

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektioampulli sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa (10 mg/ml).

Alemtutsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässolususpensioviljelmässä (kiinanhamsterinmunasarjasolut) - ravintoaineliuoksessa tuotettu monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).  
Kirkas, väritön tai hieman kellertävä konsentraatti, jonka pH on 7,0–7,4.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

LEMTRADA on tarkoitettu aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa, RRMS) MS-tautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on aktiivinen tauti kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltynä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

LEMTRADA-hoito on aloitettava MS-potilaiden hoitoon perehtyneen neurologin valvonnassa. Useimmin esiintyvien haittavaikutusten, erityisesti autoimmuunitilojen ja infektioiden, oikea-aikaiseen diagnosointiin ja hoitoon erikoistuneita lääkäreitä ja tarvittavia laitteita on oltava saatavilla.

Yliherkkyys- ja/tai anafylaksiareaktioiden hoitoon tarvittavien valmiuksien on oltava saatavilla.

LEMTRADAlla hoidetuille potilaille on annettava potilasvaroituskortti ja potilaan opas, ja heille on kerrottava LEMTRADA-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

### Annostus

Suosittelun LEMTRADA-annos on 12 mg/vrk annettuna laskimoinfuusiona kahdessa hoitajaksoissa.

- Aloitushoitajakso: 12 mg/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä (60 mg:n kokonaisannos)
- Toinen hoitajakso: 12 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) annettuna 12 kuukautta aloitushoitajakson jälkeen.

Väliin jääneitä annoksia ei saa antaa samana päivänä kuin aikataulun mukainen annos annetaan.

### *Potilaiden seuranta*

Hoito suositellaan annettavaksi kahtena hoitajaksona (katso annostus) ja potilaita on turvallisuuden vuoksi seurattava hoidon aloittamisesta lähtien koko hoidon ajan ja 48 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Esihoito

Potilaille on annettava esihoitona kortikosteroidia juuri ennen LEMTRADAn antamista jokaisen hoitajakson kolmena ensimmäisenä päivänä. Kliinisissä tutkimuksissa potilaita esihoidettiin 1 000 mg:n metyyliiprednisoloniannoksella jokaisen LEMTRADA-hoitajakson kolmena ensimmäisenä päivänä.

Lisäksi voidaan harkita esihoitoa antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADAn antamista.

Suun kautta otettava herpesinfektiota ennaltaehkäisevää lääkitystä on annettava kaikille potilaille hoitajakson ensimmäisestä päivästä lähtien ja sitä on jatkettava vähintään kuukauden ajan LEMTRADA-hoitajakson jälkeen (ks. myös kohtaa "Infektiot" kohdassa 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiriä 200 mg kaksi kertaa päivässä tai vastaavaa.

### *Iäkkäät potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yli 55-vuotiaita potilaita. Ei ole tutkittu, esiintyykö näillä potilailla erilainen hoitovaste kuin nuoremmilla potilailla.

### *Munuaisten tai maksan toimintahäiriö*

LEMTRADAn käyttöä munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

### *Pediatriset potilaat*

LEMTRADAn turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden MS-tautia sairastavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Alemtutumabi--valmisteella ei ole relevanttia käyttötarkoitusta alle 10-vuotiailla lapsipotilailla multipeliskleroosin hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

LEMTRADA on laimennettava ennen infuusiota. Laimennettu liuos on annettava laskimoinfuusiona noin neljän tunnin kuluessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

HIV-infektio.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

LEMTRADAA ei suositella potilaille, joilla tauti ei ole aktiivinen, ja joiden tila on vakaa nykyisellä hoidolla.

LEMTRADalla hoidettaville potilaille on annettava pakkausseloste, potilasvaroituskortti ja potilaan opas. Ennen hoitoa potilaille on kerrottava riskeistä ja hyödyistä sekä tarpeesta sitoutua 48 kuukauden seurantaan viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen.

### Autoimmunitaetti

Hoito voi aiheuttaa autovasta-aineiden muodostumista ja lisätä autoimmuunivälitteisten tilojen, kuten idiopaattisen trombosytopenisen purppuran (ITP), kilpirauhassairauksien tai harvoin munuaissairauksien (esim. tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti) vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden

hoidossa, joilla on aiemmin ollut muita autoimmuunisairauksia kuin MS-tauti, vaikka saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, etteivät olemassa olevat autoimmuunisairaudet pahene alemtutsumabihoidon jälkeen.

#### *Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)*

Vakavia idiopaattisen trombosytopeenisen purppuran tapauksia esiintyi noin 1%:lla hoidetuista potilaista MS-taudin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yhdessä kontrolloidussa kliinisessä MS-tutkimuksessa yhdelle potilaalle kehittyi ITP, joka jäi tunnistamatta, koska kuukausittaista veriarvojen seuranta ei oltu vielä toteutettu, ja potilas kuoli aivoverenvuotoon. ITP on yleensä alkanut 14–36 kuukautta ensimmäisen LEMTRADA-hoidon jälkeen. ITP:n oireita voivat olla mm. helposti ilmaantuvat mustelmat, petekiat, spontaani mukokutaaninen verenvuoto (esim. nenäverenvuoto, veriyskä) sekä normaalia runsaampi tai epäsäännöllinen kuukautisvuoto. Veriyskä voi myös viitata tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittiin (ks. jäljempänä) ja asianmukainen erotusdiagnosi on tehtävä. Potilasta on muistutettava pysymään valppaana näiden oireiden varalta ja hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos jokin oire huolestuttaa häntä.

Täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta on otettava ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aloittamisen jälkeen ja aina 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Tämän ajanjakson jälkeen tarvittavia laboratoriokokeita on otettava ITP:hen viittaavien kliinisten löydösten perusteella. Jos epäillään ITP:tä, täydellinen verenkuva on otettava välittömästi.

Jos ITP varmistuu, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä viipymättä ja erikoislääkärinä tulee konsultoida välittömästi. Kliinisten MS-taudin tutkimusten tiedot ovat osoittaneet, että veriarvojen seurantavaatimusten noudattaminen ja koulutus ITP:hen liittyvistä oireista ja löydöksistä on johtanut ITP:n varhaiseen havaitsemiseen ja hoitamiseen, ja useimmissa tapauksissa ensilinjan lääkehoidolla on saatu hoitovaste.

Mahdollista riskiä, joka liittyy LEMTRADA-hoidon jatkamiseen ITP:n esiintymisen jälkeen, ei tunneta.

#### *Munuaissairaudet*

Munuaissairauksia, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittiä, on havaittu 0,3%:lla kliinisten MS-taudin tutkimusten potilaista, ja ne ovat yleensä esiintyneet 39 kuukauden sisällä viimeisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi kaksi tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittitapausta. Molemmat tapaukset olivat vakavia ja ne tunnistettiin varhaisessa vaiheessa kliinisen ja laboratorioseurannan avulla. Molemmissa tapauksissa hoitotulos oli hyvä.

Munuaissairauden kliinisiä merkkejä voivat olla seerumin kreatiniiniarvon nousu, hematuria ja/tai proteinuria. Veriysköksinä ilmenevää keuhkorakkuloiden verenvuotoa voi esiintyä tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitin yhteydessä, vaikka sitä ei havaittukaan kliinisissä tutkimuksissa. Veriyskä voi myös viitata ITP:hen (ks. edellä), ja asianmukainen erotusdiagnosi on tehtävä. Potilasta on muistutettava pysymään valppaana ilmenevien oireiden varalta ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos hänellä on huolta aiheuttavia oireita. Tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti voi aiheuttaa dialyysia ja/tai elinsiirtoa vaativan munuaisten vajaatoiminnan, jos sitä ei hoideta nopeasti, ja se voi olla hengenvaarallinen, jos se jätetään hoitamatta.

Seerumin kreatiniinipitoisuudet on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aloittamisen jälkeen ja 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Virtsakoe, mukaan lukien virtsan mikroskopointi, on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukauden välein aina 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion jälkeen. Mikäli havaitaan kliinisesti merkittäviä muutoksia seerumin kreatiniiniarvoissa, selittämätöntä hematuriaa ja/tai proteinuriaa, munuaissairauden lisäarviointi on aloitettava ja potilas lähetettävä viipymättä erikoislääkärille. Munuaissairauksien varhainen tunnistus ja hoito voi pienentää huonojen hoitotulosten vaaraa. Tämän ajanjakson jälkeen kokeita on tehtävä munuaissairauksiin viittaavien kliinisten löydösten perusteella.

Mahdollista riskiä, joka liittyy LEMTRADA-hoidon jatkamiseen munuaissairauden esiintymisen jälkeen, ei tunneta.

### *Kilpirauhashäiriöt*

Kilpirauhasen autoimmuunihäiriöitä on havaittu arviolta 36%:lla potilaista, joita hoidettiin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella MS-taudin kliinisissä tutkimuksissa 48 kuukauden aikana ensimmäisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kilpirauhas tapahtumia esiintyi enemmän sekä LEMTRADA- että interferonibeeta 1a (IFNB-1a) -hoitoryhmissä silloin, kun potilailla oli ollut aiemmin kilpirauhas sairaus. LEMTRADA-hoitoa saa antaa kilpirauhaspotilaille vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Havaittuja kilpirauhasen autoimmuunihäiriöitä ovat kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita. Ennen myyntiluvan saamista vakavia tapahtumia esiintyi <1%:lla potilaista ja Basedowin tautia (tunnettu myös Gravesin tautina), liikatoimintaa sekä vajaatoimintaa esiintyi enemmän kuin yhdellä potilaalla. Useimmat kilpirauhas tapahtumat saatiin hallintaan tavallisella lääkehoidolla, mutta jotkut potilaat tarvitsivat leikkaushoitoa. Kliinisissä tutkimuksissa LEMTRADA-hoidon sallittiin jatkuvan potilailla, joilla ilmeni kilpirauhas tapahtumia.. Vaikka kokemusta on vähän, niinkilpirauhas sairauden vaikeusaste ei yleisesti ottaen vaikuttaisi pahenevan niillä potilailla, joiden LEMTRADA-hoitoa jatkettiin. . Jatkohoitoa LEMTRADAlla on harkittava yksilöllisesti huomioiden kyseisen potilaan kliininen tila.

Kilpirauhasen toimintakokeet, kuten S-TSH-arvo , on tarkistettava ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Tämän ajanjakson jälkeen lisätutkimuksia tehdään kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavien kliinisten löydösten perusteella.

Kilpirauhas sairaus aiheuttaa erityisen riskin raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6).

Kliinisissä tutkimuksissa potilaan anti-tyreoideaperoksidaasi- (anti-TPO-) vasta-ainestatus ennen hoitoa ei merkinnyt kilpirauhasen liittyvän haittavaikutuksen kehittymistä. Puolelle potilaista, joilla anti-TPO-vasta-ainetesti oli positiivinen lähtötilanteessa, sekä neljäsosalle potilaista, joilla se oli negatiivinen lähtötilanteessa, kehittyi kilpirauhasen liittyvä haittavaikutus. Suurin osa (noin 80%) potilaista, joilla esiintyi kilpirauhas tapahtuma hoidon jälkeen, oli anti-TPO-vasta-ainenegatiivisia lähtötilanteessa. Täten riippumatta potilaan hoitoa edeltävästä anti-TPO-vasta-ainestatuksesta, heille voi kehittyä kilpirauhasen liittyvä haittavaikutus ja potilaille on tehtävä kaikki kilpirauhas kokeet säännöllisesti edellä kuvatun mukaisesti.

