

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 12 mg alemtuzumabi (*alemtuzumabum*) 1,2 ml-s (10 mg/ml).

Alemtuzumab on monoklonaalne antikeha, mida toodetakse imetajarakkude (hiina hamstri munasari) kultuuri suspensioonis toitainekeskkonnas rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).
Läbipaistev värvitu kuni kollakas kontsentraat pH-ga 7,0...7,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LEMTRADA on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks (ingl *relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS*) täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või visualiseeriva uuringuga tõendatud aktiivne haigus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi LEMTRADA'ga peab alustama ja jälgima hulgiskleroosiga patsientide ravis kogunud neuroloog. Spetsialistid ning vahendid kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete (eriti autoimmuunhaiguste ja infektsioonide) diagnoosimiseks ja ravimiseks peavad olema kättesaadavad.

Saadaval peavad olema vahendid ülitundlikkuse ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

LEMTRADA'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ja patsiendijuhend ning neid tuleb teavitada LEMTRADA ravi riskidest (vt ka pakendi infolehte).

Annustamine

LEMTRADA soovituslik annus on 12 mg/päevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 2 või enama ravikuurina.

Esmased 2 ravikuuri:

- Esimene ravikuur: 12 mg/päev 5 järjestikusel päeval (koguannus 60 mg)
- Teine ravikuur: 12 mg/päev 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna 12 kuud pärast esimest ravikuuri.

Vajadusel täiendav(ad) ravikuur(id):

- Kolmas või neljas ravikuur: 12 mg/päev 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravikuuri patsientidele, kellel on kliiniliselt või visualiseeriva uuringuga tõendatud aktiivne hulgiskleroos (vt lõik 5.1).

Vahelejäänud annuseid ei tohi manustada plaanilise annusega samal päeval.

Patsientide järelkontroll

Esmaseks raviks soovitatakse 2 ravikuuri (vt annustamine) koos patsientide ohutusalase järelkontrolliga alates esimese ravikuuri alustamisest kuni 48 kuud pärast teist ravikuuri. Kui manustatakse täiendav ravikuur, peab jätkama ohutusalast järelkontrolli kuni 48 kuud pärast viimast infusiooni (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroidiga vahetult enne LEMTRADA manustamist iga ravikuuri esimesel 3 päeval. Kliinilistes uuringutes said patsiendid eelravina 1000 mg metüülprednisolooni LEMTRADA iga ravikuuri esimesel 3 päeval.

Lisaks võib kaaluda premedikatsiooni antihistamiinide ja/või antipüreetikumidega enne LEMTRADA manustamist.

Kõikidele patsientidele tuleb suukaudselt manustada herpesnakkuse profülaktikat alates iga ravikuuri esimesest päevast kuni vähemalt 1 kuu pärast ravi LEMTRADA'ga (vt lõik 4.4, alalõik Infektsioonid). Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda päevas või sellega samaväärset ravimit.

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses üle 61 aasta. Ei ole kindlaks tehtud, kas eakad reageerivad ravile noorematest patsientidest erinevalt.

Neeru- või maksakahjustus

LEMTRADA't ei ole uuritud neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

LEMTRADA ohutus ja efektiivsus hulgiskleroosiga lastel vanuses 0...18 aastat lastel ei ole veel tõestatud. Puudub alemtuzumabi asjakohane kasutus vastsündinutel kuni 10 aastastel lastel hulgiskleroosi ravimiseks. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

LEMTRADA't tuleb enne infusiooni lahjendada. Lahjendatud lahust tuleb manustada intravenoosse infusioonina ligikaudu 4 tunni jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nakatamine inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

Raske aktiivse infektsiooniga patsiendid kuni selle lahenemiseni.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

LEMTRADA ei ole soovitatav inaktiivse haigusega või olemasoleva raviga stabiilses faasis patsientidele.

LEMTRADA'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht, patsiendi hoiatuskaart ja patsiendijuhend. Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada ohtudest ja kasudest ning vajadusest osaleda järelkontrollis ravi alustamisest alates kuni 48 kuud pärast teist LEMTRADA infusiooni. Kui manustatakse täiendav ravikuur, peab jätkama ohutuselast järelkontrolli kuni 48 kuud pärast viimast infusiooni.

Autoimmuunsus

Ravi võib põhjustada autoantikehade teket ja suurendada riski autoimmuunse tekkemehhanismiga seisundite tekkeks, k.a immuunne trombotsütopeeniline purpur (ITP), kilpnäärme haigused või harva nefropaatiad (nt basaalmembraanivastane glomerulonefriit). Ettevaatlik peab olema patsientidega, kellel lisaks hulgiskleroosile on muu eelnev autoimmuunhaigus, kuigi olemasolevad andmed viitavad sellele, et eelnevad autoimmuunhaigused ei süvene pärast ravi LEMTRADA'ga.

Primaarne immuuntrombotsütopeenia (ITP)

ITP raskeid juhte täheldati 12 (1%) hulgiskleroosiga patsiendil, keda raviti kontrollitud kliinilistes uuringutes (vastab aastasele määrale 4,7 juhtu 1000 patsient-aasta kohta). Täiendavalt täheldati 12 rasket ITP juhtu mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul (kumulatiivne aastane määr 2,8 juhtu 1000 patsient-aasta kohta). Ühel patsiendil tekkis ITP, mida ei avastatud enne vereanalüüsi igakuise kontrolli nõuete rakendamist, ja patsient suri intratserebraalse verejooksu tagajärjel. ITP algas tavaliselt 1...4 aastat pärast esmakordset manustamist (79,5%). ITP sümptomid võivad olla (loetelu pole ammendav) kergesti tekkivad verevalumid, petehhiad, spontaansed mukokutaansed verejooksud (nt ninaverejooks, verikõha) või tavapärasest vererohkemad või ebaregulaarsed menstruatsioonid. Hemoptüüs võib viidata ka anti-GBM haigusele (vt allpool) ja teha tuleb asjakohane diferentsiaaldiagnoos. Tuletage patsiendile meelde, et ta oleks tekkivate sümptomite suhtes tähelepanelik ja probleemide korral pöörduks viivitamatult arsti poole.

Enne ravi alustamist ja seejärel igakuiselt 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni tuleb teha hemogramm koos diferentsiaalloodusega. Pärast seda perioodi tuleb ITP kahtluse ja kliinilise leiu alusel teostada uuring. ITP kahtlusel tuleb viivitamatult teha hemogramm.

Kui ITP teke leiab kinnitust, tuleb viivitamata alustada asjakohase raviga, k.a kohene suunamine spetsialistile. Andmed hulgiskleroosi kliinilistest uuringutest on näidanud, et vere kontrolli nõuete järgimine ning ITP nähtude ja sümptomite alane koostitus on viinud ITP varasema avastamise ja ravini ning enamik juhtudest allub esimese rea ravile.

Pärast ITP teket LEMTRADA'ga ravi taasalustamise potentsiaalne risk ei ole teada.

Nefropaatiad

Nefropaatiad, k.a basaalmembraanivastast glomerulonefriiti (anti-GBM haigus), on täheldatud hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes 6 (0,4%) patsiendil mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul ja see tekkis üldiselt 39 kuud pärast LEMTRADA viimast manustamist. Kliinilistes uuringutes oli 2 anti-GBM haiguse juhtu. Mõlemad juhud olid tõsised, avastati varakult kliinilise ja laboratoorse kontrolli käigus ning lõppesid pärast ravi positiivselt.

Nefropaatia kliinilised tunnused võivad olla kreatiniini tõus seerumis, hematuuria ja/või proteiinuuria. Anti-GBM haiguse korral võib tekkida hemoptüüsina manifesteeruv alveolaarne verejooks, ehkki seda ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Hemoptüüs võib viidata ka ITP-le (vt allpool) ja teha tuleb asjakohane diferentsiaaldiagnoos. Patsientidele peab meenutama vajadust olla valvas võimalike sümptomite suhtes ning mistahes probleemide korral pöörduda otsekohe arsti poole. Anti-GBM haigus võib põhjustada neerupuudulikkust, mis kiire ravita võib vajada dialüüsi ja/või siirdamist, ning ravimata jätmisel võib olla eluohtlik.

Enne ravi alustamist ja seejärel igakuiselt 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni tuleb mõõta kreatiniini taset seerumis. Enne ravi alustamist ja 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni tuleb ühekuiste intervallidega teha uriinianalüüs koos mikroskoopiaga. Seerumi kreatiniinisalduse kliiniliselt olulisel muutusel algväärtusest ning seletamatu hematuuria ja/või proteiinuuria korral tuleb

viivitamatult edasi uurida võimaliku nefropaatia suhtes, kaasa arvatud kohene suunamine spetsialisti vastuvõtule. Nefropaatiate varane avastamine ja ravi võib halbade tulemuste riski vähendada. Pärast seda ajaperioodi tuleb laboratoorseid uuringuid teha nefropaatiale viitava kliinilise leiu alusel.

Pärast nefropaatiate teket LEMTRADA'ga ravi taasalustamise potentsiaalne risk ei ole teada.

Kilpnäärmehäired

Endokriinseid häireid, k.a autoimmuunseid kilpnäärmehäireid täheldati 36,8% patsientidest, keda hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul alates LEMTRADA esimesest manustamisest. Kilpnäärme haigusjuhte esines sagedamini varasemate kilpnäärmehäiretega patsientidel nii LEMTRADA kui ka interferoon beeta-1a (IFNB 1a) ravirühmades. Olemasoleva kilpnäärmehäirega patsientidele tohib manustada LEMTRADA't kui võimalik kasu ületab võimalikke riske. Täheldatud autoimmuunsete kilpnäärmehäirete hulka kuulusid hüpertüreos ja hüpötüreos. Enamik juhte olid kerge kuni keskmise raskusega. Tõsiseid juhte tekkis 4,4% patsientidest, sh Basedowi tõbi (tuntakse ka Gravesi tõvena), hüpertüreos, hüpötüreos, autoimmuunne türeoidiit ja struuma tekkisid rohkem kui 1 patsiendil. Enamik kilpnäärme haigusjuhte said tavapärasest medikamendist ravi, kuid mõnel patsiendil osutus vajalikuks kirurgiline sekkumine. Kliinilistes uuringutes lubati patsiente, kellel tekkisid kilpnäärme haigusjuhud, uuesti ravida LEMTRADA'ga. Andmed on piiratud, kuid üldiselt ei täheldatud korduvalt ravitud patsientidel kilpnäärmehäirete raskusastme süvenemist. Edasist ravi LEMTRADA'ga tuleb kaaluda individuaalsel alusel, arvestades vastava patsiendi kliinilist seisundit.

Kilpnäärme talitluse laboratoorsed näitajad, nt kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme määramine, tuleb teha enne ravi algust ja seejärel iga 3 kuu järel kuni 48 kuu möödumiseni viimasest infusioonist. Pärast seda ajaperioodi tuleb laboratoorseid uuringuid teha kilpnäärme talitlushäirele viitava kliinilise leiu alusel.

Kilpnäärmehaigused on eriti ohtlikud rasedatele naistele (vt lõik 4.6).

Kliinilistes uuringutes tekkis kilpnäärme haigusjuht 74% patsientidest, kellel uuringut alustades leiti anti-türeoidperoksüdaasi (anti-TPO) antikehad, võrreldes 38% patsientidest, kellel uuringut alustades antikehi ei leitud. Enamikul (ligikaudu 80%) patsientidest, kellel tekkis kilpnäärme haigusjuht pärast ravi, ei olnud ravieelselt anti-TPO antikehasid. Seetõttu võib patsiendil tekkida kilpnäärme kõrvalnäht, sõltumata anti-TPO antikehade olemasolust ravieelselt, ning kõikidel patsientidel tuleb perioodiliselt teha kõik uuringud ülalkirjeldatud viisil.

