente non ritornano al basale entro 12 mesi dopo il trattamento. Circa il 40% dei pazienti aveva una conta totale di linfociti che raggiungeva il limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN) entro 6 mesi dopo ogni ciclo di trattamento e approssimativamente l'80% di pazienti aveva una conta totale di linfociti che raggiungeva l'LLN entro 12 mesi dopo ogni ciclo.

Neutrofili, monociti, eosinofili, basofili e cellule natural killer sono stati influenzati dall'impiego di LEMTRADA solo transitoriamente.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab nella SM sono state valutate in 3 studi clinici randomizzati, in cieco, con comparatore attivo e 1 studio di estensione, non controllato, in cieco per il valutatore, nei pazienti con SMRR.

Il disegno dello studio e le caratteristiche demografiche per gli studi 1, 2, 3 e 4 sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2: Disegno dello studio e caratteristiche al basale per gli studi 1, 2, 3 e 4			
	Studio 1	Studio 2	Studio 3
Nome dello studio	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Disegno dello studio	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore e la dose	Controllato, randomizzato, in cieco per il valutatore
Storia della malattia	Pazienti con SM attiva, definita come presenza di almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti.		Pazienti con SM attiva, definita come presenza di almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti e 1 o più lesioni evidenziate al contrasto
Durata	2 anni		3 anni ‡
Popolazione dello studio	Pazienti non precedentemente trattati	Pazienti con risposta inadeguata alla terapia precedente*	Pazienti non precedentemente trattati
Caratteristiche al basale			
Età media (anni)	33	35	32
Durata media/mediana della malattia	2/1,6 anni	4,5/3,8 anni	1,5/1,3 anni
Durata media della terapia precedente per la SM (≥ 1 farmaco impiegato)	Nessuna	36 mesi	Nessuna
% ricevente ≥ 2 terapie precedenti per la SM	Non applicabile	28%	Non applicabile
Punteggio EDSS medio al basale	2,0	2,7	1,9
Studio 4			
Nome dello studio	CAMMS03409		
Disegno dello studio	Non controllato, in cieco per il valutatore per l'estensione		
Popolazione dello studio	Pazienti che hanno partecipato a CAMMS223, CAMMS323, o CAMMS32400507 (vedere le caratteristiche al basale riportate sopra)		
Durata dell'estensione	4 anni		

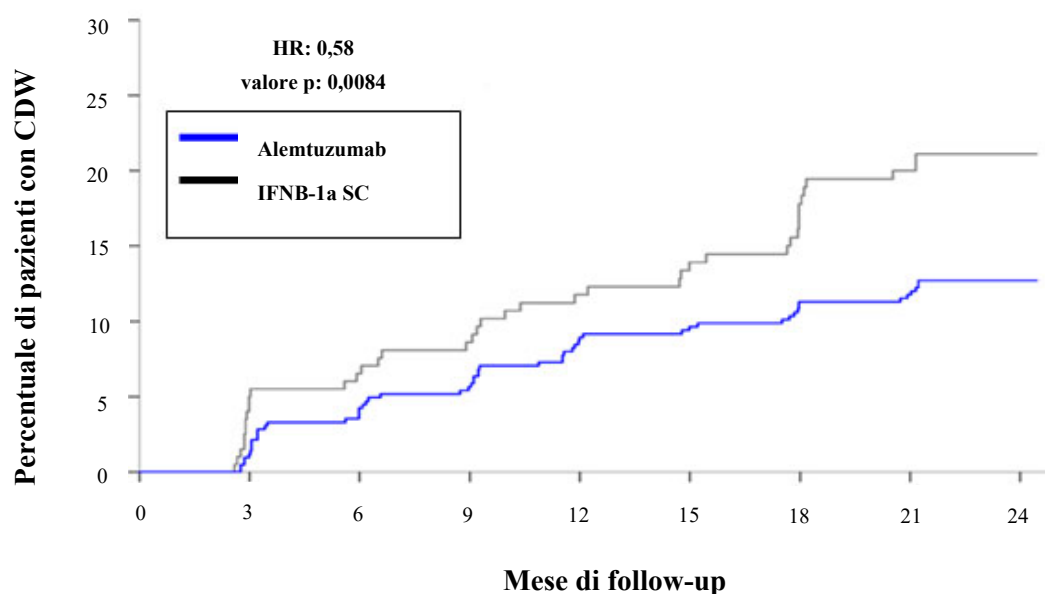
* Definito come numero di pazienti che hanno avuto almeno 1 recidiva durante il trattamento con interferone beta o glatiramer acetato dopo essere stati in terapia con il medicinale per almeno 6 mesi.