### *Sytopeniat*

Epäiltyjä autoimmuunisytopenioita, kuten neutropeniaa, hemolyyttistä anemiaa ja pansytopeniaa, on raportoitu harvoin kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa. Täydellisen verenkuvan tuloksia (ks. yllä kohta ITP) käytetään seurattaessa potilaita sytopenioiden varalta. Jos varmistuu, että potilaalla on sytopenia, asianmukaisesti hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä viipymättä ja potilas on lähetettävä erikoislääkärille.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviksi reaktioiksi katsottiin kuuluviksi kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi LEMTRADA-infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä sen antamisesta. Suurin osa näistä voi johtua sytokiinin vapautumisesta infuusion aikana. Kontrolloiduissa kliinisissä MS-tautitutkimuksissa useimmat LEMTRADAlla hoidetut potilaat kokivat lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita 12 mg:n LEMTRADA-annoksen antamisen aikana ja/tai 24 tuntia sen jälkeen. Näitä reaktioita olivat usein päänsärky, ihottuma, kuume, pahoinvointi, urtikaria, kutina, unettomuus, vilunväristykset, punoitus, uupumus, hengenahdistus, makuuistin häiriöt, epämukava tunne rinnassa, yleistynyt ihottuma, takykardia, bradykardia, dyspepsia, huimaus ja kipu. Vakavia reaktioita, kuten kuumetta, urtikariaa, eteisvärinää, pahoinvointia, rintakipua ja hypotensiota, esiintyi 3%:lla potilaista. Anafylaksian kliiniset löydökset voivat olla infuusioreaktioiden löydösten kaltaisilta, mutta ne ovat yleensä vaikeampia tai voivat olla hengenvaarallisia. Anafylaksiaan liittyviä reaktioita on ilmoitettu harvoin, toisin kuin infuusioon liittyviä reaktioita.

On suositeltavaa antaa potilaille esilääkitys LEMTRADAn infuusioreaktioiden lieventämiseksi (ks. kohta 4.2). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa useimmat potilaat saivat antihistamiineja ja/tai kuumelääkkeitä vähintään ennen yhtä LEMTRADA-infusiota. Potilailla voi esiintyä infuusioon liittyviä

reaktioita esilääkityksestä huolimatta. Infuusioreaktioiden tarkkailua suositellaan LEMTRADA-infuusion aikana ja kaksi tuntia sen jälkeen. Jos infuusioreaktio ilmaantuu, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan. Jos potilas ei siedä infuusiota hyvin, infuusion kestoa voidaan pidentää. Jos vaikeita infuusioreaktioita esiintyy, infuusion välitöntä keskeyttämistä on harkittava. Anafylaktiset tai vakavat reaktiot, jotka edellyttivät hoidon keskeyttämistä kliinisissä tutkimuksissa, olivat hyvin harvinaisia. Lääkäreiden on oltava tietoisia potilaan sydänsairauksista, koska infuusioon liittyvä reaktio voi olla sydänoire, kuten takykardia. Anafylaktisten tai vakavien reaktioiden hoitoon on oltava tarvittavat valmiudet. .

### Infektiot

Kaksi vuotta kestäneissä kontrolloiduissa MS-taudin kliinisissä tutkimuksissa infektiota esiintyi 71%:lla 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuista potilaista verrattuna 53%:iin potilaista, jotka saivat ihonalaisesti interferoni beeta-1a:ta [IFNB 1a] (44 mikrog 3 kertaa viikossa). Infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Infektiota, joita esiintyi useammin LEMTRADAlla kuin IFNB 1a:lla hoidetuilla potilailla, olivat nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, ylempien hengitysteiden infektio, sinuiitti, suuherpes, influenssa ja bronkiitti. Kontrolloiduissa kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa esiintyi vakavia infektiota 2,7%:lla LEMTRADAlla hoidetuista verrattuna 1%:iin IFNB-1a:lla hoidetuista potilaista. LEMTRADA-ryhmän vakavia infektiota olivat: umpisuolentulehdus, gastroenteriitti, keuhkokuume, vyöruusu ja hammasinfektio. Infektiot olivat yleensä kestoaltaan tavallisia ja hoidettavissa vakiintuneella lääkehoidolla.

Kliinisissä tutkimuksissa vakavia varicella zoster -virusinfektioita, kuten primääriä vesirokkoa ja varicella zoster -viruksen uudelleenaktivoitumista, on esiintynyt useammin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuilla potilailla (0,3%) verrattuna IFNB-1a:lla hoidettuihin potilaisiin (0%). Kohdunkaulan ihmisen papilloomavirusinfektioita (HPV-infektioita), kuten kohdunkaulan dysplasiaa, on myös ilmoitettu 12 mg:n LEMTRADA-annoksilla hoidetuilla potilailla (2%). On suositeltavaa, että naispotilaille tehdään HPV-seulonta vuosittain.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tuberkuloosia LEMTRADAlla ja IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla. Aktiivista ja latenttia tuberkuloosia on ilmoitettu 0,3%:lla LEMTRADAlla hoidetuista potilaista, useimmiten sellaisilla maantieteellisillä alueilla, joissa sitä esiintyy yleisesti. Ennen hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että inaktiivisen (latentin) tuberkuloosi-infektion varalta paikallisten ohjeiden mukaan.

Listerioosia/Listeriameningiittiä on ilmoitettu LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla yleensä yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-infuusiosta. Riskin pienentämiseksi LEMTRADA-hoitoa saaneiden potilaiden on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja pastörimattomien maitotuotteiden nauttimista vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-hoidon jälkeen.

MS-taudin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pinnallisia sieni-infektioita, erityisesti suun ja emättimen hiivatulehdusta, esiintyi useammin LEMTRADAlla hoidetuilla (12%) kuin IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla (3%).

Lääkäreiden on harkittava LEMTRADA-hoidon aloituksen siirtämistä potilailla, joilla on aktiivinen infektio, kunnes infektio on täysin hallinnassa.

Suun kautta otettava herpestä ennaltaehkäisevä hoito on aloitettava LEMTRADA-hoidon ensimmäisenä päivänä ja sitä on jatkettava vähintään kuukauden ajan jokaisen hoitojakson jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiriä 200 mg kaksi kertaa päivässä tai vastaavaa.

LEMTRADAA ei ole käytetty MS-taudin hoitoon samanaikaisesti antineoplastisen tai immunosuppressiivisen hoidon kanssa tai niiden jälkeen. Kuten muidenkin immunomoduloivien hoitojen kohdalla, mahdolliset yhteisvaikutukset potilaan immuunijärjestelmään on otettava huomioon harkittaessa LEMTRADAn antamista. LEMTRADAn käyttö samanaikaisesti näiden hoitojen kanssa voi lisätä immunosuppression vaaraa.

Tietoja LEMTRADAn liittymisestä B-hepatiittiviruksen (HBV) tai C-hepatiittiviruksen (HCV) uudelleenaktivoitumiseen ei ole, koska potilaat, joilla oli merkkejä aktiivisista tai kroonisista infektoista, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. HBV- ja/tai HCV-infektoriskipotilaiden seulomista ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista on harkittava ja varovaisuutta on noudatettava määrättäessä LEMTRADAA potilaille, jotka on tunnistettu HBV- ja/tai HCV-viruksen kantajiksi, koska näillä potilailla voi olla palautumattoman maksavaurion vaara viruksen mahdollisen uudelleenaktivoitumisen vuoksi.

### Maligniteetti

Kuten muidenkin immunomodulaatiohoitojen kohdalla, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa LEMTRADA-hoito potilaille, joilla on aiempi tai samanaikainen maligniteetti. Tällä hetkellä ei tiedetä, aiheuttaako alemtutsumabi suuremman kilpirauhasmaligniteettien kehittymisen vaaran, koska kilpirauhasen autoimmunitteetti voi sinänsä olla riskitekijä kilpirauhasen maligniteeteille.

### Ehkäisyvalmisteet:

Istukan läpi kulkeutumista ja mahdollista LEMTRADAn farmakologista aktiiviteettia havaittiin hiirillä tiineyden ja poikimisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan LEMTRADA-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

### Rokotteet

On suositeltavaa, että potilaat saavat paikallisten vaatimusten mukaisen immunisaation vähintään 6 viikkoa ennen LEMTRADA-hoitoa. Kykyä kehittää immuunivastetta rokotteisiin LEMTRADA-hoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla tehdyn immunisaation turvallisuutta LEMTRADA-hoitojakson jälkeen ei ole tutkittu virallisesti kontrolloiduissa kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa, eikä rokotteita saa antaa MS-potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet LEMTRADA-hoitojakson.

### *Varicella zoster -viruksen vasta-ainetestausta/-rokotus*

Kuten minkä tahansa immunomoduloivan lääkevalmisteen kohdalla, ennen LEMTRADA-hoitojakson aloittamista potilaat, joilla ei ole ollut vesirokkoa tai jotka eivät ole saaneet rokotusta varicella zoster -virusta (VZV) vastaan, on testattava VZV-vasta-ainesten varalta. Vasta-ainenegatiivisten potilaiden vesirokkorokotusta on harkittava ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista. Jotta vesirokkorokotuksen täysi teho voidaan saavuttaa, LEMTRADA-hoitoa on siirrettävä 6 viikkoa rokotuksen jälkeen.

### Suosittelut laboratoriotutkimukset potilaiden seuraamiseen

Laboratoriotutkimuksia on otettava säännöllisin väliajoin 48 kuukauden ajan viimeisen LEMTRADA-hoitojakson jälkeen autoimmunisairauksien varhaisen merkkien havaitsemiseksi:

- Täydellinen verenkuvasta ja erittelylaskenta (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Seerumin kreatiinipitoisuudet (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Virtsakoe, mukaan lukien virtsan mikroskopointi (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Kilpirauhasen toimintakoe, kuten TSH-pitoisuus (ennen hoidon aloittamista ja joka 3. kuukausi sen jälkeen)

Tämän ajanjakson jälkeen kaikki munuaissairauksiin tai kilpirauhasen toimintahäiriöihin viittaavat kliiniset löydökset edellyttävät laboratoriotutkimusten toistamista.

Tietoa alemtutsumabin käytöstä ennen LEMTRADAn myyntiluvan saamista yrityksen sponsoroiden tutkimusten ulkopuolelta

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi ennen LEMTRADAn myyntiluvan saamista, kun alemtutsumabia käytettiin kroonisen lymfaattisen leukemian (B-CLL) sekä muiden sairauksien hoitoon, yleensä suuremmilla ja tiheämmin annetuilla annoksilla (esim. 30 mg) kuin mitä suositellaan MS-taudin hoitoon. Koska nämä haittavaikutukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman kokoisesta ryhmästä, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintyvyyttä tai määrittää niiden syy-seuraussuhdetta alemtutsumabihoitoon.

#### *Autoimmuunisairaus*

Alemtutsumabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettuja autoimmuunitapahtumia ovat neutropenia, hemolyyttinen anemia (mukaan lukien kuolemaan johtanut tapaus), hankittu hemofilia, tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti ja kilpirauhassairaus. Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita autoimmuunitapahtumia, kuten autoimmuunista hemolyyttista anemiaa, autoimmuunia trombosytopeniaa, aplastista anemiaa, Guillain-Barrén oireyhtymää ja kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyradikuloneuropatiaa on ilmoitettu alemtutsumabilla hoidetuilla potilailla, jotka sairastivat muuta kuin MS-tautia. Yhdellä alemtutsumabilla hoidetulla syöpäpotilaalla on ilmoitettu positiivinen Coombsin testin tulos. Yhdellä alemtutsumabilla hoidetulla syöpäpotilaalla on ilmoitettu kuolemaan johtanut verensiirtoon liittyvä käänteishyljintäsairaus.

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita, kuten bronkospasmeja, hypoksiaa, keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, hengityksen pysähdystä, sydäninfarktia, rytmihäiriöitä, akuuttia sydämen vajaatoimintaa ja sydämenpysähdystä on esiintynyt u potilailla, jotka sairastivat muuta kuin MS-tautia ja joita hoidettiin alemtutsumabilla suuremmilla ja useammin otetuilla annoksilla kuin mitä MS-taudissa käytetään. Vaikeaa anafylaksiaa ja muita yliherkkyysoireyhtymiä, kuten anafylaktista sokkia ja angioedeemaa, on myös ilmoitettu.