Tsütopeeniad

Hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes on harva teatatud võimalikest autoimmuunsetest tsütopeeniatest, nt neutropeenia, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeenia. Tsütopeeniate kontrolliks tuleb kasutada hemogrammi tulemusi (vt ITP eespool). Kui tsütopeenia leiab kinnitust, tuleb viivitamata alustada sobiva meditsiinilise sekkumisega, k.a spetsialisti juurde suunamine.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes määratleti infusiooniga seotud reaktsioonid kui mistahes kõrvaltoimed, mis tekkisid LEMTRADA infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Enamik neist võib olla põhjustatud tsütokiinide infusiooniaegsest vabanemisest. Enamikul LEMTRADA'ga ravitud hulgiskleroosiga patsientidest tekkisid kliinilistes uuringutes 12 mg LEMTRADA manustamise ajal ja/või kuni 24 tunni jooksul pärast manustamist kerged kuni keskmised infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli esimese ravikuuri ajal suurem kui järgnevate ravikuuride ajal. Läbi kõigi saadaolevate järelkontrollide (k.a patsiendid, kes said täiendavaid ravikuure) kuulusid kõige sagedasemate infusiooniga seotud reaktsioonide hulka peavalu, lööve, pürektsia, iiveldus, urtikaaria, sügelus, unetus, külmavärinad, kuumahood, väsimus, düspnoe, düsgeusia (maitsehäired), ebamugavustunne rinnus, generaliseerunud lööve, tahhükardia, bradükardia, düspepsia, peapööritus ja valu. Tõsised reaktsioonid tekkisid 3% patsientidest ja olid peavalu, pürektsia, urtikaaria, tahhükardia, kodade virvendusarütmia, iiveldus, ebamugavustunne rinnus ja hüpotensioon. Anafülaksia kliinilised tunnused võivad olla sarnased infusioonireaktsioonide kliiniliste

tunnustega, kuid on tõsisemad või potentsiaalselt eluohtlikud. Võrreldes infusiooniga seotud reaktsioonidega, on anafülaksiaga seotud reaktsioonidest teatatud harva.

Infusioonireaktsioonide leevendamiseks soovitatakse premedikatsiooni (vt lõik 4.2). Kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati enamikule patsientidest antihistamiine ja/või antipüreetikume vähemalt enne ühte LEMTRADA infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad patsientidel tekkida premedikatsioonist hoolimata. LEMTRADA infusiooni ajal ja 2 tundi pärast infusiooni on soovitatav patsiente infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes jälgida. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel ravige seda sümptomaatiliselt vastavalt vajadusele. Kui infusiooni hästi ei taluta, võib infusiooni kestust pikendada. Tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide tekkel tuleb kaaluda intravenoosse infusiooni viivitamatut peatamist. Kliinilistes uuringutes oli ravi katkestamist vajava anafülaksia või tõsiste reaktsioonide teke väga harv. Arstid peavad olema teadlikud patsiendi südame seisundist, sest infusiooniga seotud reaktsioonidel võivad olla kardiaalsed sümptomid, nt tahhükardia. Saadaval peavad olema vahendid anafülaksia või tõsiste reaktsioonide raviks.

Infektsioonid

Hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes kestusega kuni 2 aastat tekkisid infektsioonid 71% patsientidest, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg, võrreldes 53% patsientidest, keda raviti naha alla manustatava interferoon beeta-1a-ga (IFNB 1a) annuses 44 µg 3 korda nädalas ja infektsioonid olid peamiselt kerge kuni keskmise raskusega. Infektsioonid, mis tekkisid sagedamini LEMTRADA'ga ravitud patsientidel kui IFNB 1a-ga ravitud patsientidel, olid muuhulgas nasofarüngiit, kuseteede infektsioonid, ülemiste hingamisteede infektsioonid, sinusiit, huuleherpes, gripp ja bronhiit. Tõsised infektsioonid tekkisid 2,7% LEMTRADAGA ravitud patsientidest, võrreldes 1% patsientidest, keda raviti IFNB-1a-ga hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes. Tõsised infektsioonid LEMTRADA rühma patsientidel olid muuhulgas apenditsiit, gastroenteriit, pneumoonia, *herpes zoster* ja hambainfektsioonid. Infektsioonid olid üldiselt tüüpilise kestusega ja taandusid tavapärase medikamentoosse raviga.

Mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul, alates esimesest kokkupuutest LEMTRADA'ga, oli infektsioonide kumulatiivne aastane määr 0,99, võrreldes 1,27-ga kontrollitud kliinilistes uuringutes.

Tõsised *varicella zoster* viirusinfektsioonid, k.a esmane *varicella* ja *varicella zoster* reaktivatsioon, tekkisid kliinilistes uuringutes sagedamini patsientidel, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg (0,4%) kui IFNB-1a-ga ravimisel (0%). Emakakaela inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioonidest, k.a emakakaela düsplaasiast, on samuti teatatud 12 mg LEMTRADAGA ravitud patsientidel (2%). Naispatsientidel on soovitatav läbi viia HPV-alane sõeluuring kord aastas.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes LEMTRADA ja IFNB-1a-ga ravitud patsientidel on teatatud ka tuberkuloosist. Aktiivsest ja latentsest tuberkuloosist on teatatud 0,3% LEMTRADAGA ravitud patsientidest, enamasti endeemilistes piirkondades. Enne ravi alustamist LEMTRADA'ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikule ravijuhendile.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud listerioosist ja listeria-meningiidist, tavaliselt ühe kuu jooksul pärast LEMTRADA infusiooni. Infektsiooniriski vähendamiseks peavad LEMTRADA'ga ravitavad patsiendid vältima termiliselt töötlemata või puudulikult töödeldud lihasaaduste, toorjuustude ja pastöriseerimata piimasaaduste tarbimist kaks nädalat enne, ravi ajal ning vähemalt üks kuu pärast LEMTRADA infusiooni.

Hulgiskleroosi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkisid pindmised seeninfektsioonid, eriti oraalne ja vaginaalne kandidoos, sagedamini LEMTRADA'ga ravitud patsientidel (12%) kui IFNB-1a-ga ravitud patsientidel (3%).

LEMTRADA infusioone saanud patsientidel on teatatud pneumoniidist. Enamik juhtudest tekkis ühe kuu jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. Patsiente peab juhendama, et nad teataksid pneumoniidi

sümptomitest, mis võivad muuhulgas olla õhupuudus, köha, vilistav hingamine, valu või pingetunne rindkeres ja hemoptüüs.

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamist LEMTRADA'ga edasi lükata kuni infektsiooni lahenemiseni. LEMTRADA'ga ravitavaid patsiente peab juhendama, et nad teataksid infektsioonisümptomitest arstile.

Esimesel LEMTRADA ravipäeval tuleb alustada suukaudset herpesviiruse vastast profülaktikat, mis peab kestma vähemalt 1 kuu pärast iga ravikuuri lõppu. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda päevas või sellega samaväärset ravimit.

LEMTRADA't ei ole hulgiskleroosi raviks manustatud samaaegselt antineoplastiliste või immunosupressiivsete ravimitega või pärast neid. Sarnaselt muulaadse immunomoduleeriva raviga peab LEMTRADA manustamist kaaludes arvestama võimalikku koostoimet patsiendi immuunsüsteemile. LEMTRADA samaaegne kasutamine mistahes sellise ravimiga võib suurendada immunosupressiooni riski.

Puuduvad andmed LEMTRADA seose kohta B-hepatiidi viiruse (HBV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) reaktivatsiooniga, sest tõendatud aktiivsete või krooniliste infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Tuleb kaaluda kõrge HBV ja/või HCV infektsiooniriskiga patsientide söeluuringut enne ravi alustamist LEMTRADA'ga ja ettevaatlik tuleb olla LEMTRADA määramisel patsientidele, kes on tuvastatud kui HBV ja/või HCV kandjad, sest neil patsientidel võib olla pöördumatu maksakahjustuse risk seoses olemasoleva viiruse võimaliku reaktivatsiooniga.

Pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt muulaadse immunomoduleeriva raviga, peab olema ettevaatlik, alustades ravi LEMTRADA'ga patsientidel, kellel on olnud ja/või on pahaloomuline kasvaja. Hetkel ei ole teada, kas LEMTRADA suurendab kilpnäärme pahaloomulise kasvaja tekkeriski, sest kilpnäärme autoimmuunsus on riskitegur kilpnäärme pahaloomuliste kasvajate tekkimiseks.

Kontratseptsioon

Hiirtel täheldati LEMTRADA platsentaalbarjääri läbimist ja potentsiaalset farmakoloogilist aktiivsust gestatsiooni ajal ja pärast poegimist. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal LEMTRADA'ga ja 4 kuud pärast ravikuuri (vt lõik 4.6).

Vaktsiinid

Patsientidel on soovitatav täita kohalikud immuniseerimisalased nõuded vähemalt 6 kuud enne ravi alustamist LEMTRADA'ga. Immuunvastuse tekkimise võimet mistahes vaktsiinile pärast ravi LEMTRADA'ga ei ole uuritud.

Viiruslike elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast LEMTRADA ravikuuri ei ole hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes ametlikult uuritud ja neid vaktsiine ei tohi manustada hulgiskleroosiga patsientidele, kes on hiljuti saanud LEMTRADA ravikuuri.

Varicella zoster viiruse antikehade määramine/vaktsineerimine

Sarnaselt mistahes immuunmoduleeriva ravimiga, tuleb enne LEMTRADA ravikuuri alustamist kõikidel tuulerõugeid mittepõdenud või *varicella zoster* viiruse (VZV) vastu vaktsineerimata patsientidel määrata VZV vastased antikehad. Enne ravi alustamist LEMTRADA'ga tuleb kaaluda puuduvate antikehadega patsientide vaktsineerimist VZV vastu. VZV vaktsinatsiooni täieliku toime tekke võimaldamiseks lükake ravi LEMTRADA'ga edasi 6 nädalaks pärast vaktsineerimist.

Patsientide jälgimiseks soovitatavad laboratoorsed analüüsid

Laboratoorsed analüüsid tuleb teha perioodiliselt kuni 48 kuu jooksul pärast LEMTRADA viimast ravikuuri, et jälgida patsiente autoimmuunhaiguste varaste sümptomite suhtes:

- Diferentsiaalloodusega hemogramm (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaste intervallidega)
- Kreatiniini tase seerumis (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaste intervallidega)
- Uriinianalüüs koos mikroskoopiaga (pärast ravi iga 3 kuu järel)
- Kilpnäärme funktsiooni test, nt kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme määramine (enne ravi alustamist ja seejärel iga 3 kuu tagant)

Pärast seda ajaperioodi tuleb nefropaatiale või kilpnäärme talitlushäiretele viitavaid kliinilisi leide täiendavalt uurida.

Ettevõtte rahastatud uuringute väline teave alemtuzumabi kasutamise kohta enne müügiloa väljastamist LEMTRADA'le

Alemtuzumabi kasutamisel B-rakulise kroonilise lümfoidse leukeemia (B-CLL) ja muude haiguste raviks, üldjuhul suuremates annustes (nt 30 mg) ja sagedamini, kui hulgiskleroosi ravis soovituslik, enne müügiloa väljastamist LEMTRADA'le on kindlaks tehtud järgmised kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, mistõttu ei ole nende sageduse usaldusväärne hindamine või põhjusliku seose kindlakstegemine alemtuzumabiga alati võimalik.

Autoimmuunhaigused

Alemtuzumabiga ravitud patsientidel teatatud autoimmuunhaiguste hulka kuuluvad neutropeenia, hemolüütiline aneemia (k.a üks surmaga lõppenud juht), omandatud hemofiilia, basaalmembraanivastane glomerulonefriit ja kilpnäärmehaigused. Alemtuzumabiga ravitud ilma hulgiskleroosita patsientidel on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud autoimmuunsetest häiretest, k.a autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast, autoimmuunsest trombotsütopeeniast, aplastilisest aneemiast, Guillain-Barré sündroomist ja kroonilisest põletikulisest demüeliniseerivast polüneuropaatiast. Ühel alemtuzumabiga ravitud onkoloogilisel patsiendil teatati positiivsest Coombsi testist. Ühel alemtuzumabiga ravitud onkoloogilisel patsiendil teatati surmaga lõppenud transfusiooniga seotud transplantaat-peremehe-vastu haigusest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Hulgiskleroosi puhul kasutatavatest annustest suuremate ja sagedamate annustega alemtuzumabiga ravimisel on ilma hulgiskleroosita patsientidel täheldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infusiooniga seotud reaktsioone, muuhulgas bronhospasmi, hüpoksiat, sünkoopi, kopsuinfiltraate, ägeda respiratoorse distressi sündroomi, hingamisseiskust, müokardi infarkti, arütmiaid, ägedat südamepuudulikkust ja südameseiskust. Teatatud on ka tõsistest anafülaktilistest ja muudest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Hulgiskleroosi mittepõdevate patsientide ravimisel alemtuzumabiga suuremas annuses ja sagedamini kui hulgiskleroosi puhul on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud viiruslikest, bakteriaalsetest, algloomade põhjustatud ja seeninfektsioonidest, k.a latentsete infektsioonide reaktivatsioonist. B-CLL-iga patsientidel on teatatud progressiivsest mitmekordelisest leukoentsefalopaatiast (PML) ravi korral alemtuzumabiga või ilma selleta. PML-i esinemissagedus alemtuzumabiga ravitud B-CLL-iga patsientidel ei ole suurem kui üldine tavapärane sagedus.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Hulgiskleroosita patsientidel on teatatud tõsistest veritsusreaktsioonidest.

