

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	8,0 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, Relaps Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanılı hastalarda ilk basamak koruyucu tedavilerle (İnterferon, Glatiramer asetat, Teriflunomid) başarı sağlanamayan durumlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LEMTRADA tedavisi, MS hastalarının tedavisinde deneyimli olan bir nörolog tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir. En yaygın advers reaksiyonların, özellikle de otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonların, zamanında teşhisi ve yönetimi için gereken uzmanlar ve ekipman hazır bulunmalıdır.

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: MS hastalık aktivitesi klinik veya görüntüleme yöntemleriyle tanımlanmış hastalarda, bir önceki tedavi küründen en az 12 ay sonra uygulanan arka arkaya 3 günde 12mg/gün (toplam 36 mg doz)

Unutulan dozlar, planlanan dozlarla aynı gün içinde verilmemelidir.

Hastaların izlenmesi

Tedavi, ilk tedavi kürünün başlangıcından ikinci tedavi kürünün son infüzyonundan 48 ay sonrasına kadar güvenilirlik takibinin yapıldığı iki kürlük bir başlangıç tedavisidir ve gerekli ise iki ilave tedavi kürü kadar arttırılabilir. İlave üçüncü veya dördüncü kürü uygulanmışsa, son infüzyondan 48 ay sonrasına kadar güvenilirlik 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

- Etken 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 iyileşme sağlanana kadar

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 48 ay sonrasına kadar izleme dönemine katılmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. İlave bir kür uygulanmışsa, güvenlilik takibi son infüzyondan 48 ay sonrasına kadar devam etmelidir.

Otoimmünite

Tedavi, otoantikör oluşumu ile sonuçlanabilir ve immün trombositopenik purpura (ITP), tiroid hastalıkları veya nadiren nefropatiler (örn. antiglomerüler bazal membran hastalığı) ve otoimmün hepatit (OİH) dahil otoimmün aracılı hastalıkların riskinde artışa yol açabilir. Mevcut veriler, önceden bulunan otoimmün hastalıklarda LEMTRADA tedavisinden sonra kötüleşme olmadığını önerse de, MS dışında otoimmün hastalık öyküsü olan hastalara dikkat edilmelidir.

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

Bu belge 507 numaralı güvenli elektronik imza sistemi ile güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Bu belgeyi kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

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 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.

ITP oluşumunun ardından LEMTRADA tedavisinin tekrarlanmasıyla ilişkili potansiyel risk bilinmemektedir.

Nefropati

MS üzerinde yapılan klinik çalışmalarda medyan 6,1 yıllık izlem dönemi (maksimum 12 yıl) boyunca 6 hastada (%0,4), anti-glomerüler 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 gözlenmese de, anti-GBM hastalığında hemoptizi olarak ortaya çıkan alveolar hemoraji gerçekleşebilir. Hemoptizi ITP 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 48 ay sonrasına kadar ayda bir serum kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Tedavi başlamadan önce ve tedavinin başlangıcından son infüzyondan 48 ay sonrasına kadar ayda bir mikroskopik 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.

Nefropati oluşumunun ardından LEMTRADA tedavisinin tekrarlanmasıyla ilişkili potansiyel risk bilinmemektedir.

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. Devam eden tiroid hastalığı olan hastalarda, LEMTRADA yalnızca potansiyel faydaların potansiyel risklere ağır bastığı durumlarda uygulanmalıdır. 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. Klinik çalışmalarda, tiroid hastalığı gelişen hastaların tekrar LEMTRADA tedavisi almasına izin verilmiştir. Deneyim sınırlı olsa da, tekrar tedavi edilen hastalarda genellikle tiroid hastalıklarının şiddeti açısından kötüleşme görülmemiştir. LEMTRADA tedavisinin devam ettirilmesine, hastalarda bireysel değerlendirme yapılarak ve ilgili hastaların klinik durumları göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

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 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 nütropeni, hemolitik anemi ve pansitopeni gibi şüpheli otoimmün sitopeniler bildirilmiştir. 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 serum transaminazlarda artış da dahil olmak üzere hepatik hasar ve otoimmün hepatit (ölümcül vakalar dahil) vakaları bildirilmiştir. Tedavi öncesinde ve tedavi boyunca karaciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hastalar hepatik hasar riski ve ilgili semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir. Bu semptomların görülmesi durumunda, tedaviye ancak dikkatli bir değerlendirme sonrasında yeniden başlanmalıdır.

