

**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 nisäkässolususpensiovalmisteessä (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-remittovaa, 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.

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

LEMTRADA-valmisteella 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 laskimoinfuusiona kahdessa aloitushoitajaksoissa ja tarvittaessa enintään kahdessa lisähoitajaksoissa.

*Aloitushoito kahdessa jaksossa:*

- Ensimmäinen hoitajakso: 12 mg vuorokaudessa viitenä peräkkäisenä päivänä (60 mg:n kokonaisannos)
- Toinen hoitajakso: 12 mg vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) annettuna 12 kuukautta ensimmäisen hoitajakson jälkeen.

*Voidaan harkita enintään kahta lisähoitojaksoa tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1):*

- Kolmas tai neljäs hoitojakso: 12 mg vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) annettuna vähintään 12 kuukautta edellisen hoitojakson jälkeen potilaille, joilla on aktiivinen MS-tauti kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltynä (ks. kohta 5.1).

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

#### *Potilaiden seuranta*

Aloitushoito suositellaan annettavaksi kahtena hoitojaksona ja tarvittaessa enintään kaksi lisähoitojaksoa (ks. annostus) ja potilaita on turvallisuuden vuoksi seurattava ensimmäisen hoitojakson aloittamisesta lähtien koko hoidon ajan ja 48 kuukautta toisen hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. Jos annetaan lisäksi kolmas tai neljäs hoitojakso, turvallisuusseurantaa on jatkettava 48 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Esihoito*

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

Esihoitoa antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADA-valmisteen antamista voidaan harkita.

Suun kautta otettavaa herpesinfektiota ennaltaehkäisevää lääkitystä on annettava kaikille potilaille hoitojakson ensimmäisestä päivästä lähtien ja sitä on jatkettava vähintään kuukauden ajan LEMTRADA-hoitojakson 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 61-vuotiaita potilaita. Ei ole tutkittu, esiintyykö näillä potilailla erilainen hoitovaste kuin nuoremmilla potilailla.

#### *Munuaisten tai maksan toimintahäiriö*

LEMTRADA-valmisteen käyttöä munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

#### *Pediatriiset potilaat*

LEMTRADA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden MS-tautia sairastavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Alemtutumabivalmisteella ei ole relevanttia käyttötarkoitusta alle 10-vuotiailla lapsipotilailla multippeliskleroosin 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.

Potilaat, joilla on vaikea infektio, sen parantumiseen asti.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

LEMTRADA-valmisteella hoidettaville potilaille on annettava pakkausseloste, potilasvaroituskortti ja potilaan opas. Ennen hoitoa potilaille on kerrottava riskeistä ja hyödyistä sekä tarpeesta sitoutua seurantaan, joka alkaa hoidon aloittamisesta ja kestää 48 kuukautta toisen LEMTRADA-hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. Jos lisähoitojakso annetaan, turvallisuusseurantaa on jatkettava 48 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen.

##### Autoimmunitteetti

Hoito voi aiheuttaa autovasta-aineiden muodostumista ja lisätä autoimmuunivälitteisten tilojen, kuten idiopaattisen trombosytopeenisen 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 LEMTRADA-hoidon jälkeen.

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

Vakavia idiopaattisen trombosytopeenisen purppuran tapauksia esiintyi 12 hoidetulla potilaalla (1 %) MS-taudin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (vastaa vuositasolla 4,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti). Lisäksi 12 vakavaa ITP-tapausta on todettu seurannassa, jonka keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) (kumulatiivinen vuosittainen määrä oli 2,8 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti). Yhdelle potilaalle kehittyi ITP, joka jäi tunnistamatta, koska kuukausittaista veriarvojen seurantaa ei oltu vielä toteutettu, ja potilas kuoli aivoverenvuotoon. 79,5 %:ssa tapauksista ITP alkoi 4 vuoden sisällä ensimmäisen LEMTRADA-hoidon jälkeen. Joissain tapauksissa ITP kehittyi kuitenkin vuosia myöhemmin. 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 erotusdiagnoosi 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 laboratoriokeiteita 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 lääkähoidolla on saatu hoitovaste.