‡ L'end-point primario dello studio è stato valutato a 3 anni. Il follow-up aggiuntivo ha fornito dati per una mediana di 4,8 anni (massimo 6,7).

I risultati degli studi 1 e 2 sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Principali endpoint clinici e RM degli studi 1 e 2				
	Studio 1		Studio 2	
Nome dello studio	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Endpoint clinici	12 mg di LEMTRADA (N=376)	IFN beta-1a SC (N=187)	12 mg di LEMTRADA (N=426)	IFN beta-1a SC (N=202)
Tasso di recidive ¹ Tasso annualizzato di recidive (ARR) (IC 95%)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Rapporto tra i tassi (Rate Ratio) (IC 95%) Diminuzione del rischio	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Disabilità ¹ (Peggioramento confermato di disabilità [CDW] 2 Pazienti con CDW al mese 6 (IC 95%)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC 95%)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pazienti che sono senza recidive all'Anno 2 (IC 95%)	77,6% (72,9; 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p<0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Variazione dal basale dell'EDSS all'Anno 23 (IC 95%)	-0,14 (-0,25; - 0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; - 0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
Endpoint RM (0-2 anni)				
Variazione mediana % del volume della lesione T2 risultante alla RM	-9,3 (-19,6; - 0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pazienti con lesioni T2 nuove o aumentate di volume nell'Anno 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pazienti con lesioni captanti gadolinio nell'Anno 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pazienti con nuove lesioni ipointense in T1 nell'Anno 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Variazione mediana % della frazione parenchimale cerebrale	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Endpoint co-primari: ARR e CDW. Il successo dello studio veniva dichiarato se veniva soddisfatto almeno uno dei due endpoint co-primari.</p> <p>2. CDW è stato definito come un aumento di almeno 1 punto della Expanded disability status scale (EDSS, Scala espansa dello stato di disabilità), partendo da un punteggio EDSS al basale $\geq 1,0$ (aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0) che è stato sostenuto per 6 mesi.</p> <p>3. Stimato con un modello misto per misure ripetute</p>				

Figura 1: Tempo al peggioramento di disabilità confermato al mese 6 nello Studio 2



Gravità delle recidive

In linea con l'effetto sul tasso di recidive, le analisi di supporto allo Studio 1 (CAMMS323) hanno mostrato che l'assunzione di 12 mg/die di LEMTRADA diminuiva significativamente il numero di pazienti che avevano recidive severe (diminuzione del 61%, $p=0,0056$) e il numero di recidive che richiedevano un trattamento con steroidi (diminuzione del 58%, $p<0,0001$) rispetto al trattamento con IFNB-1a.

Le analisi di supporto allo Studio 2 (CAMMS32400507) hanno mostrato che l'assunzione di 12 mg/die di LEMTRADA diminuiva significativamente il numero di pazienti che avevano delle recidive severe (diminuzione del 48%, $p=0,0121$) e quelle che poi richiedevano un trattamento con steroidi erano significativamente minori (diminuzione del 56%, $p<0,0001$) o si aveva una significativa diminuzione dell'ospedalizzazione (diminuzione del 55%, $p=0,0045$) rispetto al trattamento con IFNB-1a.

Miglioramento confermato di disabilità (CDI)

Il tempo all'insorgenza di CDI è stato definito come una diminuzione di almeno un punto EDSS, partendo da un punteggio EDSS basale ≥ 2 che è stato sostenuto per almeno 6 mesi. CDI è una misura per il miglioramento della disabilità sostenuta. Il 29% dei pazienti trattati con LEMTRADA ha raggiunto CDI nello studio 2, mentre soltanto il 13% dei pazienti trattati con IFNB-1a sottocutaneo ha raggiunto questo endpoint. La differenza è stata statisticamente significativa ($p=0,0002$).

Lo Studio 3 (studio CAMMS223 di fase 2) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di LEMTRADA nei pazienti con SMRR nel corso di 3 anni. I pazienti avevano un EDSS da 0-3,0, almeno 2 episodi clinici di SM nei 2 anni precedenti e almeno una lesione captante gadolinio all'ingresso dello studio. I pazienti non avevano ricevuto una terapia precedente per la SM. I pazienti erano trattati con 12 mg/die di LEMTRADA ($N=108$) oppure con 24 mg/die ($N=108$), somministrati una volta al giorno per 5 giorni al Mese 0 e per 3 giorni al Mese 12 oppure con 44 μg di IFNB-1a sottocutaneo ($N=107$), somministrato 3 volte a settimana per 3 anni. Quarantasei pazienti hanno ricevuto un terzo ciclo di trattamento di 12 mg/die oppure 24 mg/die di LEMTRADA per 3 giorni al Mese 24.