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. künde 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. Anafilaksin 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 çalışmalarda hastaların çoğuna en az bir LEMTRADA infüzyonundan önce antihistaminikler ve/veya antipiretikler verilmiştir. Ön tedaviye rağmen, IAR'lar gerçekleşebilir. LEMTRADA infüzyonu sırasında ve sonrasındaki 2 saat boyunca infüzyon reaksiyonları için gözlem gerekebilir. Eğer IAR gerçekleşirse, gereken semptomatik tedaviyi uygulayınız. Eğer infüzyon iyi tolere edilmezse, infüzyon süresi uzatılabilir. Eğer şiddetli infüzyon reaksiyonu gerçekleşirse, intravenöz infüzyonun derhal durdurulması düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda, tedavinin durdurulmasını gerektiren anafilaksi ya da ciddi reaksiyon durumları çok nadiren gerçekleşmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar arasında taşikardi gibi kardiyak semptomlar bulunabileceğinden, hekimler hastanın kardiyak öyküsünü bilmelidir. Anafilaksi ya da ciddi reaksiyonların yönetimi için gereken kaynaklar hazır bulunmalıdır.

LEMTRADA infüzyonu ile geçici olarak ilişkili diğer ciddi reaksiyonlar

Pazarlama sonrası kullanımda, pulmoner alveolar hemoraji, miyokard enfarktüsü, inme (iskemik ve hemorajik inme dahil) ve servikosefalik (örn. vertebral, karotid) arter diseksiyonu bildirilmiştir. Reaksiyonlar tedavi kürünün herhangi bir dozunu takiben gelişebilir. Vakaların büyük çoğunluğunda reaksiyonların başlangıcı LEMTRADA infüzyonundan sonraki 1-3 gün içerisinde olmuştur. Hastalar belirti ve semptomlar hakkında bilgilendirilmeli ve bu semptomlardan herhangi birinin meydana gelmesi durumunda derhal hastanelerin acil bölümüne başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

LEMTRADA infüzyonu öcesinde ve periyodik olarak infüzyon sırasında, kan basıncı ölçümleri dahil hayati bulgular takip edilmelidir. Yaşamsal fonksiyonlarda klinik olarak belirgin değişiklikler gözlemlenirse, infüzyonun durdurulması ve EKG dahil ilave izlemlerin yapılması düşünülmelidir.

Hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH)

Pazarlama sonrası kullanımda, LEMTRADA ile tedavi edilen hastalarda HLH bildirilmiştir. HLH ekstrem sistemik inflamasyonun klinik belirti ve semptomları ile karakterize, patolojik immün aktivasyonunun hayati tehdit edici bir sendromudur. Erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Semptomların, tedavinin başlangıcını takiben birkaç ay ila dört yıl içerisinde olduğu bildirilmiştir. Patolojik immün aktivasyonun erken belirtilerini gösteren hastalar derhal değerlendirilmeli ve HLH tanısı 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 sürelerdedir 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.

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 yönergelerle 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.

LEMTRADA infüzyonu uygulanan hastalarda pnömoni bildirilmiştir. Çoğu vaka LEMTRADA tedavisinden sonraki ilk ay içerisinde oluşmuştur. Hastalar, nefes darlığı, öksürük, hırıltılı soluma, göğüs ağrısı veya göğüs sıkışması ve öksürükten kan gelmesi gibi pnömoni belirtilerini bildirmeleri konusunda bilgilendirilmiştir.

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 dönüşümsüz karaciğer hasarı riski olabileceği için, bu hastalara LEMTRADA reçete ederken dikkat edilmelidir.

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 aşılarda immunizasyonun güvenliliği, MS üzerinde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda resmi olarak incelenmemiştir ve yakın zamanda LEMTRADA'nın bir tedavi kürünü alan MS hastalarına bu aşılarda yapılmamalıdır.

Varisella zoster virüsü antikör testi/aşılama

İmmunomodülatör tüm tıbbi ürünlerde olduğu gibi, LEMTRADA'nın bir tedavi kürü başlatılmadan önce, suçiçeği öyküsü olmayan ya da varisella zoster virüsüne (VZV) karşı aşılanmış 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 aşıdan 6 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir.

Hastaların izlenmesinde önerilen laboratuvar testleri

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

- Diferansiyelli tam kan sayımı (tedavi başlamadan önce ve sonrasında her ay)
- 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)

Bu dönemden sonra, nefropatiye veya tiroid fonksiyon bozukluğuna işaret eden herhangi bir klinik belirti için ileri testler gerekecektir.