Südame häired

Alemtuzumabiga ravitud hulgiskleroosita patsientidel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ainetega, on teatatud südame paispuudulikkusest, kardiomiopaatiast ja väljutusfraktsiooni langusest.

Epstein-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivsed häired

Ettevõtte rahastatud uuringute väliselt on täheldatud Epstein-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivseid häireid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hulgiskleroosiga patsientidele soovitatavat annust kasutades ei ole LEMTRADA'ga läbi viidud ametlikke ravimite koostoimeuuringuid. Kontrollitud kliinilises uuringus pidid hulgiskleroosiga patsiendid lõpetama eelneva ravi beetainterferooni ja glatirameeratsetaadiga 28 päeva enne ravi alustamist LEMTRADA'ga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Kontsentratsioon seerumis oli madal või tuvastamatu ligikaudu 30 päeva pärast iga ravikuuri. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid LEMTRADA ravikuuri ajal ja 4 kuud pärast seda ravikuuri.

Rasedus

Andmed LEMTRADA kasutamise kohta rasedatel on piiratud. LEMTRADA't tohib rasedatele manustada ainult juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Inimese IgG läbib teadaolevalt platsentaalbarjääri; alemtuzumab võib samuti platsentaalbarjääri läbida ja seega lootele potentsiaalselt ohtlik olla. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas alemtuzumab manustamine rasedatele naistele võib loodet kahjustada või reproduktiivsüsteemi mõjutada.

Kilpnäärmehaigustega (vt lõik 4.4 Kilpnäärmehaigused) kaasnevad rasedatele naistele erilised riskid. Hüpotüreoosi raseduse ajaks ravimata jäämine suurendab raseduse katkemise ja loote haiguste, nt vaimse alaarengu või kääbuskasvu, tekkeriski. Gravesi tõvega emadel võivad ema kilpnääret stimuleeriva hormooni retseptori antikehad kanduda üle arenevale lootele ja põhjustada mõõduvat vastündinute Gravesi tõbe.

Imetamine

Alemtuzumabi manustamisel imetavatele emashiirtele leiti seda nende piimas ja järglaste organismis.

Ei ole teada, kas alemtuzumab eritub rinnapiimaga. Riski imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb imetamine lõpetada iga LEMTRADA ravikuuri ajaks ja 4 kuuks pärast iga ravikuuri viimast infusioonikorda. Rinnapiimaga edasi antava immuunsuse kasu imikule võib siiski üles kaaluda potentsiaalse riski kokkupuutest alemtuzumabiga.

Fertiilsus

LEMTRADA mõju kohta fertiilsusele puuduvad piisavad kliinilised ohutusalsed andmed. Alamuuringus 13 meessoost LEMTRADA'ga ravitud patsiendil (raviannus kas 12 mg või 24 mg) ei leitud tõendeid aspermiast, azoospermiast, püsivalt langenud spermatoosidide arvust, motiilsuse häiretest ega spermatoosidide morfoloogiliste kõrvalekallete suurenemisest.

CD52 sisaldub teadaolevalt inimese ja näriliste reproduktiivsüsteemi kudedes. Loomkatsed on näidanud toimet humaniseeritud hiirte fertiilsusele (vt lõik 5.3), võimalik mõju inimese fertiilsusele kokkupuuteperioodi ajal ei ole olemasolevate andmete põhjal siiski teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

LEMTRADA toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Enamikul patsientidest tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmnevad ravi ajal või 24 tunni jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. Mõned infusiooniga seotud reaktsioonid (nt peapööritus) võivad patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada ning nende taandumiseni tuleks olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist kliinilistes uuringutes

Kliiniliste uuringute koondandmete analüüsi ohutuspopulatsioon koosneb 1486 hulgiskleroosiga patsiendist, keda raviti LEMTRADA'ga (12 mg või 24 mg), jälgimisperioodi mediaanseks kestuseks 6,1 aastat (maksimaalselt 12 aastat), andes kogutulemuseks 8635 patsient-aasta pikkuse ohutuse kontrollperioodi.

Olulisimad kõrvaltoimed on autoimmuunhaigused (ITP, kilpnäärmehaigused, nefropaatiad, tsütopeniad), infusiooniga seotud reaktsioonid ja infektsioonid. Neid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Kõige tavalisemad LEMTRADA kõrvaltoimed ($\geq 20\%$ patsientidest) olid lööve, peavalu, pürektsia ja hingamisteede infektsioonid.

Kõrvaltoimete tabel

All olev tabel põhineb kõikide kliiniliste uuringute olemasolevate järelkontrollide ohutuse koondandmetel kõikide patsientide kohta, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg. Kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 0,5\%$ patsientidest, on loetletud vastavalt ravimijärelevalve meditsiinisisõnastiku (MedDRA) organsüsteemi klassidele (SOC) ja eelistuslikule terminile (PT). Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed uuringutes 1, 2, 3 ja 4 ning turuletulekujärgsest ohutusseirest, mida täheldati $\geq 0,5\%$ patsientidest, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, herpesviirus-infektsioon ¹ , herpes zoster infektsioon ²	Alumiste hingamisteede infektsioon, gastroenteriit, suu kandidoos, vulvovaginaalne kandidoos, gripp, kõrvainfektsioon, pneumoonia, vaginaalinfektsioon	Hambainfektsioon, hambaabstsess, onühhomükoos, viiruslik gastroenetriit, gingiviit, naha seeninfektsioon, tonsilliit, äge sinusiit, bakteriaalne vaginooos, tselluliit, pneumoniit	Listerioos/ listeria-meningiit

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopenia, leukopenia	Lümfadenopaatia, immuunne trombotsütopeeniline purpur, trombotsütopeenia, leukotsüütide arvu suurenemine, aneemia, hematokriti langus, neutrofiilia, eosinofiilide arvu suurenemine	Monotsütoos	
Immuunsüsteemi häired		Tsütokiinide vabanemise sündroom	Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired	Basedowi tõbi, hüpertüreos, hüpötüreos	Autoimmuunne türeoidiit, struuma, kilpnäärmevastaste antikehade leid		
Psühhiaatrilised häired		Unetus*, ärevus, depressioon		
Närvisüsteemi häired	Peavalu*	Hulgiskleroosi ägenemine, pööratud tunne*, hüpesteesia, paresteesia, treemor, düsgeusia*	Sensoorsed häired, hüpersteesia	
Silma kahjustused		Konjunktiviit, endokriinne oftalmopaatia, nägemise hägustumine	Diploopia	
Kõrva ja labürindi häired		Vertiigo	Kõrvavalu	
Südame häired	Tahhükardia*	Bradükardia*, palpitatsioonid		
Vaskulaarsed häired	Kuumahood*	Hüpotensioon*, hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe*, köha, ninaverejooks, luksumine, orofarüingealne valu	Pitsitustunne kurgus, kurguärritus, astma, produktiivne köha	
Seedetrakti häired	Iiveldus*	Kõhuvalu, oksendamine, diarröa, düspepsia*, stomatiit	Kõhukinnisus, gastroösofageaalne reflukshaigus, igemete veritsus, suukuivus, düsfaagia, seedetrakti häired, veriroe	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired		Aspartaat-aminotransferaasi tõus,alaniin-aminotransferaasi tõus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria*, lööve*, sügelus*, generaliseerunud lööve*	Erüteem, ekhümoosid, alopeetsia, hüperhidroos, akne	Villide teke, öine higistamine, nahakahjustus, näo paistetus, ekseem, dermatiit	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihaskoe valu, lihasnõrkus, liigesvalu, seljavalu, jäsemete valu, lihasspasmid, kaelavalu	Lihaskoe valu, lihas-skeleti jäikus, rindkere lihas-skeleti valu, jäsemete düskomfort	
Neerude ja kuseteede häired		Proteinuuria, hematuria	Neerukivid, ketonuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia, ebaregulaarsed menstruatsioonid	Emakakaela düsplaasia, amenorröa	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia*, väsimus*, külmavärinad*	Ebamugavustunne rindkeres*, valu*, perifeersed tursed, asteenia, gripilaadne haigus, halb enesetunne, valu infusioonikohal		
Uuringud		Vere kreatiniinisalduse suurenemine, lümfotsüütide arvu suurenemine, leukotsüütide esteraas uriinis	Kaalulangus, kaalutõus, erütrotsüütide arvu langus, bakterileid uuringus, CD4/CD8 suhtarvu vähenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, erütrotsüütide keskmise mahu suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus, infusiooniga seotud reaktsioon		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isu vähenemine	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)*			Naha papilloom	

¹ Herpesviirusinfektsioon hõlmab järgmisi eelistermineid: suu herpes, *herpes simplex*, genitaalherpes, herpesviirusinfektsioon, suguelundite *herpes simplex*, herpesdermatiit, silmade *herpes simplex*, seroloogiliselt positiivne *herpes simplex*.

² *Herpes zoster* hõlmab järgmisi eelistermineid: *herpes zoster*, naha dissemineerunud *herpes zoster*, silmade *herpes zoster*, silmaherpes, neuroloogiline *herpes zoster* infektsioon, *herpes zoster* meningiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tabelis 1 tärniga (*) märgitud kõrvaltoimed hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioonidena teatatud kõrvaltoimeid. Infusiooniga seotud reaktsioonide hulka kuuluvad ka kodade virvendusarütmia ja anafülaksia, mis tekivad harvemini kui kõrvaltoimete lävendväärtus 0,5% (vt lõik 4.4).

Ohutusprofiil pikaajalisel jälgimisperioodil

Kõrvaltoimete liik, k.a tõsidus ja raskus, mida täheldati LEMTRADA ravirühmades kogu olemasoleva jälgimisperioodi jooksul (k.a patsiendid, kes manustasid täiendavaid ravikuure) oli sarnane toimiva kontrollravimiga uuringutes täheldatuga.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes jätkanud patsientidel, kes ei saanud ühtki LEMTRADA täiendavat ravikuuri pärast kahte esmast ravikuuri, oli enamiku kõrvaltoimete määr (juhte patsient-aasta kohta) 3...6. aastal samaväärne või vähenenud, võrreldes esimese ja teise aastaga. Kilpnäärme kõrvaltoimete määr oli kõrgeim kolmandal aastal ja seejärel vähenes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati kahele hulgiskleroosiga patsiendile ühe infusiooniga kogemata kuni 60 mg LEMTRADA't (st esmase ravikuuri koguanus) ja neil tekkisid tõsised kõrvaltoimed (peavalu, lööve ja kas hüpotensioon või siinustahhükardia). Kliinilistes uuringutes testitud suuremad LEMTRADA annused võivad suurendada infusiooniga seotud kõrvaltoimete või selle immuunmõjude intensiivsust ja/või kestust.

Alemtuzumabi üleannustamise vastu pole teadaolevat antidooti. Ravi seisneb ravimi manustamise peatamises ja toetavas ravis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA34.

Toimemehhanism

Alemtuzumab on rekombinantne DNA-põhine humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on suunatud rakupinna 21...28 kD glükoproteiini CD52 vastu. Alemtuzumab on IgG1 kapp antikeha,

millel on inimese muutuv ja konstantne regioon ning närilise (roti) monoklonaalse antikeha komplementaarsust määratlevad regioonid. Antikeha ligikaudne molekulmass on 150 kD.