#### *Infektiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita virus-, bakteeri-, alkueläin- ja sieni-infektioita, myös latenttien infektioiden uudelleenaktivoitumisesta johtuvia, on ilmoitettu MS-tautia sairastamattomilla potilailla, joita hoidettiin alemtutsumabilla suuremmilla ja useammin otetuilla annoksilla kuin mitä MS-taudissa käytetään. Progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on ilmoitettu potilailla, joilla on B-CLL ja jotka joko saivat tai eivät saaneet alemtutsumabihoitoa. PML:n esiintyvyys alemtutsumabilla hoidetuilla B-CLL-potilailla ei ole taustaesiintyvyyttä suurempi.

#### *Veri ja imukudos*

Vaikeita verenvuotoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät sairasta MS-tautia.

#### *Sydän*

Sydämen vajaatoimintaa, kardiomyopatiaa ja ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu alemtutsumabilla hoidetuilla MS-tautia sairastamattomilla potilailla, joita oli aiemmin hoidettu mahdollisesti sydäntoksisilla aineilla.

#### *Epstein-Barrin virukseen liittyvät lymfoproliferatiiviset sairaudet*

Epstein-Barrin virukseen liittyviä lymfoproliferatiivisia sairauksia on havaittu muussa kuin yrityksen sponsoroimien tutkimusten yhteydessä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sellaisia LEMTRADAA koskevia virallisia yhteisvaikutustutkimuksia, joissa olisi käytetty MS-potilaille suositeltua annosta, ei ole tehty. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa MS-potilaiden, joita oli äskettäin hoidettu beetainterferonilla ja glatirameeriasetaatilla, täytyi keskeyttää hoito 28 päivän ajaksi ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset



Seerumin lääkepitoisuudet olivat pieniä tai havaitsemattomia noin 30 päivän sisällä kunkin hoitojakson jälkeen. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä LEMTRADA-hoitojakson aikana ja 4 kuukauden ajan hoitojakson jälkeen.

### Raskaus

On vain vähän tietoja LEMTRADAn käytöstä raskaana olevilla naisilla. LEMTRADAA saa antaa raskaana oleville naisille ainoastaan, kun odotettavissa olevat hyödyt ylittävät sikiölle mahdollisesti koituvan haitan.

Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan; myös alemtutsumabi voi läpäistä istukan ja siten mahdollisesti aiheuttaa riskin sikiölle. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, voiko alemtutsumabi aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Kilpirauhassairaus (ks. kohta 4.4 *Kilpirauhassairaudet*) aiheuttaa erityisen riskin raskaana oleville naisille. Mikäli kilpirauhasen vajaatoimintaa ei hoideta raskauden aikana, on olemassa suurentunut keskenmenon ja sikiöön kohdistuvien vaikutusten, kehitysvammaisuuden ja lyhytkasvuisuuden, vaara. Gravesin tautia sairastavilla äideillä kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) reseptorin vasta-aineet voivat siirtyä kehittyvään sikiöön ja aiheuttaa vastasyntyneelle ohimenevän Gravesin taudin.

### Imetys

Alemtutsumabia havaittiin imettävien naarashiirien maidossa ja poikasissa.

Ei tiedetä, erittykö alemtutsumabi ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi imetys on keskeytettävä jokaisen LEMTRADA-hoitojakson ajaksi ja 4 kuukauden ajaksi kunkin hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. Rintamaidon kautta saadun immuniteetin hyödyt voivat kuitenkin olla suurempia imeväiselle kuin potentiaalinen altistus alemtutsumabille.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittäviä kliinisiä turvallisuustietoja LEMTRADAn vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Alatutkimuksessa, johon osallistui 13 alemtutsumabilla hoidettua miespotilasta (joita hoidettiin joko 12 mg:n tai 24 mg:n annoksella), ei esiintynyt merkkejä siemennesteen puuttumisesta, siittiökadosta, jatkuvasti matalasta siittiömäärästä, liikkuvuushäiriöistä ja siittiöiden morfologisten poikkeavuuksien lisääntymisestä.

Ihmisen ja jyrsijöiden lisääntymiskudoksissa tiedetään olevan CD52:a. Eläinkokeet ovat osoittaneet vaikutuksia humanisoitujen hiirten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kuitenkaan saatavilla olevien tietojen perusteella mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen altistusaikana ei tunneta.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia LEMTRADAn vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Useimmilla potilailla ilmenee infuusioon liittyviä reaktioita LEMTRADA-hoidon aikana tai 24 tunnin kuluessa hoidosta. Jotkut infuusioreaktiot (esim. huimaus) voivat väliaikaisesti vaikuttaa potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja varovaisuutta on noudatettava, kunnes reaktiot ovat hävinneet.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 1 188 potilasta, joilla oli aaltomainen MS-tauti (RRMS) ja joita hoidettiin LEMTRADalla (12 mg tai 24 mg), muodosti turvallisuusryhmän yhdistetyssä kontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysissä, mikä tuotti 2 363 potilasvuotta turvallisuusseuranta ja 24 kuukauden mediaaniseurannan.

Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat autoimmuunisairaudet (ITP, kilpirauhassairaudet, munuaissairaudet, sytopeniat), infuusioreaktiot ja infektiot. Nämä on kuvattu kohdassa 4.4.

LEMTRADAan liittyviä yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 20$  %:lla potilaista) ovat ihottuma, päänsärky, kuume ja hengitystieinfektiot.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraava taulukko perustuu yhdistettyihin turvallisuustietoihin enintään 24 kuukauden ajalta aaltomaista MS-tautia sairastavista potilaista, joita hoidettiin LEMTRADA-annoksella 12 mg/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä tutkimuksen alussa ja kolmena peräkkäisenä päivänä tutkimuskuukautena 12. Haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 0,5\%$ :lla potilaista, on lueteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaisesti. Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Tutkimuksissa 1, 2 ja 3  $\geq 0,5\%$ :lla 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuilla potilailla havaitut haittavaikutukset**

| Elinjärjestelmä                          | Hyvin yleinen                             | Yleinen   | Melko harvinainen   |
|--|---|---|---|
| Infektiot                                | Ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio | Alahengitystieinfektiot, vyöruusu, gastroenteriitti, suun herpes, suun hiivatulehdus, vulvovaginaalinen hiivatulehdus, influenssa, korvainfektio  | Hammasinfektio, sukupuolielinten herpes, kynsisilsa   |
| Veri ja imukudos                         | Lymfopenia, leukopenia                    | Lymfadenopatia  | Immuuni trombosytopeeninen purppura, trombosytopenia, hemoglobiiniarvon lasku, hematokriittiarvon lasku |
| Immuunijärjestelmä                       |   | Sytokiinioireyhtymä   |   |
| Umpieritys                               |   | Basedowin tauti, kilpirauhasen liikatoiminta, autoimmuunityroidiitti, kilpirauhasen vajaatoiminta, struuma, kilpirauhasen vasta-ainepositiivisuus |   |
| Psyykkiset häiriöt                       |   | Unettomuus*, ahdistus   | Depressio   |
| Hermosto                                 | Päänsärky*                                | MS:n pahenemisvaihe, huimaus*, hypoestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt*  | Aistihäiriöt, hyperestesia  |
| Silmät                                   |   | Näön sumeneminen  | Sidekalvotulehdus   |
| Kuulo ja tasapainoelin                   |   | Pyörrytys   |   |
| Sydän                                    |   | Takykardia*, bradykardia*, sydämentykytykset  |   |
| Verisuonisto                             | Punoitus*                                 | Hypotensio*, hypertensio  |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |   | Hengenahdistus*, yskä, nenäverenvuoto, suunielun kipu   | Kurkun kiristys, hikka, kurkun ärsytys  |
| Ruoansulatuselimistö                     | Pahoinvointi*                             | Vatsakipu, oksentelu,   | Ummetus,  |

|   |                                   |  |   |
|---|-----------------------------------|--|---|
|   |                                   | ripuli,<br>ruoansulatushäiriö*,<br>suutulehdus   | gastroesofageaalinen<br>refluksitauti, ikenien<br>verenvuoto,<br>nielemishäiriö |
| Maksa ja sappi                                      |                                   |  | ASAT-arvon nousu  |
| Iho ja ihonalainen<br>kudos                         | Urtikaria*,<br>ihottuma*, kutina* | Yleistynyt ihottuma*,<br>eryteema, ekkymoosi,<br>alopesia, liikkahikoilu,<br>akne  | Rakkulat, yöhikoilu   |
| Luusto, lihakset ja<br>sidekudos                    |                                   | Lihaskipu, lihasheikkous,<br>nivelkipu, selkäkipu,<br>raajakipu, lihasspasmit,<br>niskakipu  |   |
| Munuaiset ja virtsatie                              |                                   | Proteinuria, hematuria   |   |
| Sukupuolielimet ja<br>rinnat                        |                                   | Menorragia,<br>epäsäännöllinen<br>kuukautiskierto  | Kohdunkaulan dysplasia,<br>amenorrea  |
| Yleisoireet ja<br>antopaikassa<br>todettavat haitat | Kuume*, uupumus*                  | Epämukava tunne<br>rinnassa*,<br>vilunväristykset*, kipu*,<br>ääreisturvotus, astenia,<br>influenssaa muistuttava<br>sairaus, pahoinvointi,<br>antopaikan kipu |   |
| Tutkimukset   |                                   |  | Painon lasku  |
| Vammat ja<br>myrkytykset                            |                                   | Ruhje  |   |

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 tähdellä (\*) merkityt termit sisältävät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin infuusioon liittyvinä reaktioina. Infuusioon liittyviä reaktioita ovat myös eteisvärinä ja anafylaksia, joita esiintyy alle 0,5%:ssa liittyvistä tapauksista (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksi MS-potilasta sai vahingossa jopa 60 mg LEMTRADAA (ts. aloitushoitojakson koko annoksen) yhtenä infuusiona ja heillä ilmeni vakavia reaktioita (päänsärkyä, ihottumaa ja joko hypotensiota tai sinustakykardiaa). Kliinisissä tutkimuksissa käytettyjä annoksia suuremmat LEMTRADA-annokset voivat suurentaa infuusioon ja immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten voimakkuutta ja/tai pidentää niiden kestoja.

Alemtutumabin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Hoitona on lääkevalmisteiden annon keskeytys ja tukihoitotoimenpiteet.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA34.

### Vaikutusmekanismi

Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla oleviin 21–28 kD painoisiin CD52-pintaglykoproteiineihin. Alemtutsumabi on IgG1 kappa - vasta-aine, jossa on ihmisen variaabelirakenteita ja vakioalueita sekä ns. Complementary Determining - alueita rotan monoklonaalisesta vasta-aineesta. Vasta-aineen likimääräinen molekyylipaino on 150 kD.

Alemtutsumabi sitoutuu solun CD52-pinta-antigeeniin, jota on suuria pitoisuuksia T (CD3<sup>+</sup>)- ja B (CD19<sup>+</sup>)-lymfosyyteissä sekä pienempiä pitoisuuksia luonnollisissa tappajasoluissa, monosyyteissä ja makrofageissa. CD52:a esiintyy vähän tai ei lainkaan neutrofiileissä, plasm soluissa tai luuytimen kantasoluissa. Alemtutsumabi vaikuttaa sekä vasta-aineriippuvaisen että komplementtivälitteisen solujen hajottamisen kautta sitouduttuaan T- ja B-lymfosyyttien pintaan.