A 3 anni, LEMTRADA diminuiva il rischio di CDW al mese 6 del 76% (rapporto di rischio 0,24 [IC 95%: 0,110; 0,545], $p<0,0006$) e diminuiva ARR del 67% (rapporto tra tassi 0,33 [IC 95%: 0,196; 0,552], $p<0,0001$) rispetto a IFN BETA-1a sottocutaneo. Con 12 mg/die di LEMTRADA si sono raggiunti punteggi EDSS significativamente inferiori (migliorati rispetto al basale) nei 2 anni di follow-up rispetto che con IFNB-1a ($p<0,0001$).

Nel sottogruppo di pazienti RRMS con 2 o più recidive nell'anno precedente e almeno 1 lesione T1 captante Gd al basale, il tasso annualizzato di recidiva era di 0,26 (IC al 95%: 0,20; 0,34) nel gruppo trattato con Lemtrada (n= 205) e 0,51 (IC al 95%: 0,40; 0,64) nel gruppo IFNB-1a (n= 102) (p<0,0001). Questa analisi include solo i dati degli studi di Fase 3 (CAMMS324 e CAMMS323) a causa delle differenze relative agli algoritmi di acquisizione RM tra gli studi di Fase 2 e Fase 3. Questi risultati sono stati ottenuti da un'analisi post hoc e devono essere interpretati con cautela.

Dati di efficacia a lungo termine

Lo studio 4 era uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, in cieco per il valutatore, studio di estensione di efficacia e sicurezza per pazienti con SMRR che avevano partecipato allo studio 1, 2 o 3 (studi precedenti di fase 2 e 3) per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di LEMTRADA. Lo studio fornisce dati di efficacia e sicurezza con una mediana di 6 anni dall'arruolamento nello studio 1 e 2. I pazienti nello studio di estensione (Studio 4) erano eleggibili a ricevere cicli aggiuntivi di LEMTRADA al bisogno, in base ad una documentata ripresa dell'attività di malattia, definita come l'insorgenza di ≥ 1 recidiva di SM e/o ≥ 2 lesioni cerebrali o spinali nuove o aumentate alla risonanza magnetica nucleare (MRI).

Cicli aggiuntivi di LEMTRADA sono stati somministrati a 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg) almeno 12 mesi dopo il ciclo di trattamento precedente.

Il 91,8% dei pazienti trattati con LEMTRADA 12 mg negli studi 1 e 2 sono entrati nello studio 4. L'82,7% di questi pazienti ha completato lo studio. Circa la metà (51,2%) dei pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA 12 mg/die negli studi 1 e 2 che sono entrati nello studio 4 hanno ricevuto solo i due cicli iniziali di LEMTRADA e nessun altro trattamento modificante la malattia nei 6 anni di follow-up.

Il 46,6% dei pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA 12 mg/die nello studio 1 e 2 hanno ricevuto cicli aggiuntivi in base all'evidenza documentata di attività di malattia SM (recidiva e/o MRI) e alla decisione del medico di trattare ancora. Non vi erano caratteristiche all'entrata nello studio che permettevano di identificare i pazienti che avrebbero ricevuto uno o più cicli aggiuntivi in seguito.

Nei 6 anni dal trattamento iniziale con LEMTRADA, i pazienti che hanno proseguito il follow-up hanno mostrato tassi di recidiva di SM, formazione di lesioni alla MRI, e perdita di volume cerebrale consistenti con gli effetti del trattamento con LEMTRADA durante gli studi 1 e 2, e punteggi di disabilità per la maggior parte stabili o migliorati. Includendo il follow-up nello studio 4, i pazienti inizialmente trattati con LEMTRADA negli studi 1 e 2, rispettivamente, hanno avuto un ARR di 0,17 e 0,23, CDW è stato osservato nel 22,3% e 29,7%, mentre il 32,7% e 42,5% hanno raggiunto un CDI. In ciascun anno dello studio 4, i pazienti da entrambi gli studi hanno continuato a mostrare un basso rischio di formazione di nuove lesioni T2 (da 27,4% a 33,2%) o captanti il gadolino (da 9,4% a 13,5%), ed il cambiamento percentuale mediano nella frazione parenchimale cerebrale andava da 0,19% a -0,09%.