Alemtuzumab seondub rakupinna antigeeni CD52-ga, mida leidub palju T- (CD3+) ja B-lümfotsüütidel (CD19+) ning vähem loomulikel tapjarakkudel, monotsüütidel ja makrofaagidel. Neutrofiilidel, plasmarakkudel ja luuüdi tüvirakkudel on CD52 vähe või üldse mitte. Alemtuzumab toimib antikehast sõltuva rakkude tsütolüüsi ja komplemedi vahendatud lüüsi kaudu pärast seondumist T- ja B-lümfotsüütide rakupinnale.

Mehhanismi, mille kaudu LEMTRADA hulgiskleroosile ravitoimet avaldab, ei ole täielikult välja selgitatud. Uuringud viitavad siiski immuunmoduleerivale toimele lümfotsüütide kulutamise ja taastekke kaudu, k.a:

- Mõnede lümfotsüütide alarühmade arvu, proportsioonide ja omaduste muutumine pärast ravi
- Regulaatorsete T-rakkude alarühmade osakaalu suurenemine
- T- ja B-mälurakkude osakaalu suurenemine
- Mõõduvad toimed kaasasündinud immuunsuse komponentidele (st neutrofiilid, makrofaagid, NK-rakud)

Tsirkuleerivate B- ja T-rakkude arvu langus LEMTRADA toimet ja sellele järgnev repopulatsioon võib vähendada relapside tekke võimalust, mis lõpuks aeglustab haiguse progresseerumist.

Farmakodünaamilised toimed

LEMTRADA langetab tsirkuleerivate T- ja B-lümfotsüütide arvu kuni amendumiseni pärast igat ravikuuri; madalamaid väärtusi on täheldatud 1 kuu pärast ravikuuri lõppu (varaseim ravijärgne ajapunkt 3. faasi uuringutes). Lümfotsüütide populatsioon taastub aja jooksul ja B-rakud taastumine lõpeb tavaliselt 6 kuuga. CD3+ ja CD4+ lümfotsüütide arv tõuseb normi poole aeglasemalt ning üldjuhul ei taastu algväärtuseni 12 kuu jooksul pärast ravi. Ligikaudu 40% patsientidest jõudis lümfotsüütide koguarv normi alumise piirini 6 kuud pärast igat ravikuuri ja ligikaudu 80% patsientidest jõudis lümfotsüütide koguarv normi alumise piirini 12 kuud pärast iga ravikuuri.

Neutrofiile, monotsüüte, eosinofiile, basofiile ja loomulikke tapjarakke mõjutab LEMTRADA vaid mõõduvalt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

LEMTRADA ohutust ja efektiivsust hinnati 3 randomiseeritud, hindajale pimemeetodil, aktiivse võrdlusravimiga kliinilises uuringus ja 1 kontrollrühmata, pimemeetodil hinnatud jätku-uuringus RRMS-iga patsientidel.

Uuringute 1, 2, 3 ja 4 uuringuplaan ja demograafilised näitajad on esitatud vastavalt tabelis 2

Tabel 2: Uuringute 1, 2, 3 ja 4 uuringuplaan ja lähtenäitajad			
	Uuring 1	Uuring 2	Uuring 3
Uuringu nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Uuringuplaan	Kontrollitud, juhuslikustatud, hindaja pimemeetod	Kontrollitud, juhuslikustatud, hindaja ja annuse pimemeetod	Kontrollitud, juhuslikustatud, hindaja pimemeetod

Haiguse anamnees	Aktiivse hulgiskleroosiga patsiendid, mis on määratletud kui vähemalt 2 haiguse ägenemist viimase 2 aasta jooksul.		Aktiivse hulgiskleroosiga patsiendid, mis on määratletud kui vähemalt 2 haiguse ägenemist viimase 2 aasta jooksul ja 1 või enam kontrasteeruvat kahjustust
Jälgimisperiood	2 aastat		3 aastat‡
Uuringupopulatsioon	Eelnevalt ravimata patsiendid	Eelneva ravi suhtes ebapiisava ravivastusega patsiendid *	Eelnevalt ravimata patsiendid
Lähtenäitajad			
Keskmine vanus (aastat)	33	35	32
Haiguse keskmine/mediaanne kestus	2/1,6 aastat	4,5/3,8 aastat	1,5/1,3 aastat
Hulgiskleroosi eelneva ravi keskmine kestus (≥1 ravimit)	Puudub	36 kuud	Puudub
%, kes olid saanud ≥2 eelnevat hulgiskleroosi ravikuuri	Ei ole kohaldatav	28%	Ei ole kohaldatav
EDSS skoori keskmine lähteväärtus	2,0	2,7	1,9
	Uuring 4		
Uuringu nimi	CAMMS03409		
Uuringuplaan	Kontrollimata, pimemeetodil hinnatud jätku-uuring		
Uuringupopulatsioon	Patsiendid, kes osalesid uuringutes CAMMS223, CAMMS323 või CAMMS32400507 (vt lähtenäitajaid ülalpool)		
Jätkuperiood	4 aastat		

* Määratletud patsientidena, kellel on olnud vähemalt 1 ägenemine pärast vähemalt 6-kuulist ravi beetainterferooniga või glatirameeratsetaadiga.

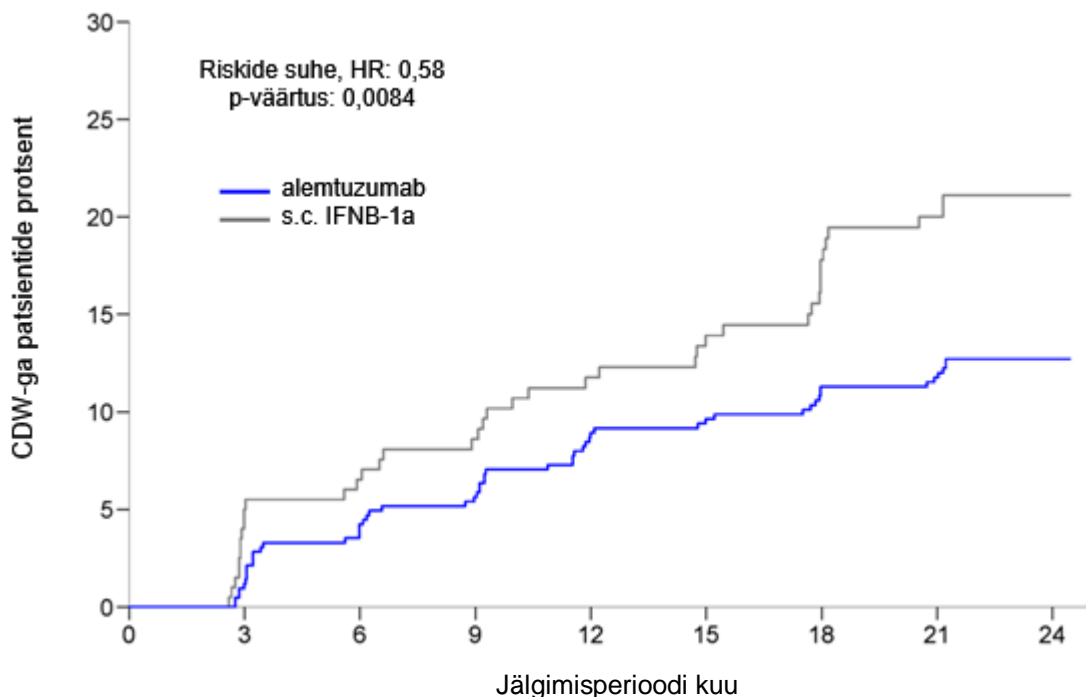
‡ Uuringu esmast tulemusnäitajat hinnati 3. aastal. Täiendava jälgimise lisaandmed on mediaanselt 4,8 aasta (maksimaalselt 6,7) kohta.

Uuringute 1 ja 2 tulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3: Uuringute 1 ja 2 olulised kliinilised ja MRT-tulemused				
	Uuring 1		Uuring 2	
Uuringu nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Kliinilised tulemusnäitajad				
Ägenemiste määr ¹				
Ägenemiste määr aasta kohta (ingl 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)
Sageduste suhe (95% CI) Riski vähenemine	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Puue ² (Puude kinnitatud süvenemine [ingl CDW] ≥6 kuud ¹) Patsiendid, kellel on 6 kuu CDW (95% CI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)

Riskide suhe (HR) (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Ilma ägenemiseta patsiendid) 2. aastal (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)
EDSS skoori muutus, võrreldes algväärtusega 2 ³ . aastal (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)
MRT-tulemused (0...2 aastat)				
MRT-T2 koldeleiu ruumala mediaanne protsentuaalne muutus	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Uute või suurenevate T2-kolletega patsiendid 2. aastal	48,5% (p = 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%
Gadoliiniga esiletulevate kolletega patsiendid 2. aastal	15,4% (p = 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Uute madala tihedusega T1-kolletega patsiendid 2. aastal	24,0% (p = 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Aju parenhüümifraktsiooni mediaanne protsentuaalne muutus	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Esmased tulemusnäitajad: ARR & CDW. Uuring oli edukas, kui saavutati vähemalt üks kahest esmasest tulemusnäitajast.</p> <p>2 Puude kinnitatud süvenemine (ingl <i>confirmed disability worsening</i>, CDW) oli määratletud vähemalt 1-punktilise tõusuna puudeseisundi laiendatud skaalal (ingl <i>expanded disability status scale</i>, EDSS) EDSS skoori lähteväärtusest \geq 1,0 (1,5-punktiline tõus patsientidel, kelle EDSS skoori lähteväärtus oli 0), mis püsis 6 kuud.</p> <p>3 Hinnanguline, kasutades korduvateks mõõtmisteks kombineeritud mudelit.</p>				

Joonis 1: Aeg puude 6-kuulise kinnitatud süvenemiseni (CDW) uuringus 2



Ägenemise raskusaste

Kooskõlas toimega ägenemiste määrale näitasid uuringu 1 (CAMMS232) täiendavad analüüsid, et LEMTRADA'ga annuses 12 mg/päevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähennemine 61%, $p=0,0056$) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi (vähennemine 58%, $p<0,0001$), võrreldes IFNB-1a-ga.

Uuringu 2 (CAMMS32400507) täiendavad analüüsid näitasid, et LEMTRADA'ga annuses 12 mg/päevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähenemine 48%, $p=0,0121$) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi (vähenemine 56%, $p<0,0001$) või hospitaliseerimist (vähenemine 55%, $p=0,0045$), võrreldes IFNB-1a-ga.

Puude kinnitatud vähenemine (ingl confirmed disability improvement, CDI)

Aeg CDI alguseni oli määratletud vähemalt 1-punktilise langusena puudeseisundi laiendatud skaalal (EDSS) EDSS-skoori lähteväärtusest ≥ 2 , mis püsis vähemalt 6 kuud. CDI on puude püsiva paranemise mõõt. Uuringus 2 saavutas CDI 29% LEMTRADA'ga ravitud patsientidest, kuid selle tulemuseni jõudsid ainult 13% subkutaanse IFNB-1a-ga ravitud patsientidest. Erinevus oli statistiliselt oluline ($p=0,0002$).

Uuring 3 (2. faasi uuring CAMMS223) hindas LEMTRADA ohutust ja efektiivsust RRMS-iga patsientidel 3 aasta jooksul. Patsientide EDSS-skoor oli 0...3,0, neil oli olnud vähemalt 2 hulgiskleroosi kliinilist episoodi 2 eelneval aastal ja uuringusse kaasamisel oli ≥ 1 gadoliiniga esiletulev kolle. Patsientidel ei olnud hulgiskleroosi varem ravitud. Patsiente raviti LEMTRADA'ga 12 mg/päevas (N=108) või 24 mg/päevas (N=108), manustatuna üks kord päevas uuringu alguskuul (kuu 0) 5 päeva ja 12. kuul 3 päeva, või subkutaanse IFNB-1a- ga (N = 107), manustatuna subkutaanselt annuses 44 μ g 3 korda nädalas 3 aasta jooksul. Nelikümmend kuus patsienti said kolmanda ravikuuri LEMTRADA'ga 12 mg/päevas või 24/mg päevas 24. kuu 3 päeval.

3. aastaks oli LEMTRADA vähendanud 6 kuu CDW riski 76% võrra (riskide suhe, HR 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545], $p<0,0006$) ja vähendanud ägenemiste määra aasta kohta (ingl *annualised relapse rate*, ARR) 67% võrra (määra suhe 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p<0,0001$), võrreldes subkutaanse IFNB-1a-ga. LEMTRADA'ga 12 mg/päevas olid EDSS-skoorid (algväärtusega võrreldes paranenud) oluliselt madalamad, võrreldes IFNB-1a-ga ($p<0,0001$).