Mekanismia, jolla LEMTRADA vaikuttaa MS-taudissa, ei ole täysin selvitetty. Tutkimukset kuitenkin viittaavat immuunivastetta muuntaviin (immunomodulatorisiin) vaikutuksiin lymfosyyttikadon ja - populaation uudelleen muodostumisen kautta, sisältäen:

- muutokset joidenkin lymfosyyttien alatyypin määrässä, suhteellisessa määrässä ja ominaisuuksissa hoidon jälkeen
- suurentunut regulatoristen T-solualatyypin esiintyminen
- suurentunut muisti-T- ja B-lymfosyyttien esiintyminen
- ohimenevät vaikutukset luontaisen immunitetin osa-alueisiin (ts. neutrofiileihin, makrofageihin, luonnollisiin tappajasoluihin)

LEMTRADAn aiheuttama verenkierrossa olevien B- ja T-solujen määrän väheneminen ja siitä seuraava solupopulaatioiden uudelleenmuodostuminen voi pienentää pahenemisvaiheen mahdollisuutta, mikä lopulta viivästyttää sairauden etenemistä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

LEMTRADA tuhoaa jokaisen hoitojakson jälkeen verenkierrossa olevia T- ja B-lymfosyyttejä, joiden alimmat havaitut arvot esiintyvät kuukausi hoitojakson jälkeen (varhaisin hoidon jälkeinen aikapiste vaiheen 3 tutkimuksissa). Lymfosyyttipopulaatiot muodostuvat uudelleen ajan myötä, ja B-solujen palautuminen tapahtuu yleensä 6 kuukauden sisällä. CD3<sup>+</sup>- ja CD4<sup>+</sup>-lymfosyyttimäärät nousevat hitaammin kohti normaaliarvoja, mutta yleensä ne eivät palaa lähtötilanteen tasolle ennen 12 kuukautta hoidon jälkeen. Noin 40%:lla potilaista lymfosyyttien kokonaismäärä saavutti viitevälin alarajan (LLN) 6 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen ja noin 80%:lla potilaista lymfosyyttien kokonaismäärä saavutti LLN-tason 12 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen.

LEMTRADA vaikuttaa vain ohimenevästi neutrofiileihin, monosyytteihin, eosinofiileihin, basofiileihin ja luonnollisiin tappajasoluihin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

LEMTRADAn turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 3 satunnaistetussa, arvioijasokkoutetussa, aktiivista vertailuvalmistetta käyttävässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavia potilaita.

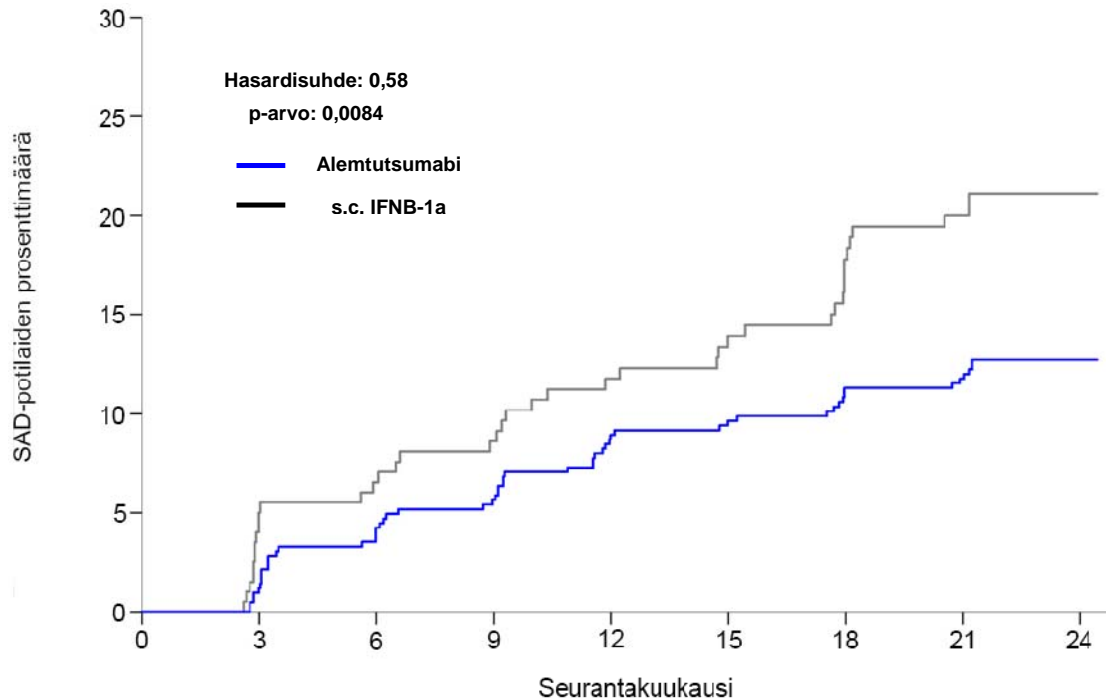
**Tutkimusten 1 ja 2 tutkimusasetelma/-populaatio ja tulokset on esitetty taulukoissa 2 ja 3.**

| <b>Taulukko 2: Tutkimusasetelma ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksissa 1 ja 2</b> |   |   |
|---|---|---|
|   | <b>Tutkimus 1</b>   | <b>Tutkimus 2</b>   |
| <b>Tutkimuksen nimi</b>   | CAMMS323<br>(CARE-MS I)   | CAMMS32400507<br>(CARE-MS II)                             |
| <b>Tutkimusasetelma</b>   |   |   |
| Sairaushistoria   | MS-potilaat, joilla on aktiivinen MS-tauti, määritelmänä ainakin 2 pahenemisvaihetta edeltävän 2 vuoden aikana. |   |
| Seuranta  | 2 vuotta  |   |
| Tutkimusryhmä   | Aiemmin hoitoa saamattomat potilaat   | Potilaat, joilla esiintyi riittämätön vaste ennen hoitoa* |
| <b>Lähtötilanteen ominaisuudet</b>  |   |   |
| Keskimääräinen ikä (vuotta)   | 33  | 35  |
| Sairauden keskimääräinen / mediaanikesto  | 2/1,6 vuotta  | 4,5/3,8 vuotta  |
| Aiemman MS-hoidon keskimääräinen kesto (käytetty $\geq 1$ lääkettä)                     | Ei aiempaa hoitoa   | 36 kuukautta  |
| %, jotka saivat $\geq 2$ aiempaa MS-hoitoa  | Ei oleellinen.  | 28%   |
| Keskimääräinen EDSS-pistemäärä aloitustilanteessa                                       | 2,0   | 2,7   |

\* Tarkoittaa potilaita, joilla esiintyi ainakin yksi pahenemisvaihe beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoidon aikana, kun potilas oli saanut lääkettä vähintään 6 kuukautta.

| <b>Taulukko 3: Tärkeät kliiniset ja magneettikuvaukseen liittyvät päätetapahtumat tutkimuksissa 1 ja 2</b>   |  |                                 |  |                                 |
|--|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
|  | <b>Tutkimus 1</b>                        |                                 | <b>Tutkimus 2</b>                        |                                 |
| <b>Tutkimuksen nimi</b>  | CAMMS323<br>(CARE-MS I)                  |                                 | CAMMS32400507<br>(CARE-MS II)            |                                 |
| <b>Kliiniset päätetapahtumat</b>   | <b>LEMTRADA<br/>12 mg<br/>(N = 376)</b>  | <b>SC IFNB-1a<br/>(N = 187)</b> | <b>LEMTRADA<br/>12 mg<br/>(N = 426)</b>  | <b>SC IFNB-1a<br/>(N = 202)</b> |
| Pahenemisvaiheiden määrä <sup>1</sup><br>Vuositainen pahenemisvaiheiden<br>määrä (ARR)<br>(95% CI)   | 0,18<br>(0,13, 0,23)                     | 0,39<br>(0,29, 0,53)            | 0,26<br>(0,21, 0,33)                     | 0,52<br>(0,41, 0,66)            |
| Esiintyvyyssuhde (95% CI)<br>Riskin väheneminen (%)  | 0,45 (0,32, 0,63)<br>54,9<br>(p <0,0001) |                                 | 0,51 (0,39, 0,65)<br>49,4<br>(p <0,0001) |                                 |
| Toimintakyvyn heikkeneminen <sup>2</sup><br>(pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen<br>[SAD] ≥6 kuukautta <sup>1</sup> )<br><b>Potilaat</b> , joilla 6 kuukautta pysyvä<br>toimintakyvyn heikkeneminen<br>(95% CI)   | 8,0%<br>(5,7, 11,2)                      | 11,1%<br>(7,3, 16,7)            | 12,7%<br>(9,9, 16,3)                     | 21,1%<br>(15,9, 27,7)           |
| Hasardisuhde (95% CI)  | 0,70 (0,40, 1,23)<br>(p = 0,22)          |                                 | 0,58 (0,38, 0,87)<br>(p = 0,0084)        |                                 |
| Pahenemisvaiheettomat potilaat vuonna 2<br>(95% CI)  | 77,6%<br>(72,9; 81,6)<br>(p <0,0001)     | 58,7%<br>(51,1, 65,5)           | 65,4%<br>(60,6; 69,7)<br>(p <0,0001)     | 46,7%<br>(39,5, 53,5)           |
| Muutos aloitustilanteen EDSS-pisteissä<br>vuonna 2<br>(95% CI)   | -0,14 (-0,25; -<br>0,02)<br>(p = 0,42)   | -0,14 (-0,29, 0,01)             | -0,17 (-0,29; -<br>0,05)<br>(p <0,0001)  | 0,24 (0,07, 0,41)               |
| <b>Magneettikuvauksen päätetapahtumat (0–2 vuotta)</b>   |  |                                 |  |                                 |
| Mediaanimuutos (%) T2-leesioiden<br>tilavuudessa   | -9,3 (-19,6; -0,2)<br>(p = 0,31)         | -6,5 (-20,7, 2,5)               | -1,3<br>(p = 0,14)                       | -1,2                            |
| Potilaat, joilla on uusia tai suurenevia T2-<br>leesioita vuonna 2   | 48,5%<br>(p = 0,035)                     | 57,6%                           | 46,2%<br>(p <0,0001)                     | 67,9%                           |
| Potilaat, joilla on gadoliniumilla<br>tehostuvia leesioita vuonna 2  | 15,4%<br>(p = 0,001)                     | 27,0%                           | 18,5%<br>(p <0,0001)                     | 34,2%                           |
| Potilaat, joilla on uusia T1-<br>hypointensivisiä leesioita vuonna 2   | 24,0%<br>(p = 0,055)                     | 31,4%                           | 19,9%<br>(p <0,0001)                     | 38,0%                           |
| Mediaanimuutos (%) aivokudoksen<br>tilavuusosuudessa   | -0,867<br>(p <0,0001)                    | -1,488                          | -0,615<br>(p = 0,012)                    | -0,810                          |
| <p>1 Yhdistetyt päätetapahtumat: vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR) ja pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen (SAD). Tutkimus oli onnistunut, jos vähintään yksi kahdesta yhdistetyistä päätetapahtumista täyttyi.</p> <p>2 Pysyvän toimintakyvyn heikkenemisen (SAD) alkamisajankohdaksi katsottiin vähintään 1 pisteen nousu EDSS-asteikolla aloitustilanteen EDSS-pisteissä ≥1,0 (1,5 pisteen nousu potilailla, joiden EDSS-pisteet aloitustilanteessa olivat 0), mikä säilyi 6 kuukautta.</p> |  |                                 |  |                                 |

**Kuva 1: Aika 6 kuukauden pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen (Sustained Accumulation of Disability [SAD]) tutkimuksessa 2**



#### *Pahenemisvaiheen vaikeusaste*

Vaikutuksessa pahenemisvaiheiden määrään, tutkimuksen 1 (CAMMS323) toissijaiset analyysit osoittivat, että 12 mg:n LEMTRADAn vuorokausiannos johti merkitsevästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (61%:n vähenemä,  $p = 0,0056$ ) ja merkitsevästi pienempään steroidihoitoon johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään (58%:n vähenemä,  $p < 0,0001$ ) verrattuna IFNB-1a:an.