Nei pazienti che hanno ricevuto uno o due cicli aggiuntivi di LEMTRADA, sono stati visti miglioramenti nel tasso di recidiva, attività MRI e punteggi medi di disabilità dopo un primo o secondo ritrattamento con LEMTRADA (cicli 3 e 4), rispetto ai risultati nell'anno precedente. Per questi pazienti, l'ARR è diminuito da 0,79 l'anno precedente il ciclo 3 a 0,18 un anno dopo, ed il punteggio EDSS medio da 2,89 a 2,69. La percentuale di pazienti con lesioni T2 nuove o aumentate è diminuita da 50,8% l'anno precedente il corso 3 a 35,9% un anno dopo, e nuove lesioni captanti il gadolino da 32,2% a 11,9%. Miglioramenti simili nell'ARR, punteggio medio EDSS, e lesioni T2 e captanti il gadolino sono state viste dopo il corso 4 in confronto all'anno precedente. Questi miglioramenti sono stati mantenuti successivamente, ma non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia a lungo termine (cioè 3 e 4 anni dopo i corsi aggiuntivi di trattamento) poiché molti pazienti hanno completato lo studio prima di raggiungere questi punti temporali.

I benefici e i rischi di 5 o più cicli di trattamento non sono stati stabiliti.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste una potenziale immunogenicità. I dati riflettono la percentuale di pazienti i cui risultati dei test sono stati considerati positivi agli anticorpi anti-alemtuzumab utilizzando un test di immunoadsorbimento enzima-correlato (ELISA) e confermati da un test basato sul principio del

legame competitivo. I campioni positivi sono stati ulteriormente valutati per l'evidenza di inibizione in vitro, utilizzando un test con citometria a flusso. Dai pazienti negli studi clinici con SM venivano raccolti campioni sierici 1, 3, e 12 mesi dopo ogni ciclo di trattamento per la determinazione degli anticorpi anti-alemtuzumab. Circa l'85% dei pazienti che ha ricevuto LEMTRADA è risultato positivo agli anticorpi anti-alemtuzumab durante lo studio; il $\geq 90\%$ di questi pazienti è inoltre risultato positivo anche agli anticorpi che inibivano il legame con alemtuzumab in vitro. I pazienti sviluppavano anticorpi anti-alemtuzumab entro 15 mesi dall'esposizione iniziale. In due cicli di trattamento, non esisteva alcuna associazione tra la presenza di anticorpi anti-alemtuzumab o anticorpi inibitori anti-alemtuzumab e una diminuzione dell'efficacia, un cambiamento della farmacodinamica oppure la comparsa di reazioni avverse, incluse le reazioni associate all'infusione. Un alto titolo anticorpale anti-alemtuzumab osservato in alcuni pazienti era associato con una deplezione linfocitaria incompleta dopo il terzo o quarto ciclo di trattamento, ma non vi era un chiaro impatto degli anticorpi anti-alemtuzumab sull'efficacia clinica o sul profilo di sicurezza di LEMTRADA.

L'incidenza della produzione di anticorpi dipende molto dalla sensibilità e specificità del test. Inoltre, l'osservata incidenza di una positività agli anticorpi (compresi anticorpi inibitori) in un test può essere influenzata da diversi fattori quali metodologia, la gestione dei campioni, tempistiche di raccolta dei campioni, medicinali concomitanti e malattia sottostante. Per questi motivi, il confronto tra l'incidenza degli anticorpi anti-LEMTRADA e l'incidenza degli anticorpi specifici per altri prodotti può essere fuorviante.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con alemtuzumab nei bambini di età compresa dalla nascita a 10 anni per il trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con LEMTRADA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con SMRR (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di alemtuzumab è stata valutata su un totale di 216 pazienti con SMRR che hanno ricevuto infusioni per via endovenosa di 12 mg/die oppure 24 mg/die in 5 giorni consecutivi, seguiti da 3 giorni consecutivi dopo 12 mesi dal ciclo di trattamento iniziale. Le concentrazioni sieriche sono aumentate ad ogni dose consecutiva di un ciclo di trattamento e le concentrazioni massime osservate si sono verificate dopo l'ultima infusione di un ciclo di trattamento. La somministrazione di 12 mg/die ha raggiunto una C_{max} media di 3.014 ng/mL al giorno 5 del ciclo di trattamento iniziale e 2.276 ng/mL al giorno 3 del secondo ciclo di trattamento. L'emivita alfa si avvicinava a 4-5 giorni e veniva confrontata tra i cicli, determinando concentrazioni sieriche basse o non rilevabili entro circa 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento.