Pikaajalise efektiivsuse andmed

Uuring 4 oli 3. faasi mitmekeskuseline, avatud, pimemeetodil hinnatud efektiivsuse ja ohutuse jätku-uuring RRMS-iga patsientidele, kes osalesid uuringutes 1, 2 või 3 (enne 3. ja 2. faasi uuringuid), et hinnata LEMTRADA pikaajalist efektiivsust ja ohutust. Uuring näitas efektiivsust ja ohutust mediaanselt 6 aasta kohta alates kaasamisest uuringutesse 1 ja 2. Jätku-uuringu (uuring 4) patsiendid võisid saada LEMTRADA täiendava(d) ravikuuri(d) pärast haiguse dokumenteeritud ägenemist, mida defineeriti kui vähemalt üks hulgiskleroosi ägenemine ja/või ≥ 2 uut või laienevat kahjustuskollet ajus või seljaajus magnetresonantsuuringus (MRT). Täiendava(te) kuuri(de)na manustati LEMTRADA't 12 mg/päevas 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg) vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravikuuri.

91,8% patsientidest, kes uuringutes 1 ja 2 said ravi LEMTRADA'ga annuses 12 mg, kaasati uuringusse 4. Neist läbis uuringu 82,7%. Ligikaudu pooled (51,2%) patsientidest, keda algselt raviti uuringutes 1 või 2 LEMTRADA'ga annuses 12 mg ja kes kaasati uuringusse 4, said ainult 2 esmast ravikuuri LEMTRADA'ga ja ei manustanud teisi haigust modifitseerivaid ravimeid 6-aastase jälgimisperioodi jooksul.

46,6% patsientidest, keda algselt raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg/ööpäev uuringutes 1 ja 2, said täiendavaid ravikuure pärast hulgiskleroosi aktiivsuse dokumenteeritud tõendamist (ägenemine ja/või MRT) ja raviarsti kordusravi otsust. Ükski parameeter uuringusse kaasamisel ei võimaldanud määratleda patsiente, kes hiljem võiksid vajada ühte või enamat täiendavat ravikuuri.

6 aasta vältel pärast esimest ravi LEMTRADA'ga oli järelkontrollis jätkavatel patsientidel hulgiskleroosi ägenemiste määr, magnetresonantsuuringus leitud aju kahjustuskolde moodustumine ja aju ruumala vähenemine samaväärne LEMTRADA raviefektiga uuringutes 1 ja 2, nagu ka valdavalt stabiilsed või paranenud puudeskoorid. Patsientidel, kes said ühe või enama täiendava ravikuuri LEMTRADA'ga, täheldati ägenemiste määra, magnetresonantsuuringus ilmneva aktiivsuse ja keskmiste puudeskooride paranemist pärast esimest või teist kordusravi LEMTRADA'ga (3. ja 4. ravikuur), võrreldes eelneva aasta ravitulemustega.

5 või enama ravikuuri kasud ja ohud pole täielikult kindlaks tehtud, kuid tulemused viitavad, et ohutusprofiil täiendavate kuuridega ei muutu. Täiendavaid ravikuure võib vajaduse korral manustada vähemalt 12 kuud pärast eelnevat kuuri.

Immunogeensus

Sarnaselt kõigi terapeutiliste valkudega on võimalik immunogeensus. Andmed näitavad patsientide protsenti, kelle analüüsitulemusi peeti alemtuzumabivastaste antikehade suhtes positiivseks, kasutades ensüüm-seotud immunosorbentanalüüsi (ELISA) ja kinnitamiseks konkureeriva sidumise analüüsi. Positiivseid proove hinnati täiendavalt voolutsütomeetrilise analüüsi abil inhibitsiooni suhtes *in vitro*. Hulgiskleroosi kontrollitud kliinilistes uuringutes osalevatelt patsientidelt koguti 1., 3. ja 12. kuul pärast iga ravikuuri algust seerumiproovid, et määrata alemtuzumabivastaseid antikehi. Ligikaudu 85% LEMTRADA'ga ravitud patsientidest leiti uuringu vältel alemtuzumabivastased antikehad ja 90% neist patsientidest leiti antikehad, mis inhibeerisid LEMTRADA seondumist *in vitro*. Patsientidel, kellel tekkisid alemtuzumabivastased antikehad, juhtus see 15. kuuks alates esimesest manustamisest. Alemtuzumabivastaste või inhibiitorsete alemtuzumabivastaste antikehade olemasolu ning efektiivsuse vähenemise, farmakodünaamika muutumise või kõrvaltoimete, k.a infusiooniga seotud reaktsioonide tekke vaheline seos puudus kahe ravikuuri jooksul. Mõnel patsiendil täheldatud alemtuzumabivastaste antikehade kõrget tiitrit on seostatud lümfotsüütide mittetäieliku ammendumisega kolmanda või neljanda ravikuuri järgselt, kuid alemtuzumabivastastel antikehadel ei olnud selget mõju LEMTRADA kliinilisele efektiivsusele või ohutusprofiilile. Antikehade leid sõltub suurel määral analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Lisaks võivad täheldatavat antikehade (k.a inhibiitorsete antikehade) leidu analüüsis mõjutada mitmed tegurid, k.a analüüsi meetodika, proovide käsitlemine, proovide kogumise aeg, samaaegselt võetavad ravimid ja kaasuvad haigused. Neil põhjustel võib LEMTRADA-vastaste antikehade esinemise võrdlemine teiste ravimpreparaatide vastaste antikehade esinemisega olla ebatäpne.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama alemtuzumabiga läbi viidud uuringute tulemusi vastündinute kuni 10-aastaste laste hulgiskleroosi ravimise osas (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Raviamet peatanud kohustuse esitada LEMTRADAGA läbi viidud uuringute tulemused retsideeruv-remiteeruva hulgiskleroosiga (RRMS) laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

LEMTRADA farmakokineetikat hinnati kokku 216 RRMS-iga patsiendil, kes said intravenoosseid infusioone kas 12 mg/päevas või 24 mg/päevas 5 järjestikusel päeval ja seejärel 3 järjestikusel päeval 12 kuud pärast esialgset ravikuuri. Kontsentratsioonid seerumis suurenesid ravikuuri iga järgneva annusega ja kõrgeimaid mõõdetud kontsentratsioone täheldati pärast ravikuuri viimast infusiooni. Manustades 12 mg/päevas, oli keskmine C_{max} 3014 ng/ml esmase ravikuuri 5. päeval ja 2276 ng/ml teise ravikuuri 3. päeval. Poolväärtusaeg oli ligikaudu 4...5 päeva ja oli ravikuuride vahel võrreldav, viies madala või tuvastamatu kontsentratsioonini seerumis ligikaudu 30 päeva pärast igat ravikuuri.

Alemtuzumab on valk, mille eeldatav metaboolne rada on lagundamine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks laialtlevinud proteolüütiliste ensüümide toimel. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha järeldusi vanuse, rassi ega soo mõjust LEMTRADA farmakokineetikale. LEMTRADA farmakokineetikat ei ole uuritud 55-aastastel ja vanematel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogenees ja mutagenees

Alemtuzumabi kantserogeense või mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Fertiilsus ja reproduktsioon

Ravil alemtuzumabiga, manustatuna intravenoosselt annustes kuni 10 mg/kg/päevas 5 järjestikust päeva (AUC 7,1 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku päevase annuse korral), polnud mõju isaste huCD52 transgeensete hiirte fertiilsusele ja reproduktiivsele sooritusvõimele. Normaalsete spermatoosidide arv oli kontrollrühmadega võrreldes oluliselt langenud (< 10%) ja kõrvalekalletega spermatoosidide arv (lahtitunud pead või peade puudumine) oli oluliselt tõusnud (kuni 3%). Need muudatused ei mõjutanud siiski fertiilsust ja neid peeti seega mittekahjulikeks.

Emastel hiirtel, kellele annustati alemtuzumabi intravenoosselt kuni 10 mg/kg/päevas (AUC 4,7 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku päevase annuse korral) 5 järjestikust päeva enne metsikut tüüpi isashiirega kokkupanekut, oli kollaskehade ja implantatsioonikohtade keskmine arv hiire kohta oluliselt madalam kui kandeainet saanud loomad. Tiinetel hiirtel, kellele manustati 10 mg/kg/päevas, täheldati gestatsioonikaalu juurdekasvu vähenemist kandeainet saanud kontrollrühma suhtes.

Reproduktiivtoksilisuse uuring tiinetel hiirtel, kellele manustati alemtuzumabi intravenoosselt kuni 10 mg/kg/päevas (AUC 2,4 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku annuse korral 12 mg/päevas) 5 järjestikust päeva gestatsiooni ajal, näitas selliste emasloomade arvu olulist tõusu, kelle kõik looted surid või resorbeerusid, koos kaasuva eluvõimeliste loodetega emasloomade arvu langusega. Annustega kuni 10 mg/kg/päevas ei täheldatud ühtki välist, pehmekoe või skeleti väärarengut või muutust.

Hiirtel täheldati alemtuzumabi platsentaalbarjääri läbimist ja potentsiaalset farmakoloogilist aktiivsust gestatsiooni ajal ja pärast poegimist. Loomkatses hiirtega, kellele manustati alemtuzumabi 3 mg/kg/päevas (AUC 0,6 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku annuse korral 12 mg/päevas) 5 järjestikust päeva gestatsiooni ajal, täheldati järglastel lümfotsüütide arvu muutusi. Alemtuzumabi manustamine annuses kuni 10 mg/kg/päevas laktatsiooni ajal ei mõjutanud järglaste kognitiivset, füüsilist ja seksuaalset arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (E339)

Dinaatriumedetaatdihüdraat

Kaaliumkloriid (E508)

Kaaliumdivesinikfosfaat (E340)

Polüsorbaat 80 (E433)

Naatriumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud lõigus 6.6 mainitud ravimid.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kontsentraat

3 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel, ega ei tohi ületada 8 tundi temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kontsentraat

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

LEMTRADA on saadaval läbipaistvas 2 ml klaasviaalis, millel on butüülkummist kork ja plastikust eemaldatava kattega alumiiniumist sulgur.

Pakendi suurus: pappkarbis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb viaali sisu kontrollida tahkete osiste ja värvuse muutuste suhtes. Mitte kasutada, kui esineb tahkeid osiseid või kui kontsentraadi värvus on muutunud.

Mitte raputada viaale enne kasutamist.

Intravenoosseks manustamiseks tõmmata viaalist süstlasse 1,2 ml LEMTRADA't, kasutades aseptilist tehnikat. Süstida 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusesse või glükoosi (5%) infusioonilahusesse. Seda ravimit ei tohi lahjendada teiste lahustitega. Lahuse segamiseks tuleb infusioonikotti õrnalt üles-alla pöörata.

LEMTRADA ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid, mistõttu tuleb valmistatud lahuse steriilsuse tagamiseks olla hoolikas. Soovitav on lahjendatud ravimpreparaat manustada kohe. Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/869/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12/09/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Ühendkuningriik

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne igas liikmesriigis turustamist peab müügiloa hoidja koos pädeva siseriikliku asutusega kokku leppima tervishoiutöötajate ja patsientide koolitusprogrammi koostamises.