Tutkimuksen 2 (CAMMS32400507) toissijaiset analyysit osoittivat, että 12 mg:n LEMTRADAn vuorokausiannos johti merkitsevästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (48%:n vähenemä,  $p = 0,0121$ ) ja merkitsevästi pienempään steroidihoitoon (56%:n vähenemä,  $p < 0,0001$ ) tai sairaalahoitoon (55% vähenemä,  $p = 0,0045$ ) johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään verrattuna IFNB-1a:an.

#### *Pysyvä toimintakyvyn paraneminen (Sustained Reduction of Disability, SRD)*

SRD:n alkamisajankohdaksi katsottiin vähintään 6 kuukautta pysyvä yhden pisteen lasku EDSS-asteikolla aloitustilanteessa, jossa EDSS-pistemäärä oli  $\geq 2$ . SRD on pysyvän toimintakyvyn paranemisen mittari. 29% LEMTRADalla hoidetuista potilaista ja 13% ihonalaisella IFNB-1a:lla hoidetuista potilaista saavutti tämän päätetapahtuman tutkimuksessa 2. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p = 0,0002$ ).

Tutkimuksessa 3 (faasin 2 tutkimus CAMMS223) arvioitiin LEMTRADAn turvallisuutta ja tehoa aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla 5 vuoden aikana. Potilailla oli EDSS-pistemäärä 0–3,0, ainakin 2 kliinistä pahenemisjaksoa 2 edellisen vuoden aikana ja vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tutkimuksen alkamisvaiheessa. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa MS-tautiin. Potilaita hoidettiin LEMTRADalla 12 mg/vrk (N = 108) tai 24 mg/vrk (N = 108) annettuna kerran päivässä 5 päivänä kuukautena 0 ja 3 päivänä kuukautena 12 tai ihonalaisen IFNB-1a:n 44 µg:n annoksella (N = 107) annettuna 3 kertaa viikossa 3 vuoden ajan. 46 potilasta sai kolmannen LEMTRADA-hoitojakson, jolloin sitä annettiin 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk 3 päivän ajan kuukautena 24.

Kolmen vuoden kohdalla LEMTRADA pienensi 6 kuukauden ajan pysyvän toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 76% (hasardisuhde 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545],  $p < 0,0006$ ) ja vähensi vuosittaista pahenemisvaiheiden määrää 67% (esiintyvyyssuhde 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552],  $p < 0,0001$ ) verrattuna ihonalaiseen IFNB-1a:han. Alemtutsumabi 12 mg/vrk johti merkitsevästi alhaisempiin EDSS-pisteisiin (parani verrattuna aloitustilanteeseen) kahden vuoden seurannassa verrattuna IFNB-1a:han ( $p < 0,0001$ ).

Viiden vuoden kohdalla LEMTRADA pienensi pysyvän toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 69% (hasardisuhde 0,31 [95% CI: 0,161; 0,598],  $p = 0,0005$ ) ja vähensi vuosittaista pahenemisvaiheiden määrää 66% (esiintyvyyssuhde 0,34 [95% CI: 0,202; 0,569],  $p < 0,0001$ ) verrattuna ihonalaiseen IFNB-1a:han.

LEMTRADAn avoimissa kliinisissä seurantatutkimuksissa jotkut potilaat saivat ylimääräisen "tarpeen mukaan" annettua LEMTRADA-hoidon, kun potilaalla esiintyi dokumentoituja merkkejä jatkuvasta MS-taudin aktiiviteetista. LEMTRADAn lisähoitojakso(i)lla annettiin 12 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) vähintään 12 kuukautta aloitushoitojakson jälkeen. Yli kahden hoitojakson hyötyjä ja riskejä ei ole täysin määritetty, mutta tulokset viittaavat siihen, ettei turvallisuusprofiili muutu lisähoitojaksojen myötä. Jos lisähoitojaksoja täytyy antaa, ne on annettava aikaisintaan 12 kuukautta ensimmäisen hoitojakson jälkeen.

#### *Immunogeenisuus*

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Tiedot heijastavat niiden potilaiden prosenttiosuutta, joiden testituloksista löytyi alemtutsumabin vasta-aineita ELISA-analyysissä, mikä vahvistettiin kilpailevan sitoutumisen kokeella. Positiiviset näytteet arvioitiin lisäksi *in vitro* -estovaikutuksen merkkien varalta käyttämällä virtaussytometria-analyysiä. MS-tautia koskeviin kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta potilailta otettiin seeruminäytteet 1, 3 ja 12 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen alemtutsumabi-vasta-aineiden määrittämistä varten. Noin 85% LEMTRADAA saaneista potilaista antoi positiivisen alemtutsumabi-vasta-ainenäytteen tutkimuksen aikana, ja näistä potilaista 92%:lla esiintyi myös vasta-aineita, jotka estivät LEMTRADAn sitoutumista *in vitro*. Potilaille, joille kehittyi alemtutsumabi-vasta-aineita, kehittyi niitä 15 kuukauteen mennessä hoidon aloituksen jälkeen. Alemtutsumabin vasta-aineiden tai estävien alemtutsumabin vasta-aineiden esiintymisen ei katsottu liittyvän tehon laskuun, farmakodynamiikan muuttumiseen tai haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, esiintymiseen.

Vasta-aineiden esiintyvyys riippuu suuresti analyysin herkkyydestä ja spesifisyydestä. Lisäksi vasta-aineen (mukaan lukien estävän vasta-aineen) havaittuun esiintyvyyteen analyysissä voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten analyysin metodologia, näytteen käsittely, näytteenoton ajoitus, samanaikainen lääkitys ja taustasairaus. Näistä syistä LEMTRADA-vasta-aineiden esiintyvyyden vertailu muiden valmistajien vasta-aineiden esiintyvyyteen voi olla harhaanjohtavaa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset alemtutsumabin käytöstä alle 10-vuotiaiden lasten multipeliskleroosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset LEMTRADAn käytöstä yhden tai useamman pediatrisen RRMS-potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

LEMTRADAn farmakokinetiikka arvioitiin yhteensä 216 aaltomaista MS-tautia sairastavalla potilaalla, jotka saivat laskimonsisäisiä infuusioita joko 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä ja sen jälkeen kolmena peräkkäisenä päivänä 12 kuukautta aloitushoitojakson jälkeen. Seerumin lääkeainepitoisuudet suurensivat hoitojakson jokaisen peräkkäisen annoksen myötä ja suurimmat havaitut pitoisuudet esiintyivät hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. 12 mg:n vuorokausiannos sai aikaan keskimäärin 3014 ng/ml suuruisen  $C_{max}$ -arvon aloitushoitojakson 5. päivänä ja 2276 ng/ml suuruisen arvon toisen hoitojakson 3.



päivänä. Alfa-puoliintumisaika oli likimäärin 4–5 päivää, mikä oli samanveroinen eri hoitajaksoilla ja johti pieniin tai havaitsemattomiin seerumipitoisuuksiin noin 30 päivän sisällä kunkin hoitajakson jälkeen.

Alemtutsumabi on proteiini, jonka ennakoitu metabolinen reitti on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajasti esiintyvien proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Saatavilla olevien tietojen perusteella johtopäätöksiä ei voida tehdä rodun tai sukupuolen vaikutuksista LEMTRADAn farmakokinetiikkaan. LEMTRADAn farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 55-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Karsinogeneesi ja mutageneesi

Alemtutsumabin karsinogeenisuus- tai mutageenisuuspotentiaalia ei ole tutkittu.

#### Fertiliteetti ja suvunjatkamiskyky

Alemtutsumabin laskimoon annettuhoito 10 mg/kg/vrk yltävillä annoksilla annettuna 5 peräkkäisenä päivänä (AUC-arvo 7,1-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla päiväannoksella) ei vaikuttanut huCD52-siirtogeenisten uroshiirten hedelmällisyyteen ja suvunjatkamiskykyyn. Normaaliin siittiöiden määrä pieneni merkitsevästi (<10%) suhteessa kontroleihin ja epänormaalien siittiöiden prosenttimäärä (irronneet päät tai ei päitä) suureni merkitsevästi (jopa 3%). Nämä muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet hedelmällisyyteen ja siten ne katsottiin haitattomiksi.

Naarashiirillä, jotka saivat alemtutsumabia enintään 10 mg/kg/vrk laskimoinfuusiona (AUC-arvo 4,7-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositellulla vuorokausiannoksella) 5 peräkkäisenä päivänä ennen siirtämistä yhteen villin tyyppin uroshiiren kanssa, keskimääräinen keltarauhasen ja implantaatiokohtien määrä/hiiri väheni merkittävästi verrattuna vehikkelillä käsitelyihin eläimiin. Pienentynyt tiineysajan painonnousu suhteessa vehikkeli-kontroleihin havaittiin tiineillä hiirillä, jotka saivat jopa 10 mg/kg/vrk alemtutsumabia.

Tiineinä olevien hiirten lisääntymistoksisuustutkimuksessa hiiret saivat alemtutsumabia annettuna laskimoinfuusiona enintään 10 mg/kg/vrk (AUC-arvo 2,4-kertainen verrattuna suositeltuun ihmisten altistukseen 12 mg vuorokausiannoksella) viitenä peräkkäisenä päivänä tiineyden aikana, mikä aiheutti lisääntymisen niiden emojen määrässä, joiden kaikki sikiöt olivat kuolleet tai resorboituneet, sekä samanaikaisesti pienenemisen niiden emojen määrässä, joilla oli elinkykyisiä sikiöitä. Ulkoisia, pehmytkudoksen tai luuston epämuodostumia tai muutoksia ei havaittu 10 mg/kg/vrk yltävillä annoksilla.

Istukan läpi kulkeutumista ja mahdollista alemtutsumabin farmakologista aktiveettia havaittiin hiirillä raskauden aikana ja poikimisen jälkeen. Hiirten tutkimuksissa alemtutsumabilille altistuneilla poikasilla havaittiin lymfosyyttimäärän muutoksia tiineyden aikana annoksilla 3 mg/kg/vrk annettuna viitenä peräkkäisenä päivänä (AUC-arvo 0,6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla 12 mg:n suuruisella päiväannoksella). Alemtutsumabiannokset, jotka ylsivät enintään tasolle 10 mg/kg/vrk, eivät vaikuttaneet poikasten kognitiiviseen, fyysiseen tai seksuaaliseen kehitykseen imetyksen aikana.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)

Dinatriumedetaattidihydraatti

Kaliumkloridi (E508)

Kaliumdivetyfosfaatti (E340)

Polysorbaatti 80 (E433)

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja.

## 6.3 Kesto aika

### Konsentraatti

3 vuotta

### Laimennettu liuos

Kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan lämpötilassa 2°C – 8°C. Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 8 tuntia 2°C – 8°C:ssa valolta suojattuna.

## 6.4 Säilytys

### Konsentraatti

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

LEMTRADA toimitetaan kirkkaassa 2 ml:n injektio pullossa, jossa on butyylikuminen tulppa ja alumiininen tiiviste sekä muovinen napsautuskorkki.

Pakkauskoko: laatikko, jossa on 1 injektio pullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio pullo n sisältö on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia tai konsentraatissa on värimuutoksia. Injektio pulloja ei saa ravistaa ennen käyttöä.

Laskimoon antoa varten ota 1,2 ml LEMTRADAA injektio pullosta ruiskuun käyttämällä aseptista tekniikkaa. Injektoi se 100 ml:aan natriumkloridin 9 mg/ml (0,9%) infuusionesteeseen tai glukoosin (5%) infuusionesteeseen. Tätä lääkevalmistetta ei saa laimentaa muilla liuottimilla. Pussia on käännettävä varovasti, jotta liuos sekoittuu.