Alemtuzumab è una proteina la cui via metabolica prevede la degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi da parte di enzimi proteolitici ampiamente distribuiti. Non sono stati condotti studi classici di biotrasformazione.

Sulla base dei dati disponibili non è possibile trarre conclusioni in merito all'effetto esercitato dall'etnia e dal sesso di appartenenza sulla farmacocinetica di alemtuzumab. La farmacocinetica di alemtuzumab nella SMRR non è stata studiata in pazienti di età pari e superiore a 55 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati effettuati degli studi per valutare il potenziale carcinogeno o mutageno di alemtuzumab.

Fertilità e riproduzione

Il trattamento con alemtuzumab per via endovenosa a dosi fino a 10 mg/kg/die, somministrati per 5 giorni consecutivi (AUC 7,1 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose giornaliera raccomandata) non aveva alcun effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive dei topi transgenici maschi con CD52

umano. Il numero degli spermatozoi normali era significativamente diminuito (<10%) durante i controlli e la percentuale degli spermatozoi anormali (teste staccate o senza teste) era significativamente aumentata (fino al 3%). Tuttavia, queste alterazioni non influenzavano la fertilità e, pertanto, venivano considerate come reazioni non avverse.

Nei topi femmina con dosi di alemtuzumab fino a 10 mg/kg/die per via endovenosa (AUC 4,7 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose giornaliera raccomandata) per 5 giorni consecutivi prima della coabitazione con topi maschi wild-type, il numero medio di corpi lutei e le sedi di impianto per topo era significativamente diminuito rispetto agli animali trattati con veicolo. Una riduzione del guadagno ponderale in gravidanza rispetto ai controlli con veicolo è stata osservata nei topi di sesso femminile e gravidi con dosi di 10 mg/kg/die.

Uno studio sulla tossicità riproduttiva nei topi di sesso femminile e gravidi, esposti a dosi di alemtuzumab per via endovenosa fino a 10 mg/kg/die (AUC 2,4 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata di 12 mg/die) per 5 giorni consecutivi durante la gestazione ha determinato degli aumenti significativi del numero di madri con tutti i conceptus morti o riassorbiti, insieme a una riduzione del numero di madri con feti vitali. Non sono state osservate malformazioni o alterazioni esterne, del tessuto molle o muscolo-scheletriche a dosi fino a 10 mg/kg/die.

Il trasferimento placentare e la potenziale attività farmacologica di alemtuzumab sono state osservate durante la gestazione e dopo il parto dei topi. Negli studi sui topi, le variazioni delle conte dei linfociti sono state osservate nei cuccioli esposti ad alemtuzumab durante la gestazione a dosi di 3 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi (AUC 0,6 volte superiore rispetto all'esposizione umana alla dose raccomandata di 12 mg/die). Lo sviluppo cognitivo, fisico e sessuale dei cuccioli esposti ad alemtuzumab durante l'allattamento non veniva influenzato a dosi fino a 10 mg/kg/die di alemtuzumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato diidrato (E339)
Disodio edetato diidrato
Potassio cloruro (E508)
Diidrogeno fosfato di potassio (E340)
Polisorbato 80 (E433)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Concentrato

4 anni

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a 2°C - 8°C. Da un punto di vista microbiologico si raccomanda di usare subito il prodotto. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 8 ore a 2°C - 8°C al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Concentrato

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LEMTRADA viene fornito in un flaconcino trasparente di vetro da 2 ml, con un tappo di gomma butilica e ghiera in alluminio e con una capsula di chiusura flip-off in plastica.

Dimensione confezione: scatola con 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il contenuto del flaconcino deve essere ispezionato per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione. Il medicinale non deve essere utilizzato se presenta del materiale particolato o se il concentrato è scolorito.

Non agitare i flaconcini prima dell'uso.

Per la somministrazione endovenosa, prelevare 1,2 mL di LEMTRADA dal flaconcino inserendo una siringa in condizioni di asepsi. Iniettare 100 ml di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione per infusione di glucosio (5%). Questo medicinale non deve essere diluito con altri solventi. La sacca deve essere capovolta delicatamente per mescolare la soluzione.

Deve essere posta attenzione affinché sia garantita la sterilità delle soluzioni preparate. Si raccomanda di somministrare subito il prodotto diluito. Ogni flaconcino è monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/869/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 2 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.