Müügiloa hoidja tagab, et pärast kokkuleppe saavutamist pädevate siseriiklike asutustega igas liikmesriigis, kus LEMTRADA't turustatakse, antakse kõikidele arstidele, kes kavatsevad LEMTRADA't välja kirjutada, nii turustamise käivitamisel kui pärast seda, uuendatud arsti koolituspakett, mis sisaldab järgmisi elemente:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Tervishoiutöötaja juhend
- Ravimi määraja kontrollnimekiri
- Patsiendi juhend
- Patsiendi hoiatuskaart

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmist teavet:

1. LEMTRADA kasutamisega seotud riskide kirjeldus, nimelt:
 - immuunsüsteemi trombotsütopeeniline purpur (ITP)
 - nefropaatiad, sealhulgas basaalmembraanivastane glomerulonefriit (ingl anti-GBM)
 - kilpnäärmehäired
2. Soovitused selle kohta, kuidas neid riske läbi patsiendi asjakohase nõustamise, jälgimise ja juhendamise leevendada.
3. korduma kippuvate küsimuste osa

Ravimi määraja kontrollnimekiri peab sisaldama järgmist teavet:

1. patsiendi esmasel väljavalimisel teostatavad testid
2. vaksineerimiskuur, mis peab olema teostatud 6 nädalat enne ravi algust
3. premedikatsiooni, tervise üldseisundi ja raseduse ning rasestumisvastaste vahendite kasutamise kontroll vahetult enne ravi algust
4. tegevuste jälgimine ravi ajal ja 4 aasta jooksul pärast viimast ravikuuri
5. konkreetne viide sellele, et patsient on informeeritud ja saab aru tõsiste autoimmuunhaiguste, infektsioonide ja kasvaja riskidest ja nende vähendamise meetmetest

Patsiendi juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:

1. LEMTRADA kasutamisega seotud riskide kirjeldus, nimelt:
 - immuunsüsteemi trombotsütopeeniline purpur (ITP)
 - nefropaatiad, sealhulgas basaalmembraanivastane glomerulonefriit (ingl anti-GBM)

- kilpnäärmehäired
 - tõsised infektsioonid
2. autoimmuunhaiguste tunnuste ja sümptomite kirjeldus
 3. parima tegevusviisi kirjeldus juhul, kui need tunnused ja sümptomid patsiendil väljenduvad (nt kuidas arstiga ühendust saada)
 4. soovitused jälgimiskava planeerimiseks

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist üldteavet:

1. hoiatusteade patsienti igal ajal ravivatele tervishoiutöötajatele, kaasa arvatud erakorralise ravi korral, et patsienti on ravitud LEMTRADA'ga
2. et ravi LEMTRADA'ga võib suurendada järgmiste seisundite riski:
 - immuunsüsteemi trombotsütopeeniline purpur (ITP)
 - nefropaatiad, sealhulgas basaalmembraanivastane glomerulonefriit (ingl anti-GBM)
 - kilpnäärmehäired
 - tõsised infektsioonid
3. LEMTRADA ravi määraja kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND / 1 VIAALI SISALDAV PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentraat
alemtuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 12 mg alemtuzumabi 1,2 ml-s (10 mg/ml).

3. ABIAINED

E339, dinaatriumedetaatdihüdraat, E508, E340, E433, naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

12 mg / 1,2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Pärast lahjendamist manustada 8 tunni jooksul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda. Mitte raputada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/869/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT/VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LEMTRADA 12 mg steriilne kontsentraat
alemtuzumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentraat Alemtuzumab (*alemtuzumabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LEMTRADA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist
3. Kuidas LEMTRADA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LEMTRADA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LEMTRADA ja milleks seda kasutatakse

LEMTRADA toimeaine on alemtuzumab, mida kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (ingl *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) raviks täiskasvanutel. LEMTRADA ei ravi hulgiskleroosist terveks, kuid võib hulgiskleroosi ägenemiste arvu vähendada. See võib samuti aeglustada mõnede hulgiskleroosi nähtude ja sümptomite teket või põhjustada nende taandumist. Patsientidel, keda kliinilistes uuringutes raviti LEMTRADA'ga, oli vähem haiguse ägenemisi ja puude süvenemine oli vähem tõenäoline, võrreldes patsientidega, keda raviti beetainterferooniga, mida süstiti mitu korda nädalas.

Mis on hulgiskleroos?

Hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi (aju ja seljaaju) mõjutav autoimmuunhaigus. Hulgiskleroosi korral ründab immuunsüsteem ekslikult närvikiude ümbritsevat kaitsekihti (müeliini), põhjustades põletikku. Kui põletik põhjustab sümptomeid, siis nimetatakse seda sageli atakiks või ägenemiseks. RRMS-i põdevatel patsientidel järgnevad ägenemistele taastumisperiodid.

Kogetavad sümptomid olenevad sellest, millist kesknärvisüsteemi osa haigus haarab. Põletiku tekitatud närvikahjustus võib olla pöörduv, kuid haiguse süvenedes võivad kahjustused süveneda ja püsivaks muutuda.

Kuidas LEMTRADA toimib

LEMTRADA mõjutab immuunsüsteemi, et piirata selle rünnakuid närvisüsteemi vastu.

2. Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist

ÄRGE kasutage LEMTRADA't:

- kui olete alemtuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV);
- kui põete tõsist infektsioonhaigust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LEMTRADA manustamist pidage nõu oma arstiga. Pärast LEMTRADA ravikuuri võib teil olla suurem risk teiste autoimmuunsete seisundite või tõsiste infektsioonide tekkeks. On oluline, et mõistaksite riske ja seda, kuidas nende avaldumist tähele panna. Teile antakse patsiendi hoiatuskaart ja lisateabega patsiendijuhis. On tähtis, et hoiate patsiendi hoiatuskaarti endaga ravi ajal ja 4 aasta jooksul pärast viimast LEMTRADA infusiooni, sest kõrvaltoimed võivad ilmuda mitu aastat pärast ravi. Näidake patsiendi hoiatuskaarti arstile, kui te peate võtma ravimeid, isegi tegemist ei ole hulgiskleroosi raviga

Teie arst määrab teile vereanalüüsid enne ravi alustamist LEMTRADA'ga. Need analüüsid näitavad, kas võite LEMTRADA't manustada. Teie arst tahab samuti veenduda, et teil ei ole teatud meditsiinilisi seisundeid või häireid, enne kui alustate ravi LEMTRADA'ga.

• Autoimmuunsed seisundid

Ravi LEMTRADA'ga võib suurendada autoimmuunsete seisundite riski. Need on seisundid, mille korral teie immuunsüsteem ründab ekslikult teie keha. Järgnevalt on esitatud teave mõnede spetsiifiliste seisundite kohta, mida on täheldatud LEMTRADA'ga ravitud hulgiskleroosiga patsientidel.

Autoimmuunsed seisundid võivad avalduda mitu aastat pärast ravi LEMTRADA'ga. Seetõttu on vajalikud regulaarsed vere- ja uriinianalüüsid kuni 4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni. Analüüsid on vajalikud ka siis, kui tunnete end hästi ja hulgiskleroosi sümptomid on kontrolli all. Lisaks on teatud nähud ja sümptomid, mille suhtes peate ise tähelepanelik olema. Nähtude ja sümptomite, analüüside ja vajalike tegevuste üksikasju on kirjeldatud lõigus 4 – *autoimmuunsed seisundid*.

Nende autoimmuunsete seisundite (ja analüüside) kohta leiate abistavat teavet **LEMTRADA patsiendi juhise**st.

- **Immuunne trombotsütopeeniline purpur (ITP)**
Sageli on patsientidel tekkinud vereliistakute vähesusest tingitud **veritsushäire**, mida nimetatakse immuunne trombotsütopeeniline purpur (ITP). Seda tuleb varakult diagnoosida ja ravida, sest muidu võivad toimed olla **tõsised või lõppeda surmaga**. ITP nähte ja sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4.
- **Neeruhaigus (nt anti-GBM haigus)**
Harva on patsientidel ilmnenud autoimmuunsusega seotud **neeruprobleemid**, nagu basaalmembraanivastane glomerulonefriit (anti-GBM haigus). Neeruhaiguste nähte ja sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4. Ravimata jätmisel võib see põhjustada neerupuudulikkust, mis võib vajada dialüüsravi või siirdamist ning võib põhjustada surma.
- **Kilpnäärmehäired**
Väga sageli on patsientidel tekkinud **kilpnäärme** autoimmuunne häire, mis mõjutab kilpnäärme võimet ainevahetuse jaoks olulisi hormoone toota või kontrollida. LEMTRADA võib põhjustada erinevat tüüpi kilpnäärmehäireid, sh
 - **Kilpnäärme ületalitlust** (hüpertüreoosi), kui kilpnääre toodab liiga palju hormoone
 - **Kilpnäärme alatalitlust** (hüpotüreoosi), kui kilpnääre ei tooda piisavalt palju hormoone.

Kilpnäärmehäirete nähte ja sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4.

Kilpnäärmehäire tekkimisel tuleb seda enamikul juhtudest kogu elu ravimitega kontrolli all hoida ning mõnel juhul on tarvis kilpnääre eemaldada.

Kilpnäärmehäire õige ravi on väga oluline, eriti kui rasestute pärast ravi LEMTRADA'ga. Ravimata kilpnäärmehäire võib teie sündimata last või vastsündinut kahjustada.

– **Teised autoimmuunsed seisundid**

Aeg-ajalt on patsientidel tekkinud autoimmuunsed seisundid, mis hõlmavad **punaseid või valgeid vereliblesid**. Neid saab diagnoosida vereanalüüside abil, mida teile tehakse regulaarselt pärast ravi LEMTRADA'ga. Kui teil tekib mõni neist seisunditest, teavitab arst teid sellest ja rakendab asjakohast ravi.

• **Infusiooniga seotud reaktsioonid**

Enamikul LEMTRADA'ga ravitavatest patsientidest tekivad kõrvaltoimed infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonide vähendamiseks määrab arst teile teist ravimit (ravimeid), (vt lõik 4 – *infusiooniga seotud reaktsioonid*).

• **Infektsioonid**

LEMTRADA'ga ravitavatel patsientidel on olla suurem risk **tõsise infektsiooni** tekkeks (vt lõik 4 – *infektsioonid*). Üldiselt saab infektsioone ravida tavapäraste ravimitega.

Infektsiooni tekkevõimaluse vähendamiseks kontrollib teie arst, kas teised ravimid, mida võtate, võivad immuunsüsteemi mõjutada. Seetõttu **on oluline teavitada arsti kõikidest ravimitest, mida võtate**.

Teatage enne LEMTRADA'ga ravi alustamist oma arstile, kui te põete tõsist infektsioonhaigust; sel juhul **lõkkab arst ravi edasi kuni infektsiooni lahenemiseni**.

LEMTRADA't kasutatavatel patsientidel on suurem oht herpesinfektsiooni (nt **ohatis**) tekkeks. Kui patsiendil on varem olnud herpesinfektsioon, suureneb oht järgmise tekkeks. Herpesinfektsioon võib ilmuda ka esmakordselt. Arstil on soovitatav määrata ravim herpesinfektsiooni tekkimise riski vähendamiseks, mida tuleb võtta LEMTRADA ravipäevadel ja ühe kuu jooksul pärast ravi.

Lisaks võivad tekkida infektsioonid, mis põhjustavad **muutusi emakakaelas**. Seetõttu soovitatakse kõikidele naispatsientidele iga-aastast sõeluuringut, nt emakakaela äige uuringut. Arst selgitab teile, mis proove te peate tegema.

LEMTRADA'ga ravitavatel patsientidel on suurem oht nakatuda listerioosi (bakteriaalne nakkushaigus, mida põhjustab saastunud toidu söömine). Listerioos võib põhjustada tõsist haigestumist, k.a meningiiti, kuid on asjakohaste ravimitega ravitav. Selle riski vähendamiseks peate vältima termiliselt töötlemata või puudulikult töödeldud lihasaaduste, toorjuustude ja pastöriseerimata piimasaaduste tarbimist kaks nädalat enne ravi alustamist, ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast LEMTRADA manustamist.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud pneumoniidist (kopsukoe põletik). Enamik juhtudest tekkis ühe kuu jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. Teatage oma arstile, kui tekivad sümptomid, mida võib põhjustada pneumoniit, nt õhupuudus, köha, vilistav hingamine, valu või pingetunne rinnus ja veriköha.

Kui elate piirkonnas, kus **tuberkuloosiinfektsioonid** on sagedased, võib teil olla suurem tuberkuloosiinfektsiooni tekkerisk. Arst suunab teid tuberkuloosi sõeluuringule.

Kui olete **B- või C-hepatiidi infektsiooni** kandja (need mõjutavad maksa), tuleb enne ravi LEMTRADA'ga olla eriti ettevaatlik, sest ei ole teada, kas ravi võib aktiveerida hepatiidiinfektsiooni, mis võib kahjustada teie maksa.

- **Varem diagnoositud vähk**

Kui teil on varem diagnoositud vähk, teavitage sellest oma arsti.