LEMTRADA ei sisällä antimikrobisäilöntäaineita ja siten on noudatettava varovaisuutta valmistetun liuksen steriiliyden varmistamisessa. On suositeltavaa, että laimennettu valmiste annetaan välittömästi. Injektio pullo t ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Genzyme Therapeutics Ltd  
4620 Kingsgate  
Cascade Way  
Oxford Business Park South  
Oxford  
OX4 2SU  
Iso-Britannia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/869/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. syyskuuta 2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Limited  
37 Hollands Road  
Haverhill  
Suffolk  
CB9 8PU  
Iso-Britannia

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen myyntiintuloa jäsenvaltioissa myyntiluvan haltija sopii kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhoidon ammattilaisille ja potilaille suunnatusta koulutusohjelmasta.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kunkin jäsenvaltion, jossa LEMTRADA-valmistetta myydään, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti, myyntiintulohetkellä ja sen jälkeen, kaikille lääkäreille, jotka aikovat määrätä LEMTRADA-valmistetta potilailleen, toimitetaan päivitetty lääkärin koulutuspaketti, joka sisältää seuraavat:

- valmisteyhtenveto
- terveydenhoidon ammattilaisen opas
- lääkkeenmääräjän muistilista
- potilaan opas
- potilasvaroituskortti

**Terveydenhoidon ammattilaisen opas** sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. kuvaus LEMTRADA-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, kuten seuraavista:
  - idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
  - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittikiilpirauhassairaudet
2. suosituksia näiden riskien lieventämisestä asianmukaisella potilaan neuvonnalla, seurannalla ja hoidolla.
3. A "Usein kysytyt kysymykset" -osa

**Lääkemääräjän muistilista** sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. luettelo potilaan alkuseulonnassa suoritettavista testeistä
2. rokotusohjelma, joka on saatettava päätökseen 6 viikkoa ennen hoitoa
3. esilääkitys-, terveystarkastus- ja raskaus- ja hedelmöitymistarkastukset, jotka on tehtävä juuri ennen hoitoa
4. hoidon aikaiset seurantatoimenpiteet sekä seuranta 4 vuotta viimeisen hoitokerran jälkeen
5. tarkka viittaus siihen, että potilaalle on kerrottu vakavien autoimmuunisairauksien, infektioiden ja maligniteettien riskeistä ja keinoista niiden minimoimiseen ja että potilas ymmärtää nämä kaikki

**Potilaan opas** sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. kuvaus LEMTRADA-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, kuten seuraavista:
  - idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
  - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittikiilpirauhassairaudet
  - vakavat infektiot

2. kuvaus autoimmuuniriskien oireista ja löydöksistä
3. kuvaus parhaasta toimintakäytännöstä, jos riskien oireita ja löydöksiä ilmenee (esim. lääkäreiden tavoittaminen)
4. suosituksia seurantaohjelman suunnittelemisesta

**Potilasvaroituskortti** sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. varoituksen terveydenhoidon ammattilaisille, jotka potilasta hoitavat, mukaan lukien ensihoidolle, että potilasta on hoidettu LEMTRADA-valmisteella
2. ilmoituksen, että LEMTRADA-hoito voi suurentaa seuraavien riskiä:
  - idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
  - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittikiilpirauhassairaudet
  - vakavat infektiot
3. LEMTRADA-valmisteen määräjän yhteystiedot

**LIITE III**

**MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS / 1 INJEKTIOPULLON PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
alemtutsumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa (10 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

E339, dinatriumedetaattidihydraatti, E508, E340, E433, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

12 mg /1,2 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Annettava 8 tunnin sisällä laimennuksesta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä tai ravistaa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Genzyme Therapeutics Ltd  
4620 Kingsgate  
Cascade Way  
Oxford Business Park South  
Oxford  
OX4 2SU  
Iso-Britannia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/13/869/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

<Vapautettu pistekirjoituksesta>

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI/INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

LEMTRADA 12 mg steriili konsentraatti  
alemtutsumabi  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1,2 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten alemtutsumabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta, turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä LEMTRADA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADAA
3. Miten LEMTRADAA annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LEMTRADAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä LEMTRADA on ja mihin sitä käytetään**

LEMTRADA-valmisteen vaikuttava aine on alemtutsumabi ja sillä hoidetaan potilaita, joilla on aikuisten MS-taudin eli multipeliskleroosin nk. aaltomainen muoto (RRMS). LEMTRADA ei paranna MS-tautia, mutta se voi vähentää MS-taudin pahenemisvaiheiden määrää. Se voi myös auttaa hidastamaan tai ehkäistä joitakin MS-taudin oireita ja löydöksiä. Kliinisissä tutkimuksissa LEMTRADALLA hoidetuilla potilailla esiintyi vähemmän taudin pahenemisvaiheita ja heidän toimintakykynsä heikkeni vähemmän kuin potilailla, joita hoidettiin monta kertaa viikossa pistoksina annettavalla beetainterferonilla.

#### **Mikä on multipeliskleroosi eli MS-tauti?**

MS-tauti on keskushermostoon (aivoihin ja selkäyttimeen) vaikuttava nk. autoimmuunisairaus. MS-taudissa elimistön puolustusjärjestelmä eli immuunijärjestelmä virheellisesti hyökkää hermosäikeitä ympäröivän suojakerroksen (myeliinin) kimppuun, mikä aiheuttaa tulehduksen. Kun tulehdus aiheuttaa oireita, tätä kutsutaan taudin pahenemisvaiheeksi eli relapsiksi. Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla ilmenee pahenemisvaiheita ja niiden jälkeen jaksoja, jolloin oireet korjaantuvat.

Oireet määräytyvät sen perusteella, mihin keskushermoston kohtaan tulehdus muodostuu. Tämä tulehduksen aiheuttama hermovaurio voi olla palautuva, mutta sairauden edetessä vauriot voivat kerääntyä ja muuttua pysyviksi.

#### **Miten LEMTRADA toimii**

LEMTRADA muuttaa immuunijärjestelmääsi siten, että sen hyökkäykset keskushermostoasi vastaan vähenevät.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADAA**

##### **ÄLÄ käytä LEMTRADAA, jos**

- olet allerginen alemtutsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on ihmisen immuunikatovirus (HIV).

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin saat LEMTRADAA. Kun olet saanut LEMTRADA-hoitojakson, sinulla voi olla suurentunut riski muiden autoimmuunisairauksien kehittymiseen tai vakavien infektioiden saamiseen. On tärkeää, että ymmärrät nämä riskit ja sen, miten niiden mahdollisia oireita tarkkaillaan. Sinulle annetaan potilasvaroituskortti ja potilaan opas, joissa on lisätietoa. On tärkeää, että pidät potilasvaroituskortin aina mukanas hoidon aikana ja myös seuranta-aikana, joka kestää neljä vuotta viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen, koska haittavaikutuksia voi ilmetä useita vuosia hoidon jälkeen. Näytä potilasvaroituskortti aina lääkärille kun saat lääkehoitoa, vaikka se ei koskisikaan MS-tautiasi.-

Ennen LEMTRADA-hoitosi aloittamista, lääkäri määrää sinulle verikokeita. Nämä kokeet on tehtävä, jotta tiedetään, voitko saada LEMTRADA-hoitoa. Lääkäri haluaa myös varmistaa ennen hoidon aloittamista, ettei sinulla ole tiettyjä sairauksia.

### • Autoimmuunisairaudet

LEMTRADA-hoito voi suurentaa autoimmuunisairauksien vaaraa. Nämä ovat sairauksia, joissa immuunijärjestelmäsi virheellisesti hyökkää elimistöäsi vastaan. Tietoa näistä sairauksista, joita on esiintynyt LEMTRADAlla hoidetuilla MS-potilailla, on esitetty alla.

Autoimmuunisairaudet voivat ilmaantua vasta useita vuosia LEMTRADA-hoidon jälkeen. Tämän vuoksi tarvitaan säännöllisiä veri- ja virtsakokeita 4 vuoden ajan viimeisen infuusion jälkeen. Kokeita on otettava, vaikka tuntisit olosi hyväksi ja sinulla ei olisi MS-taudin oireita. Lisäksi on tiettyjä oireita ja löydöksiä, joita sinun on itse tarkkailtava. Lisätietoa näistä oireista ja löydöksistä, laboratorikokeista ja toimenpiteistä on kohdassa 4 – *Autoimmuunisairaudet*.

Lisää hyödyllistä tietoa näistä autoimmuunisairauksista (ja niiden testaamisesta) on **LEMTRADAn potilaan oppaassa**.

#### ○ Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)

Melko harvoin potilaille on kehittynyt **verenvuotohäiriö**, joka aiheutuu veren matalasta ä verihituleiden määrästä. Tilaa kutsutaan idiopaattiseksi trombosytopeniseksi purpuraksi (ITP). Tämä tila on tunnistettava ja hoidettava varhaisessa vaiheessa, koska muuten vaikutukset voivat olla **vakavia tai jopa hengenvaarallisia**. ITP:n oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4.

#### ○ Munuaissairaus (kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti)

Potilailla on harvoin esiintynyt **munuaisiin** liittyviä autoimmuunisairauksia, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti). Munuaissairauden oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4. Jos sairaus jätetään hoitamatta, se voi aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan, joka voi vaatia dialyysihoitoa tai elinsiirron ja voi johtaa kuolemaan.

#### ○ Kilpirauhassairaudet

Hyvin yleisesti potilailla on esiintynyt **kilpirauhasen** autoimmuunihäiriö, joka vaikuttaa kilpirauhasen kykyyn valmistaa tai säädellä aineenvaihduntaan vaikuttavia hormoneja. LEMTRADA voi aiheuttaa erityyppisiä kilpirauhassairauksia, kuten

- **Kilpirauhasen liikatoimintaa** (hypertyroidismi), jolloin kilpirauhanen tuottaa liikaa hormonia
- **Kilpirauhasen vajaatoimintaa** (hypotyroidismi), jolloin kilpirauhanen ei tuota tarpeeksi hormonia.

Kilpirauhassairauksien oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4.

Jos sinulle kehittyy kilpirauhassairaus, useimmissa tapauksissa sinua on hoidettava pysyvästi kilpirauhaslääkityksellä ja joissain tapauksissa kilpirauhanen voidaan joutua poistamaan.

On hyvin tärkeää, että kilpirauhassairautesi hoidetaan asianmukaisesti erityisesti, jos tulet raskaaksi LEMTRADAn käytön jälkeen. Hoitamaton kilpirauhassairaus voi vahingoittaa syntymätöntä vauvaasi tai vahingoittaa vauvaasi syntymän jälkeen.

- **Muita autoimmuunisairauksia**

Potilailla on harvoin esiintynyt autoimmuunisairauksia, jotka liittyvät **puna- tai valkosolujen** toimintaan. Nämä voidaan diagnosoida verikokeista, joita sinulle tehdään säännöllisesti LEMTRADA-hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos sinulle kehittyy jokin näistä sairauksista, lääkäri kertoo siitä sinulle, ja hoitaa sairautta asianmukaisesti.

- **Infuusion liittyvät reaktiot**

Useimmilla potilailla, joita on hoidettiin LEMTRADalla esiintyi haittavaikutuksia infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Näideninfuusioreaktioiden vähentämiseksi lääkäri antaa sinulle muita lääkkeitä (ks. kohta 4 – *Infuusion liittyvät reaktiot*).

- **Infektiot**

LEMTRADalla hoidetuilla potilailla on suurentunut riski saada **vakava infektio eli tulehdus** (ks. kohta 4 – *Infektiot*). Infektioita voidaan yleensä hoitaa tavanmukaisilla lääkkeillä.

Infektoriskisi pienentämiseksi lääkäri tarkistaa, vaikuttavatko muut ottamasi lääkkeet immuunijärjestelmään. Siksi **on tärkeää kertoa lääkärille kaikista lääkkeistä, joita otat**.