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 poliradikülönöropati 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 hastası olmayan, MS tedavisinde önerilene göre daha yüksek ve daha sık dozlarda alemtuzumab tedavisi alan hastalarda , latent enfeksiyonların reaktivasyonu ile ortaya çıkanlar dahil olmak üzere ciddi ve bazen ölümcül olabilen viral, bakteriyel, protozoal ve fungal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Alemtuzumab tedavisi gören ya da görmeyen, B-KLL hastalarında ilerleyici (progresif) multifokal lökoensefalopati (PML) bildirilmiştir. Alemtuzumabla tedavi edilen B-KLL hastalarındaki PML sıklığı, taban sıklığından fazla değildir.

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

Bu belge 3070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

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 antikoları 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 verilmeli.

Üreme yeteneği/Fertilite

LEMTRADA'nın üreme yeteneği üzerine etkisiyle ilgili yeterli klinik güvenilirlik verisi bulunmamaktadır. LEMTRADA ile (12 mg ya da 24 mg) tedavi edilen 13 erkek hasta üzerinde yapılan bir alt çalışmada, aspermi, azoospermi, 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 1486 hasta, 8635 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$ 'e); çok seyrek ($< 1/10000$); 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, pnömöni	Onikomikoz, jinjivit, fungal deri enfeksiyonu, tonsilit, akut sinüzit, selülit, pnömöni, tüberküloz, sitomegalovirüs enfeksiyonu		Listeriosis / Listeria Meningitis

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adresi: 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

		vajinal enfeksiyon, diş enfeksiyonu			
Neoplazma Benign, malign ve tanımlanmamış (kistler ve polipler dahil) neoplazmalar		Deride papilloma			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lenfopeni, nötropeni dahil lökopeni	Lenfadenopati, immün trombositopeni k purpura, trombositopeni, anemi hematokritte düşüş, lökositoz	Pansitopeni, hemolitik anemi	Hemofagositik lenfohistiyosit oz	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Sitokin salıverilme sendromu*, anafilaksi dahil hipersensitivite *			
Endokrin hastalıkları	Basedow hastalığı, hipertiroidizm, hipotiroidizm	Subakut tiroidit dahil otoimmün tiroidit, guatr, anti-tiroid antikoru pozitif			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			İřtahta 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 başağrısı		İnme (iskemik ve hemorajik inme dahil)** , servikosefalik arter diseksiyonu**

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

Göz hastalıkları		Konjunktivit, endokrin oftalmopati, bulanık görme	Diplopi		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	Kulak ağrısı		
Kardiyak hastalıkları	Taşikardi*,	Bradikardi*, palpasyonlar*	Atriyal fibrilasyon*		Miyokard enfarktüsü**
Vasküler hastalıklar	Yüzde kızarıklık*	Hipotansiyon*, hipertansiyon*			
Solunumve göğüs hastalıkları , mediastinal hastalıklar		Dispne*, öksürük, epistaksi, hıçkırık, orofarengeal ağrı, astım	Boğaz darlığı*, boğaz iritasyonu		Pulmoner alveolar hemoraji**
Gastrointestinal hastalıklar	Bulanti*	Karın ağrısı, kusma, ishal, dispepsi*, stomatit	Kabızlık, gastroözofajiyal reflü hastalığı, diş 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		
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, egzama		
Kas-iskelet bozuklukları, baş doku ve		Miyalji, kaslarda zayıflık, artralji,	Kas-iskelet sistemi tutulması, kol		

İB No: 5170 Sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticck-ehys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

kemik hastalıkları		sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı, kas spazmı, boyun ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı,	veya bacaklarda rahatsızlık		
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		Kontüzyon, infüzyon bağlantılı reaksiyon			

komplasyonlar					
---------------	--	--	--	--	--

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 ilişkili 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 infüzyonunu takiben 1-3 gün içerisinde gerçekleşmiştir.

Nötropeni

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

Uzun dönem izlemede güvenilirlik profili

Mevcut tüm izleme periyodu boyunca, ilave tedavi kürü alan hastaları da içeren LEMTRADA tedavi grubunda gözlenen yan etki tipleri, aktif kontrollü çalışmalarda 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 başışıklık 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: 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 hücre sel 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		

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğruluğunu kontrol etmek için dokümanın doğrulama kodu : IZ1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

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.