- **Vaktsiinid**

Ei ole teada, kas LEMTRADA mõjutab teie ravivastust vaktsiinile. Kui teile ei ole tehtud kõiki standardseid nõutavaid vaktsineerimisi, kaalub arst nende tegemist enne ravi LEMTRADA'ga. Arst kaalub teie vaktsineerimist ennekõike tuulerõugete vastu, kui te pole seda haigust varem põdenud. Kõik vaktsiinid tuleb manustada vähemalt 6 nädalalt enne LEMTRADA ravikuuri alustamist.

Kui teile on äsja LEMTRADA't manustatud, siis EI TOHI teile teatud tüüpi vaktsiine (**elusviirusvaktsiine**) manustada.

Lapsed ja noorukid

LEMTRADA ei ole mõeldud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole alla 18-aastastel hulgiskleroosiga patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja LEMTRADA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid (sh vaktsiine või taimseid ravimeid).

Lisaks LEMTRADA'le on ka teisi ravimeid (sh hulgiskleroosi või muude haiguste raviks mõeldud ravimeid), mis võivad mõjutada immuunsüsteemi ja seega teie võimet infektsioone tõrjuda. Kui kasutate mõnda sellist ravimit, võib arst paluda teil katkestada teise ravimi võtmise enne ravi alustamist LEMTRADA'ga.

Rasedus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama iga LEMTRADA ravikuuri ajal ja 4 kuud pärast iga ravikuuri efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui rasestute pärast ravi LEMTRADA'ga ja teil tekib kilpnäärmehäire raseduse ajal, tuleb olla eriti ettevaatlik. Kilpnäärmehaigused võivad lapsele kahjulikud olla (vt lõik 2 *Hoiatused ja ettevaatusabinõud – autoimmuunhaigused*).

Imetamine

Ei ole teada, kas LEMTRADA võib rinnapiimaga lapsele edasi kanduda, kuid see on võimalik. Iga LEMTRADA ravikuuri ajal ja 4 kuu jooksul pärast iga ravikuuri on soovitatav imetamist vältida. Samas võib rinnapiim kasulik olla (see aitab last infektsioonide eest kaitsta), nii et rääkige oma arstiga, kui kavatsete last imetada. Arst annab teile nõu selle kohta, mis on teile ja lapsele sobiv.

Viljakus

Ravikuuri ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravikuuri võib teie kehas LEMTRADA't leiduda. Ei ole teada, kas LEMTRADA mõjutab selle perioodi ajal viljakust. Teavitage oma arsti, kui kavatsete rasestuda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Paljudel patsientidel tekivad kõrvaltoimed infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast LEMTRADA infusiooni. Mõned kõrvaltoimed, näiteks pööritustunne, võivad muuta autojuhtimise või masinate käsitlemise ohtlikuks. Sellisel juhul katkestage need tegevused, kuni tunnete end paremini.

LEMTRADA sisaldab kaaliumit ja naatriumit.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol **kaaliumit** (39 mg) infusiooni kohta, s.t see on peaaegu kaaliumivaba.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol **naatriumit** (23 mg) infusiooni kohta, s.t see on peaaegu naatriumivaba.

3. Kuidas LEMTRADA't manustatakse

Arst selgitab teile, kuidas LEMTRADA't manustatakse. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Esmane ravi, mida saate, koosneb ühest infusioonist ööpäevas 5 päeva jooksul (1. kuur) ja ühest infusioonist ööpäevas 3 päeva jooksul üks aasta hiljem (2. kuur).

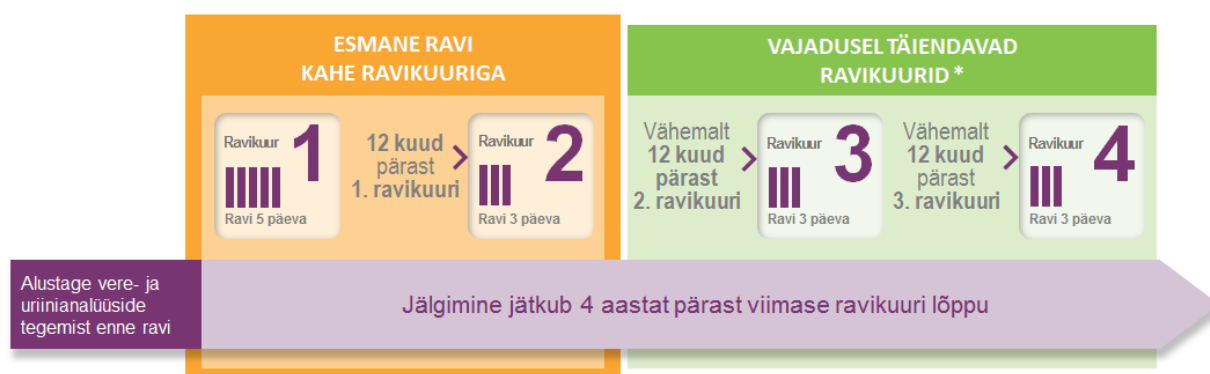
Kahe kuuri vahelisel ajal LEMTRADA't ei manustata.

Mõned patsiendid, kellel on hulgiskleroosi sümptomid pärast kahte esimest ravikuuri, võivad saada ühe või kaks täiendavat ravikuuri. Täiendav ravikuur koosneb ühest infusioonist ööpäevas 3 päeva jooksul, manustatuna vähemalt aasta pärast eelnevat ravi.

Maksimaalne ööpäevane annus on üks infusioon.

LEMTRADA't manustatakse infusioonina veeni. Iga infusioon kestab ligikaudu 4 tundi. 2 ravikuuri võivad vähendada hulgiskleroosi aktiivsust kuni 6 aastaks. Pärast viimast infusiooni tuleb 4 aasta jooksul kõrvaltoimete esinemist jälgida ja regulaarselt analüüsi anda.

Järgnev diagramm aitab teil ravimõjude kestust ja kohustusliku jälgimisperioodi pikkust paremini mõista.



*MÄRKUS: Uuring, milles patsiente jälgiti 6 aastat pärast esimest infusiooni (1. ravikuur) näitas, et enamik patsiente ei vaja pärast kahte esmast ravikuuri edasist ravi.

Jälgimisperiood pärast ravi LEMTRADA'ga

Kui teile on LEMTRADA't manustatud, tuleb teile regulaarselt teha laboratoorseid uuringuid, et tagada võimalike kõrvaltoimete kiire diagnoosimine ja ravi. Neid uuringuid tuleb teha, kuni viimasest infusioonist on möödunud 4 aastat ja neid on kirjeldatud lõigus 4 osas *kõige olulisemad kõrvaltoimed*.

Kui teile manustatakse LEMTRADA't rohkem kui ette nähtud

Patsientidel, kellele manustati ühe infusiooniga eksikombel liiga palju LEMTRADA't, ilmnesid tõsised reaktsioonid, nagu peavalu, lööve, madal vererõhk või suurenenud südame löögisagedus. Soovituslikest suuremad annused võivad põhjustada tõsisemaid või pikaajalisemaid infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4) või tugevamat toimet immuunsüsteemile. Ravi seisneb LEMTRADA manustamise peatamises ja sümptomite ravis.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka LEMTRADA põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige olulisemad kõrvaltoimed on lõigus 2 kirjeldatud **autoimmuused seisundid**, mille hulka kuuluvad:

- **ITP (veritsushäire)**, (sage – kuni 1 inimesel 10-st): võib avalduda väikeste hajusate punaste, roosade või lillade täppidena nahal, kergesti tekkivate verevalumitena; raskesti peatuva veritsusena lõikehaavast; normaalsest intensiivsema, pikema või sagedasema menstruatsioonina või veritsusena menstruatsioonide vahel; igemete või nina veritsusena; mida ei ole varem olnud või mis kestab tavalisest kauem; või verikõhana.
- **neeruhäired** (harv – kuni 1 inimesel 1000-st): võivad avalduda verena uriinis (uriin võib olla punane või tee värvi), jalgade või jalalabade tursena. See võib viia ka kopsukahjustuseni, mille tulemuseks on verikõha.

Kui täheldate mõnd neist veritsus- või neeruhäire nähtudest või sümptomitest, teavitage sümptomitest kohe oma arsti. Kui te arstiga ühendust ei saa, peate otsekohe pöörduma erakorralisse vastuvõttu.

- **kilpnäärmehäired** (väga sage – rohkem kui 1 inimesel 10-st): võivad avalduda liigihigistamisena; seletamatu kaalulanguse või –tõusuna; silmade tursena; närvilisusena; südame suure löögisageduse; külmatunde; süveneva väsimus; tekkiva kõhukinnisusena.
- **punaste ja valgete vereliblede häired** (aeg-ajalt – kuni 1 inimesel 100-st), mida diagnoositakse vereanalüüsil.

Kõik need tõsised kõrvaltoimed võivad avalduda mitu aastat pärast LEMTRADA manustamist. **Kui täheldate mõnda neist nähtudest või sümptomitest, teavitage kohe oma arsti.** Teilt võetakse ka regulaarselt vere- ja uriiniproove, et tagada nimetatud seisundite **kiire ravi**, kui need tekivad.

Autoimmuunsete seisundite korral tehtavate laboratoorsete uuringute kokkuvõte:

Analüüs	Millal?	Kui kaua?
Vereanalüüs (kõikide eespool toodud oluliste tõsiste kõrvaltoimete diagnoosimiseks)	Enne ravi alustamist ja iga kuu pärast ravi	Kuni 4 aastat pärast viimast LEMTRADA infusiooni
Uriinianalüüs (täiendav analüüs neeruhaiguste diagnoosimiseks)	Enne ravi algust ja iga kuu pärast ravi.	Kuni 4 aastat pärast viimast LEMTRADA infusiooni

Kui teil on pärast seda ajaperioodi ITP, neeru- või kilpnäärmehäire sümptomid, siis teeb arst täiendavad uuringud. Peaksite kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite jälgimist jätkama pärast nelja aastat nagu kirjeldatud patsiendijuhises ning kandma endiselt kaasas oma patsiendi hoiatuskaarti.

Veel üks **oluline kõrvaltoime** on **suurem infektsioonirisk** (vt allpool teavet selle kohta, kui sageli patsientidel infektsioonid tekivad). Enamikul juhtudest on infektsioonid kerged, kuid võivad tekkida ka **tõsised infektsioonid**.

Teavitage kohe oma arsti, kui täheldate mõnd järgmistest infektsiooni nähtudest:

- palavik ja/või külmavärinad
- paistes lümfisõlmed

Mõnede infektsioonide riski vähendamiseks võib arst kaaluda teie vaktsineerimist tuulerõugete vastu ja/või muid vaktsineerimisi, mida peab teile vajalikuks (vt lõik 2: *Mida on vaja teada enne*

LEMTRADA manustamist – vaktsiinid). Arst võib teile määrata ka ohatisevastase ravimi (vt lõik 2: *Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist – infektsioonid*).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on **infusiooniga seotud reaktsioonid** (vt allpool teavet selle kohta, kui sageli neid patsientidel esineb), mis võivad ilmnedada infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Enamikul juhtudest on need kerged, kuid tekkida võivad ka tõsised reaktsioonid. Vahel võivad tekkida allergilised reaktsioonid.

Arst annab teile enne LEMTRADA ravikuuri igat 3 esimest infusiooni ravimeid (kortikosteroide), et infusiooniga seotud reaktsioone vähendada. Nende reaktsioonide piiramiseks võidakse kasutada ka muid ravimeid enne infusiooni või sümptomite tekkimisel. Lisaks jälgitakse teid infusiooni ajal ja 2 tundi pärast infusiooni lõppu. Tõsiste reaktsioonide korral võidakse infusiooni aeglustada või see isegi katkestada.

Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta lugege **LEMTRADA patsiendijuhendist**.