Myös jos sinulla on infektio ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista, **lääkäri harkitsee hoidon siirtämistä, kunnes infektio on hallinnassa tai parantunut**.

LEMTRADA-hoitoa saavilla potilailla on suurempi herpesinfektion kehittymisen vaara (esim. **yskänrokko**). Jos sinulla on aikaisemmin ollut herpesinfektio, sinulla on suurempi vaara saada se uudestaan. On myös mahdollista, että sinulle tulee herpesinfektio ensimmäistä kertaa. On suositeltavaa, että lääkäri määrää lääkkeen vähentämään herpesinfektion vaaraa. Lääke on otettava niinä päivinä, jolloin saat LEMTRADA-hoitoa, sekä päivittäin kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Lisäksi infektiot, jotka voivat aiheuttaa **kohdunkaulan poikkeavuuksia**, ovat mahdollisia. Siksi on suositeltavaa, että kaikille naispotilaille tehdään vuosittainen tutkimus, kuten papa-näytteen otto. Lääkäri kertoo sinulle, mitä testejä tarvitset.

LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla on myös suurempi riski listerioosin/listerian aiheuttaman aivokalvontulehduksen kehittymiselle. Tämän riskin pienentämiseksi sinun on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-hoidon jälkeen.

Jos asut alueella, jolla **tuberkuloosi** on yleistä, sinulla voi olla suurentunut tuberkuloosi-infektion riski. Lääkäri järjestää tuberkuloositestin.

Jos sinulla on **B- tai C-hepatiitti** (jotka vaikuttavat maksaan), täytyy LEMTRADA-hoitoa määrättäessä olla erityisen varovainen, koska ei tiedetä, aiheuttaako hoito hepatiitti-infektion, mikä voi vahingoittaa maksaasi.

- **Aiemmin todettu syöpä**

Jos sinulla on aiemmin ollut syöpä, kerro siitä lääkärille.

- **Rokotteet**

LEMTRADAn vaikutusta rokotteiden tehoon ei tiedetä. Jos et ole saanut tavallisia rokotteita, lääkäri harkitsee, pitäisikö sinun saada ne ennen LEMTRADA-hoitoa. Lääkäri harkitsee erityisesti vesirokko rokotteen antamista, jos sinulla ei ole ollut vesirokkoa. Kaikki rokotteet on annettava vähintään 6 viikkoa ennen LEMTRADA-hoitajakson aloittamista.

ET voi saada tietyn tyyppisiä rokotteita (**eläviä viruksia sisältävät rokotteet**), jos olet äskettäin saanut LEMTRADAA.



### **Lapset ja nuoret**

LEMTRADAA ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla MS-potilailla.

### **Muut lääkevalmisteet ja LEMTRADA**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai suunnittelet muiden lääkkeiden ottamista (tämä koskee myös rokotteita ja rohdosvalmisteita).

LEMTRADAn lisäksi on muitakin hoitoja (myös MS-taudin hoitoja tai muiden sairauksien hoitoja), jotka voivat vaikuttaa immuunijärjestelmään ja jotka siten voivat vaikuttaa kykyysi vastustaa infektioita. Jos käytät sellaista lääkettä, lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan toisen lääkevalmisteen käytön ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista.

### **Raskaus**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen aloitusta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä LEMTRADA-hoitojakson aikana ja 4 kuukauden ajan jokaisen hoitojakson jälkeen.

Jos tulet raskaaksi LEMTRADA-hoidon jälkeen ja sinulla esiintyy kilpirauhassairaus raskauden aikana, on noudatettava erityistä varovaisuutta. Kilpirauhassairaudet voivat aiheuttaa haittaa vauvalle (ks. kohta 2 *Varoitukset ja varotoimet – autoimmuunisairaudet*).

### **Imetys**

Ei tiedetä, voiko LEMTRADA siirtyä vauvaan ihmisen rintamaidon välityksellä, mutta se on mahdollista. On suositeltavaa, ettei imetä LEMTRADA-hoitojakson aikana etkä 4 kuukauden aikana kunkin hoitojakson jälkeen. Rintamaito voi kuitenkin tuoda vauvalle hyötyjä (jotka suojaavat vauvaa infektioilta), joten puhu lääkärin kanssa, jos aiot imettää vauvaasi. Lääkäri kertoo, mikä on sopiva käytäntö sinulle ja vauvallesi.

### **Hedelmällisyys**

Hoitojakson aikana ja 4 kuukautta sen jälkeen elimistösi voi olla LEMTRADAA. Ei tiedetä, vaikuttaako LEMTRADA hedelmällisyyteen tänä aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Useilla potilailla ilmenee haittavaikutuksia infuusion saamisen yhteydessä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta ja jotkut näistä haittavaikutuksista voivat heikentää ajoturvallisuutta. Jos sinulla esiintyy ajamista haittaavia haittavaikutuksia, kuten pyörrytystä, lopeta ajaminen, kunnes tunnet olosi paremmaksi.

### **LEMTRADA sisältää kaliumia ja natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **kaliumia** (39 mg) yhdessä infuusiossa, ts. se on periaatteessa kaliumiton.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **natriumia** (23 mg) yhdessä infuusiossa, ts. se on periaatteessa natriumiton.

## **3. Miten LEMTRADAA annetaan**

Lääkärisi kertoo sinulle, miten LEMTRADA annetaan. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma..

**Ensimmäisellä hoitojaksolla** saat yhden infuusion päivässä 5 päivän ajan (hoitojakso 1).

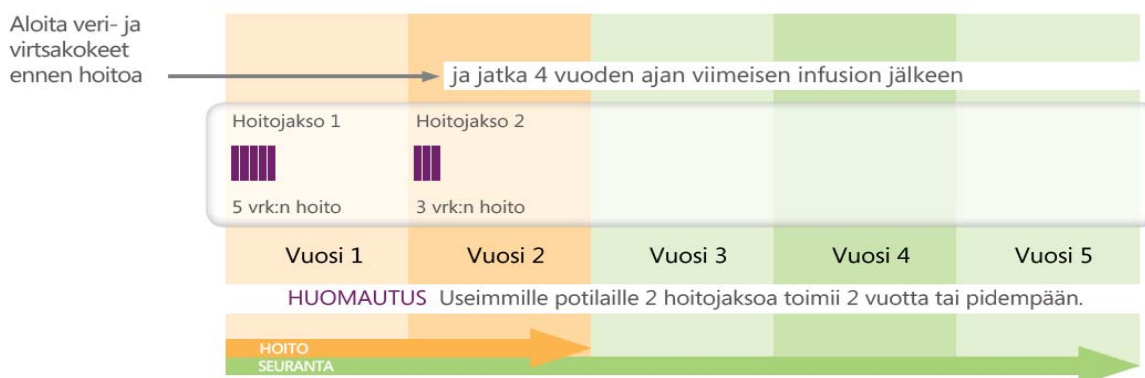
**Vuotta myöhemmin** saat yhden infuusion päivässä 3 päivän ajan (hoitojakso 2).

Näiden kahden hoitojakson välillä ei ole LEMTRADA-hoitoa.

Suurin vuorokausiannos on yksi infuusio.

LEMTRADA annetaan infuusiona laskimoon. Yksi infuusio kestää noin 4 tuntia. Useimmilla potilailla 2 hoitajaksoa vähentää MS-taudin aktiiviteettia 2 vuodeksi. Haittavaikutusten jatko seurannan ja säännöllisten laboratoriotestien on jatkuttava 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen.

Jotta voit paremmin ymmärtää hoidon vaikutusten kesto ja tarvittavan seurannan pituutta, katso seuraavaa kaaviota.



### Seuranta LEMTRADA-hoidon jälkeen

Kun olet saanut LEMTRADAA, sinulle täytyy tehdä säännöllisesti laboratoriotestejä, jotta mahdolliset haittavaikutukset voidaan todeta ja hoitaa viipymättä. Näiden kokeiden on jatkuttava 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen, ja ne on kuvattu kohdassa 4 – *tärkeimmät haittavaikutukset*.

### Jos saat enemmän LEMTRADAA kuin sinun pitäisi

Potilaat, joille on vahingossa annettu liikaa LEMTRADAA yhdessä infuusiossa, ovat kokeneet vakavia reaktioita, kuten päänsärkyä, ihottumaa, verenpaineen laskua tai sykkeen nousua. Suositeltua annosta suuremmat annokset voivat aiheuttaa vakavampia tai pitkäkestoisempia infuusioreaktioita (ks. kohta 4) tai voimakkaamman vaikutuksen immuunijärjestelmään. Hoitona on LEMTRADAN antamisen lopettaminen ja oireiden hoitaminen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, LEMTRADAKin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset ovat autoimmuunisairaudet**, jotka ovat kuvattu kohdassa 2. Niitä ovat:

- **ITP (verenvuotosairaus)**, (melko harvinainen – voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta): voi ilmetä pieninä hajanaisina punaisina, vaaleanpunaisina tai violetteina pisteinä iholla; mustelmien saamisena; haavaverenvuodon tyrehtymisen vaikeutumisenä; normaalia runsaampina, pidempinä tai tiheämpinä kuukautisina tai verenvuotona kuukautisten välillä; uutena tai tavallista pidempään kestävästä verenvuotona ikenistä tai nenästä tai veren yskimisenä.
- **munuaissairaudet** (harvinainen – voi esiintyä 1 henkilöllä 1 000:sta): voi ilmetä verenä virtsassa (virtsasi voi olla punaista tai teen väristä) tai säärien tai jalkaterien turvotuksena; se voi myös vahingoittaa keuhkoja, mikä ilmenee veren yskimisenä.

**Jos havaitset näitä verenvuoto- tai munuaissairauden oireita tai löydöksiä, ilmoita niistä välittömästi lääkärillesi. Jos et saa lääkäriäsi kiinni, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.**

- **kilpirauhassairaudet** (hyvin yleinen – voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä): voi ilmetä liikalihavuutena; selittämättömänä painon putoamisena tai nousuna; silmien turvotuksena;

hermostuneisuutena; nopeana sykkeenä; viluisuutena; pahenevana väsymyksenä tai vastikään ilmenneenä ummetuksena

- **puna- ja valkosolumuutokset** (harvinainen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta), jotka diagnosoidaan verikokeista.

Kaikki nämä vakavat haittavaikutukset voivat alkaa useita vuosia LEMTRADA-hoidon jälkeen. **Jos havaitset näitä oireita tai löydöksiä, ilmoita niistä välittömästi lääkärillesi.** Sinulle tehdään myös säännöllisesti veri- ja virtsakokeita sen varmistamiseksi, että jos sinulle kehittyy näitä tiloja, ne päästään **hoitamaan viipymättä.**

**Yhteenvedo kokeista, joita sinulle tehdään autoimmuunisairauksien varalta:**

| Koe  | Ajankohta  | Kesto  |
|--|--|--|
| <b>Verikoe</b><br>(kaikkien yllä lueteltujen tärkeiden haittavaikutusten diagnosoimiseksi) | <b>Ennen hoidon aloittamista ja joka kuukausi sen jälkeen</b>    | <b>Kunnes 4 vuotta on kulunut viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen</b> |
| <b>Virtsakoe</b><br>(lisätesti, jolla diagnosoidaan munuaissairauksia)                     | <b>Ennen hoidon aloittamista ja joka kuukausi hoidon jälkeen</b> | <b>Kunnes 4 vuotta on kulunut viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen</b> |

Jos sinulla on tämän ajan jälkeen ITP:n tai munuais- tai kilpirauhassairauden oireita, lääkäri suorittaa lisää kokeita. Sinun tulee myös jatkaa haittavaikutusten oireiden ja löydösten tarkkailemista neljän vuoden jälkeen, kuten potilaan oppaassa on ilmoitettu, sekä potilasvaroituskortin kantamista mukana.