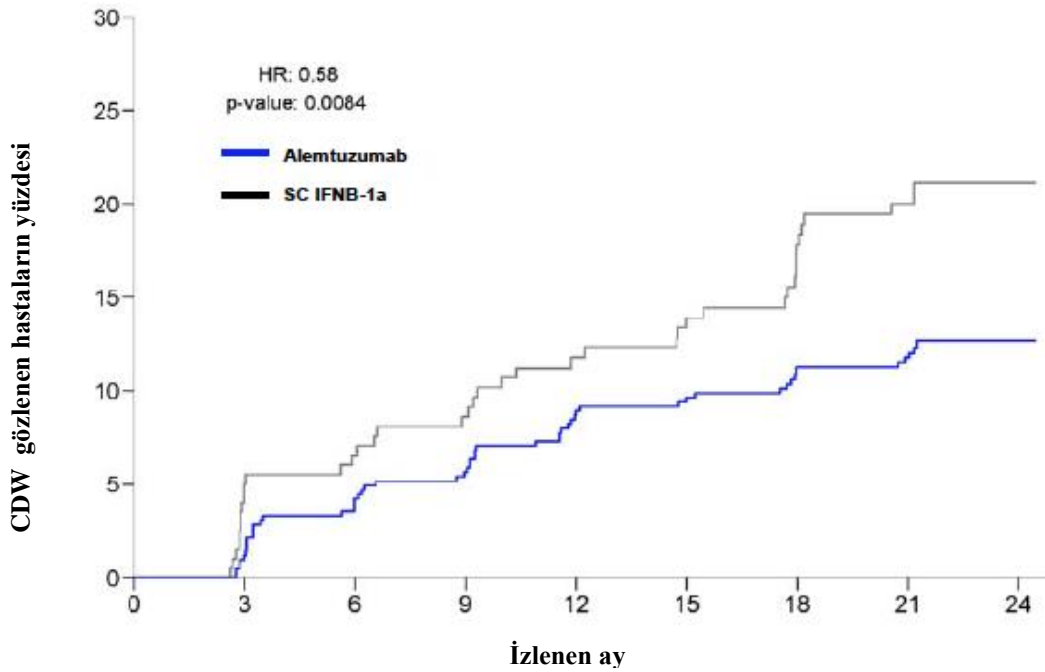
Çalışma 1 ve 2 için sonuçlar Tablo 3’de gösterilmektedir.

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)	
Özürllülük ¹ (Doğrulanmış özürllülük kötüleşmesi [CDW] ² 6 aylık CDW olan hastalar (%95 CI)	%8,0 (5,7, 11,2)	%11,1 (7,3, 16,7)	%12,7 (9,9, 16,3)	%21,1 (15,9, 27,7)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,70 (0,40, 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 Gadolinium tutan lezyonları olan hastalar	%15,4 (p=0,001)	%27,0	%18,5 (p<0,0001)	%34,2

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

2. yılda T1 hipointens lezyonlu hastalar	%24,0 (p=0,055)	%31,4	%19,9 (p<0,0001)	%38,0
Beyin Parankimal Fraksiyonundaki medyan % değişim	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Eş primer sonlanım noktaları: ARR & CDW. İki eş primer sonlanım noktasından en az birine ulaşırsa çalışmanın başarılı olduğu kabul edilmiştir.				
2 CDW, genişletilmiş özürülük 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).				
3 Tekrarlanan ölçümler için bir karışım modeli kullanılarak tahmin edilmiştir				

Şekil 1: Çalışma 2’de 6 Aylık Doğrulanmış Özürülük 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 Özürülük 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 özürülük 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).

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 özürülük 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. Çalışma 4’te tedavi edilen hastaların %32,7’si ve %42,5’i CDI’ye ulaşmıştır. Çalışma 4’te gerçekleştirilen 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 özürüllük 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 depleksyonu 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 yanltıcı 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

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 2276 ng/mL'ye ulaşmıştır. Alfa yarı ömrü yaklaşık 4-5 gündür ve her bir tedavi kürünü takiben yaklaşık 30 gün içerisinde düşük ya da tespit edilemeyen serum konsantrasyonlarına yol açan kürler arasında benzerdir.

Dağılım:

Alemtuzumabın dağılımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Alemtuzumabın eliminasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

İrk, 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

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.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxZW56YnUyM0FyS3k0Z1AxZmxX

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütül 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 Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genzyme Europe B.V. Amsterdam/Hollanda lisansı ile
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd.Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent
34394 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

06.12.2019