Võite kogeda järgmisi **kõrvaltoimeid**

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- **infusiooniga seotud reaktsioonid**, mis võivad ilmnedada infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni: südame löögisageduse muutused, peavalu, lööve, lööve kogu kehal, palavik, külmavärinad, nõgestõbi, sügelus, näo ja kaela punetus, väsimustunne, iiveldus;
- **infektsioonid**: hingamisteede infektsioonid, nagu nohu ja nina kõrvalkoobaste infektsioonid, kuseteede infektsioonid, herpesviirusinfektsioonid, k.a *herpes zoster* infektsioonid;
- valgete vereliblede (lümfotsüütide, leukotsüütide) arvu langus;
- kilpnäärme häired, nt kilpnäärme üle- või alatalitus.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- **infusiooniga seotud reaktsioonid**, mis võivad ilmnedada infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni: südame löögisageduse muutused, seedehäired, ebamugavustunne rinnus, valu, pööratud tunne, maitsemeele muutused, magamisraskused, hingamisraskused või õhupuudus, madal vererõhk, valu infusioonikohas;
- **infektsioonid**: köha, kõrvainfektsioon, gripilaadne haigus, bronhiit, kopsupõletik, suu või tupe kandidoos, võõtohatis, ohatis, paistes või suurenenud lümfisõlmed, gripp;
- vere valgeliblede (neutrofiilid, eosinofiilid - erinevat tüüpi vererakud) arvu suurenemine, aneemia, erütrotsüütide arvu vähenemine, kerge või ülemäärane verevalu või veritsus, lümfisõlmede paistetus;
- selja-, kaela-, käte või jalgade valu, lihaskrambid, liigesvalu, suu- või kurguvalu;
- suu, igemete või keele põletik;
- üldine ebamugavustunne, nõrkus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhugriip, luksumine;
- normist erinevad maksatalitluse laboratoorsed näitajad;
- kõrvetised;
- uuringutes leitavad kõrvalekalded: vere või valgu sisaldumine uriinis, vähenenud südame löögisagedus, ebaregulaarne või ebanormaalne südame löögisagedus, kõrge vererõhk, kahjustunud neerutalitus, vere valgelibled uriinis;
- põrutus;
- hulgiskleroosi ägenemine;
- värinad, tundlikkuse kadumine, põletus- või torkimistunne;
- kilpnäärme autoimmuunne üle- või alatalitus, kilpnäärme antikehad või struuma (kilpnäärme paistetus kaelal);
- käte ja/või jalgade turse;
- nägemisprobleemid, konjunktiviit (silma sidekesta põletik), kilpnäärmehaigusega seotud silmahaigus
- pööratud tunne või tasakaaluhäired;
- ärevustunne, depressioon;
- ebanormaalselt rohke, pikaajaline või ebaregulaarne menstruatsioon;

- akne, nahapunetus, liighigistamine, naha värvimuutus;
- ninaverejooksud, verevalumid;
- juuste väljalangemine;

Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- **infektsioonid:** hambainfektsioon, hambaabstsess (mädakolle), maogripp, igemepõletik, küüneseen, mandlipõletik, äge sinusiit, bakteriaalne nahainfektsioon;
- jalaseen;
- ülemäärane immuunvastus;
- ebanormaalne eritis tupest, bakteriaalne tupepõletik;
- tundlikkuse suurenemine, sensoorsed ehk tajuhäired, nt tuimus, kihelus ja valu;
- kahelinägemine;
- kõrvavalu;
- neelamisraskused, kurguärritus, astma, köha koos rögaeritusega;
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, vere punaliblede arvu vähenemine, vere suhkruisalduse suurenemine, vere punaliblede mahu suurenemine;
- kõhukinnisus, happerefluks (kõrvetised), suukuivus;
- pärasoole veritsus;
- igemete veritsus;
- söögiisu vähenemine;
- villid, öine higistamine, näoturse, dermatiit, ekseem, nahapõletik;
- lihas- ja luuvalu, jäikus, käsivarte või jalgade ebamugavustunne, lihasvalu rindkeres;
- neerukivid, ketoainete eritumine uriiniga;
- immuunsüsteemi nõrgenemine;
- vere valgeliblede arvu suurenemine (monotsütoos).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- listerioos/ listeria-meningiit

Näidake patsiendi hoiatuskaarti ja seda pakendi infolehte igale teie raviga seotud arstile, mitte üksnes oma neuroloogile.

Leiate selle teabe ka arsti antud patsiendikaardilt ja patsiendi juhisel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LEMTRADA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mikroobidega saastumise ohu tõttu on soovitatav ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui valmis ravimit kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest, mis ei tohi ületada 8 tundi temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuses osakesi ja/või kui viaalis oleva lahuse värvus on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LEMTRADA sisaldab

Toimeaine on alemtuzumab.

Iga viaal sisaldab 12 milligrammi alemtuzumabi 1,2 milliliitris.

Teised koostisosad on:

- dinaatriumfosfaatdihüdraat (E339)
- dinaatriumedetaatdihüdraat
- kaaliumkloriid (E508)
- kaaliumdivesinikfosfat (E340)
- polüsorbaat 80 (E433)
- naatriumkloriid
- süstevesi

Kuidas LEMTRADA välja näeb ja pakendi sisu

LEMTRADA on selge, toonilt värvitust kergelt kollakani varieeruv infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) korgiga viaalis.

Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Ühendkuningriik

Tootja

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ühendkuningriik

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA FOOD
Тел: +359 (0) 2 970 53 00

Magyarország
SANOFI AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S

Nederland
Genzyme Europe B. V.

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Genzyme Therapeutics Ltd.

Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A..

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 6003 400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Italia

Sanofi S.p.A.

Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351

21 35 89 400

România

Sanofi România SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Abiks patsientide koolitamisel võimalike kõrvaltoimete ning vajalike toimingute kohta teatud kõrvaltoimete tekkimisel on saadaval järgmised riski minimeerimise materjalid:

- | | |
|--------------------------|--|
| 1 Patsiendi hoiatuskaart | Patsiendile, et esitada see teistele tervishoiutöötajatele tähelepanu juhtimiseks sellele, et patsient saab ravi LEMTRADA'ga |
| 2 Patsiendi juhised | Lisateave autoimmuunreaktsioonide, infektsioonide kohta ja muu teave. |

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Teave riski minimeerimise kohta – autoimmuunhaigused

- On äärmiselt oluline, et patsient saaks aru perioodilise analüüside andmise kohustusest (4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni), isegi kui tal puuduvad sümptomid ja hulgiskleroos on kontrolli all.
- Teil tuleb koos patsiendiga tema perioodilist jälgimist kavandada ja hallata.
- Mittekuulekad patsiendid võivad vajada täiendavat nõustamist plaaniliste kontrollanalüüside tegematajätmise riskide rõhutamiseks.
- Peate jälgima patsientide analüüsitulemusi ja olema valvas kõrvaltoimete sümptomite suhtes.
- Vaadake LEMTRADA patsiendi juhend ja pakendi infoleht koos patsiendiga läbi. Tuletage patsiendile meelde, et ta oleks valvas autoimmuunsete seisunditega seotud sümptomite suhtes ja otsiks probleemide korral meditsiinilist abi.

Saadaval on ka koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele:

- LEMTRADA tervishoiutöötaja juhised,
- LEMTRADA koolitusmoodul,
- LEMTRADA määraja kontroll-leht.

Lugege lisateabe saamiseks ravimi omaduste kokkuvõtet (eespool mainitud EMA kodulehel).

Teave LEMTRADA manustamiseks ettevalmistamise ja patsiendi jälgimise kohta

- Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroididega vahetult enne LEMTRADA infusiooni iga ravikuuri esimesel 3 päeval. Lisaks võib kaaluda eelravi antihistamiinide ja/või antipüreetikumidega enne LEMTRADA manustamist.
- Kõikidele patsientidele tuleb manustada suukaudset herpesviirusevastast ravimit ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast ravi. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda päevas või sellega samaväärset ravimit.
- Tehke kõik lähteseisundi analüüsid ja sõeluuring, nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.
- Viaali sisu tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osiste ja värvuse muutuste suhtes. Ärge kasutage ravimit, kui selles on tahkeid osiseid või kui kontsentradi värvus on muutunud. **ÄRGE RAPUTAGE VIAALE ENNE KASUTAMIST.**
- Tõmmake aseptilist tehnikat kasutades viaalist 1,2 ml LEMTRADA't ja süstige 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusesse või glükoosi (5%) infusioonilahusesse.

Kotti tuleb lahuse segamiseks õrnalt üles-alla pöörata. Valmistatud lahuse steriilsuse tagamiseks tuleb olla eriti hoolikas, sest lahus ei sisalda säilitusaineid.

- Manustage LEMTRADA infusioonilahust intravenoosselt ligikaudu 4 tunni jooksul.
- LEMTRADA infusioonilahusele ei tohi lisada teisi ravimpreparaate ega manustada infusioonina samal ajal sama veenitee kaudu.
- Mikroobidega saastumise ohu tõttu tuleb ravim kohe pärast lahendamist ära kasutada. Kui valmis ravimit kohe ei kasutata, vastutab kasutaja kasutusaegse säilitusaja ja tingimuste eest, mis ei tohi ületada 8 tundi temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult.
- Tuleb järgida õigeid käsitlemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.
- Pärast igat infusiooni peab patsienti jälgima 2 tundi infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Vajadusel võib alustada sümptomaatilist ravi – vt ravimi omaduste kokkuvõte. Jätkake patsiendi igakuiseid kontrollanalüüse autoimmuunsete seisundite suhtes kuni 4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni. Lisateabe saamiseks vt LEMTRADA tervishoiutöötaja juhis või lugege ravimi omaduste kokkuvõtet eelnevalt mainitud EMA kodulehelt.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alemtuzumabi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Alemtuzumab toimib antikehast sõltuva rakkude tsütolüüsi ja komplemendi vahendatud lüüsi kaudu pärast seondumist T- ja B-lümfotsüütide rakupinnale koos järgneva B- ja T-rakkude arvu vähenemisega vereringes, mis suurendab infektsioonide tekke või olemasolevate infektsioonide süvenemise riski. Toimemehhanismi ja aktiivsete infektsioonide süvenemise bioloogilise usutavuse põhjal on soovitatav lisada vastunäidustus alemtuzumabiga ravi alustamiseks raskekujulise aktiivse infektsiooniga patsientidel kuni selle lahenemiseni.

Hindamisperioodi andmete alusel on tuvastatud põhjuslik seos listerioosi/listeria-meningiidi ning alemtuzumabiga ravi vahel ravi alustamise ajal ja enne seda. Kokku on teatatud 26 tõsisest listerioosi juhust, nende hulgas on tuvastatud üks turuletulekujärgne surmajuhtum, mille puhul ei saa välistada põhjuslikku seost alemtuzumabiga. Lisaks hinnati listerioosi tekkimise algusaega. Teatistes on mainitud, et sarnaselt enamikule teistele listerioosi juhtudele algasid sümptomid kiiresti pärast viimast alemtuzumabi infusiooni, mis viitab sellele, et patsiendid võivad olla bakteriga nakatunud juba enne alemtuzumabi infusiooni. On leitud, et invasiivse listerioosi inkubatsiooniperiood on pikk (mediaan 8 päeva, vahemikus 1...67 päeva). Kesknärvisüsteemi hõlmatusena juhtudel on see periood lühem (mediaan 9 päeva, vahemikus 1...12 päeva; Goulet jt 2013). Teises uuringus oli mediaanne inkubatsiooniperiood 11 päeva ja 90% juhtudest toimus haigestumine 28 päeva jooksul. Selle tähelepaneku põhjal ja listeria nakkushaiguste pika, tavaliselt kaks nädalat kestva inkubatsiooniperioodi tõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee täiendada olemasolevat hoiatust et listeria nakatumisvõimalusega toitu tuleb vältida mitte ainult üks kuu pärast alemtuzumabi infusiooni, vaid ka kaks nädalat enne ja selle ajal.

Jälgimisperioodi andmete alusel on tuvastatud põhjuslik seos pneumoniidi ja alemtuzumabiga ravi vahel. Kliinilistes uuringutes oli LEMTRADA'ga ravitud 1217 patsiendist erineva raskusastmega pneumoniit 6 patsiendil (0,5%). On tekkinud ülitundlikkuspneumoniidi juhte koos fibroosiga. Peamiselt turuletulekujärgselt on teatatud täiendavatest juhtudest, millest mõned ilmnesisid vähem kui üks kuu (n=18) pärast ravi alemtuzumabiga, mistõttu müügiloa hoidja peab lisama hoiatuse pneumoniidi tekke võimalusest alemtuzumabiga ravitud patsientidel.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alemtuzumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et alemtuzumabi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.