Toinen **tärkeä haittavaikutus on suurentunut infektiovaara** (ks. jäljempää tietoa siitä, kuinka usein potilailla esiintyy infektioita). Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta **vakaviakin infektioita** voi esiintyä.

**Kerro lääkärillesi välittömästi**, jos sinulla esiintyy näitä infektion merkkejä

- kuume ja/tai vilunväreet
- turvonneet rauhaset

Joidenkin infektioiden vaaran vähentämiseksi lääkärisi voi harkita vesirokkorokotteen ja/tai muiden rokotteiden antamista, jos hän katsoo niiden olevan sinulle tarpeellisia (ks. kohta 2: *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADAA – Rokotteet*). Lääkärisi voi myös määrätä sinulle lääkettä yskänrokoon (ks. kohta 2: *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADAA – Infektiot*).

**Useimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat infuusion liittyvät reaktiot** (ks. jäljempää tietoa siitä, kuinka usein näitä esiintyy), joita voi esiintyä infuusioketkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta vakaviakin infektioita voi esiintyä. Allergiset reaktiot ovat joskus mahdollisia.

Infuusioreaktioiden vähentämiseksi lääkärisi antaa sinulle kortikosteroidi-lääkityksen ennen jokaisen LEMTRADA-hoitojakson kolmea ensimmäistä infuusiota. Muita hoitoja, joilla rajoitetaan näitä reaktioita, voidaan myös antaa ennen infuusiota tai kun sinulla ilmenee oireita. Lisäksi sinua seurataan infuusion aikana ja 2 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen. Mikäli vakavia reaktioita ilmenee, infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan lopettaa.

Katso **LEMTRADAn potilaan oppaasta** lisätietoa näistä tapahtumista.

Näitä **haittavaikutuksia** sinulla voi ilmetä

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**, joita voi ilmetä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta: päänsärky, ihottuma, kuume, pahoinvointi, nokkosihottuma, kutina, kasvojen ja kaulan alueen punoitus, väsymys
- **Infektiot**: hengitystieinfektiot, kuten flunssa ja poskiontelotulehdus, virtsatietulehdus
- Valkosolumäärän (lymfosyttimäärän) lasku

**Yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**, joita voi ilmetä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta: sydämensykkeen muutokset, ruuansulatusvaivat, vilunväreet, epämukava tunne rinnassa, kipu, pyörrytys, makuuastein muutokset, nukkumisvaikeudet, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, ihottuma eri puolilla kehoa, matala verenpaine.
- **Infektiot**: yskä, korvatulehdus, flunssan kaltainen sairaus, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, suun tai emättimen hiivatulehdus, vyöruusu, vesirokko, yskänrokko, turvonneet tai suurentuneet rauhaset
- kipu infuusiokohdassa, selkä-, niska-, käsivarsi- tai säärikipu, lihaskipu, lihasspasmit, nivelkipu, suu- tai kurkkukipu
- suun/ikenien/kielen tulehdus
- yleinen epämukavuus, heikotus, oksentelu, ripuli, vatsakipu, mahatauti
- närästys
- tutkimuksissa esiintyvät poikkeavuudet: veri tai proteiini virtsassa, alentunut syke, epäsäännöllinen tai epänormaali syke, korkea verenpaine
- MS-taudin pahenemisvaihe
- vapina, tunnon menetys, polttelu tai pistelevä tunne
- kilpirauhasen liikatoiminta tai vajaatoiminta tai struuma (kaulassa olevan kilpirauhasen turvotus)
- käsivarsien ja/tai sääarten turvotus
- näköongelmat
- ahdistus
- poikkeavan runsaat, pitkittyneet tai epäsäännölliset kuukautiset
- akne, ihon punoitus, liikkahikoilu
- nenäverenvuodot, mustelmat
- hiustenlähtö

**Melko harvinaiset** haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- **Infektiot**: sukupuolielinten herpes, silmäinfektio, hammasinfektio
- veren hyytymisen ongelmat, anemia
- jalkasilsa
- epänormaali papa-näyte
- masennus
- heikentynyt tunto
- nielemisvaikeudet
- hikka
- painon lasku
- ummetus
- ikenien verenvuoto
- poikkeavat maksakokeiden tulokset
- rakkulat

Näytä potilasvaroituskortti ja tämä pakkausseloste kaikille sinua hoitaville lääkäreille, ei vain neurologille.

Nämä tiedot löytyvät myös potilasvaroituskortista ja potilaan oppaasta, jonka lääkäri on antanut sinulle.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. LEMTRADAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

On suositeltavaa, että valmiste käytetään heti laimennuksen jälkeen, koska on olemassa mikrobikontaminaation vaara. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettua valmistetta saa säilyttää korkeintaan 8 tuntia 2°C – 8°C:ssa valolta suojattuna.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat hiukkasia nesteessä ja/tai injektiopullon nesteessä näkyy värimuutoksia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä LEMTRADA sisältää

**Vaikuttava aine** on alemtutsumabi.

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa.

**Muut aineet** ovat:

- dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)
- dinatriumedetaattidihydraatti
- kaliumkloridi (E508)
- kaliumdivetyfosfaatti (E340)
- polysorbaatti 80 (E433)
- natriumkloridi
- injektionesteisiin käytettävä vesi

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

LEMTRADA on kirkas, väritön tai hieman kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), joka on lasisessa tulpallisessa injektiopullossa.

Yhdessä pahvikotelossa on 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Iso-Britannia

### Valmistaja

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Iso-Britannia.

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

**България**  
Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD  
тел: +359 2 9705300

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

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
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/Κύπρος**  
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
Genzyme, S.L.U.  
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
Genzyme S.A.S.  
Tél : +33 (0) 825 825 863

**Hrvatska**  
sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 6003 400

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Ireland**  
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

**Italia**  
Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

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

**Magyarország**  
sanofi-aventis Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi-Aventis Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
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 21 422 0100

**România**  
sanofi-aventis România S.R.L.  
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-aventis Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**  
sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**  
Genzyme Therapeutics Ltd. (United  
Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

### **Muut tiedonlähteet**

Potilaiden kouluttamiseen mahdollisista haittavaikutuksista ja siitä, miten toimia tiettyjen haittavaikutusten ilmetessä, on saatavilla seuraavat riskin minimointimateriaalit:

- 1 potilasvaroituskortti: Jonka potilas voi näyttää muille hoitoalan ammattilaisille, jotta nämä tietävät potilaan käyttävän LEMTRADA
- 2 potilaan opas: Lisätietoa autoimmuunireaktioista, infektiosta ja muista seikoista.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

#### **Tietoa riskin minimoinnista – autoimmuunitilat**

- On erittäin tärkeää, että potilas ymmärtää sitoutumisen säännöllisten laboratoriotestien tekemiseen (4 vuoden ajan viimeisen infuusion jälkeen), vaikka hänellä ei esiintyisi oireita ja hänen MS-tautinsa olisi hyvässä hallinnassa.
- Sinun on suunniteltava säännöllinen seuranta ja noudatettava sitä yhdessä potilaan kanssa.
- Jos potilas ei noudata ohjeita testauksesta, hän voi tarvita lisäohjeita suunniteltujen seurantakokeiden väliin jäämisen vaaroista.
- Sinun on seurattava potilaan koetuloksia ja pysyttävä valppaana haittavaikutusten oireiden varalta.
- Käy LEMTRADAn potilaan opas ja pakkausseloste läpi potilaasi kanssa. Muistuta potilasta pysymään valppaana autoimmuunitiloihin liittyvien oireiden varalta ja hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä on terveyshuolia.

Myös terveydenhoidon ammattilaisille on saatavilla koulutusmateriaalia:

- LEMTRADAn opas terveydenhoidon ammattilaisille
- LEMTRADAn koulutusmoduuli
- LEMTRADAn määrääjän muistilista

Lue valmisteyhtenveto (saatavilla edellä mainitussa EMA:n sivustossa), jotta saat lisätietoja.

#### **Tietoa LEMTRADAn antamisen valmistelusta ja potilaan seurannasta**

- Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja juuri ennen LEMTRADA-infuusiota hoitajakson kolmena ensimmäisenä päivänä. Esihoito antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADAn antamista voi myös olla hyödyksi.

- Suun kautta annettavaa herpesinfektioita ehkäisevää lääkettä on annettava kaikille potilaille hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiria 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaavaa.
- Suorita lähtötilanteen kokeet ja seulonta valmisteyhteenvetö kohdan 4 mukaisesti.
- Injektiopullon sisältö on tarkastettava hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen valmisteen antamista potilaalle. Ei saa käyttää, jos hiukkasia näkyy tai konsentraatissa esiintyy värimuutoksia. INJEKTIO PULLOJA EI SAA RAVISTAA ENNEN KÄYTTÖÄ.
- Ota aseptista tekniikkaa noudattamalla 1,2 ml LEMTRADAA injektiopullosta ja injektoi se 100 ml:aan natriumkloridin 9 mg:n/ml (0,9%) infuusionestettä tai glukoosin (5%) infuusionestettä. Pussia on käännettävä varovasti, jotta liuos sekoittuu. Valmistetun liuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti, erityisesti koska se ei sisällä säilöntäaineita.
- Anna LEMTRADA-infuusioneste laskimoon 4 tuntia kestäväenä infuusiona.
- Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä LEMTRADA-infuusionesteeseen tai infusoida samanaikaisesti saman laskimoyhteyden kautta.
- On suositeltavaa, että valmiste käytetään heti laimennuksen jälkeen, koska on olemassa mikrobikontaminaation vaara. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettua valmistetta saa säilyttää korkeintaan 8 tuntia 2°C – 8°C:ssa suojattuna valolta.
- Asianmukaisen käsittelyn ja hävittämisen toimenpiteitä on noudatettava. Ylivuotanut liuos ja jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Jokaisen infuusion jälkeen potilasta on seurattava 2 tunnin ajan infuusion liittyvien reaktioiden varalta. Oireiden hoito voidaan aloittaa tarpeen mukaan – ks. valmisteyhteenveto. Jatka potilaan testaamista joka kuukausi autoimmuunisairauksien varalta aina 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen. Katso LEMTRADAn terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitusta oppaasta lisätietoja tai lue valmisteyhteenveto, joka on saatavilla edellä mainitulla EMA:n sivustolla.



**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET  
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt alemtutsumabia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

### *Listerioosi/Listeriameningiitti*

Immuunijärjestelmää muuttaviin lääkkeisiin, kuten Lemtrada-valmisteeseen, voi liittyä suurentunut opportunististen infektioiden riski. Tunnistettuja tapausraportteja, jotka kaikki ovat EU-alueelta, on yhteensä 5. Yhdelle alemtutsumabi-hoitoa saaneelle kliinisen CAMMS223-tutkimuksen MS-tutkimuspotilaalle kehittyi listeriameningiitti ja neljä spontaania tapausta, jotka olivat joko systeemisiä listeriainfektioita tai *Listeria monocytogenes* -meningiittejä myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa.

### *Bradykardia, infuusioon liittyvä haittavaikutus*

Kliinisissä tutkimuksissa (55 potilaalla) on raportoitu seitsemänkymmentäyksi bradykardiatapausta (joista kaksi arvioitiin vakaviksi, loput ei-vakaviksi). Näissä tutkimuksissa alemtutsumabille altistettiin yhteensä 1505 potilasta. Lisäksi alemtutsumabin myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa 1. toukokuuta 2015 lähtien on raportoitu kolmekymmentähdeksän bradykardiatapausta (joista kahdeksan arvioitiin vakaviksi, loput ei-vakaviksi). Kaikki kymmenen vakavaa bradykardiatapausta esiintyivät infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Arvioidun turvallisuusraportin tietojen johdosta riskinarviointikomitea pitää muutoksia alemtutsumabia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin aiheellisina. Valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja asiaankuuluvat pakkausselosteen kohdat on päivitetty.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Alemtutsumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että alemtutsumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.