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

##### *Munuaissairaudet*

Munuaissairauksia, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittiä, on havaittu 6 potilaalla (0,4 %) kliinisten MS-taudin tutkimusten seurannassa, jonka keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta), 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 dialyysyä 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*

Endokriinisiä kilpirauhashäiriöitä mukaan lukien kilpirauhasen autoimmuunihäiriöt on havaittu 36,8 %:lla potilaista, joita hoidettiin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella MS-taudin kliinisissä tutkimuksissa, joissa seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) 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 liikaa- tai vajaatoiminta. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita. Vakavia endokriinisiä tapahtumia esiintyi 4,4 %:lla potilaista ja Basedowin tautia (tunnettu myös Gravesin tautina), liikatoimintaa, vajaatoimintaa, autoimmuunista kilpirauhas tulehduksesta ja struumaa 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, niin kilpirauhas sairauden vaikeusaste ei yleisesti ottaen vaikuttaisi pahenevan niillä potilailla, joiden LEMTRADA-hoitoa jatkettiin. Jatkohoitoa LEMTRADA-valmisteella 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 kilpirauhasen liittyvä haittatapahtuma kehittyi 74 %:lle potilaista, joilla anti-tyreoideaperoksidaasi- (anti-TPO-) vasta-ainestatus oli lähtötilanteessa positiivinen, ja 38 %:lle potilaista, joilla vasta-ainestatus oli lähtötilanteessa negatiivinen. 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-ainestuksesta, 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 ilmoitettu 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

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 sytokiinien vapautumisesta infuusion aikana. Kliinisissä MS-tautitutkimuksissa useimmat LEMTRADA-valmisteella hoidetut potilaat kokivat lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita 12 mg:n LEMTRADA-annoksen antamisen aikana ja/tai 24 tuntia sen jälkeen. Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi enemmän ensimmäisellä hoitajaksoilla kuin seuraavilla hoitajaksoilla. Kaiken saatavilla olevan seurantatiedon perusteella, mukaan lukien lisähoitajaksoja saaneet potilaat, yleisimpiä infuusioon liittyviä reaktioita olivat päänsärky, ihottuma, kuume, pahoinvointi, urtikaria, kutina, unettomuus, vilunväristykset, punoitus, uupumus, hengenahdistus, makuuain häiriöt, epämiellyttävä tunne rinnassa, yleistynyt ihottuma, takykardia, bradykardia, dyspepsia, huimaus ja kipu. Vakavia reaktioita, kuten päänsärkyä, kuumetta, urtikariaa, takykardiaa, 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 LEMTRADA-valmisteen 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 infusiota 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 infektioita 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. Infektioita, joita esiintyi useammin LEMTRADA-valmisteella kuin IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla, olivat nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, ylempien hengitysteiden infektio, sinuiitti, suuherpes, influenssa ja bronkiitti. Kontrolloiduissa kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa esiintyi vakavia infektioita 2,7 %:lla LEMTRADA-valmisteella hoidetuista verrattuna 1 %:iin IFNB-1a:lla hoidetuista potilaista. LEMTRADA-ryhmän vakavia infektioita olivat: umpisuolentulehdus, gastroenteriitti, keuhkokuume, vyöruusu ja hammasinfektio. Infektiot olivat yleensä kestoaltaan tavallisia ja hoidettavissa vakiintuneella lääkehoidolla.

Infektioiden kumulatiivinen vuosittainen määrä oli 0,99, kun seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) ensimmäisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vastaava arvo oli 1,27.

Kliinisissä tutkimuksissa vakavia varicella zoster -virusinfektioita, kuten primääriä vesirokkoa ja varicella zoster -viruksen uudelleenaktivoitumista, on esiintynyt useammin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuilla potilailla (0,4 %) 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 ilmoitettu tuberkuloosia LEMTRADA-valmisteella ja IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla. Aktiivista ja latenttia tuberkuloosia on ilmoitettu 0,3 %:lla LEMTRADA-valmisteella 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-infusiosta. Infektoriskin pienentämiseksi LEMTRADA-hoitoa saaneiden potilaiden on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista kaksi viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-infusion jälkeen.

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

Keuhkokuumetta on ilmoitettu LEMTRADA-infusioita saaneilla potilailla. Useimmat tapauksista ilmaantuivat yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-hoidosta. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan keuhkokuumeen oireet, joihin voi kuulua hengenahdistusta, yskää, vinkunaa, rintakipua tai puristuksen tunnetta rinnassa ja veriyskää.

LEMTRADA-hoidon aloitusta on siirrettävä potilailla, joilla on vaikea aktiivinen infektio, sen paranemiseen asti. LEMTRADA-valmistetta saaneita potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektioiden oireet lääkärille.

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

LEMTRADA-valmistetta 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 LEMTRADA-valmisteen antamista. LEMTRADA-valmisteen käyttö samanaikaisesti näiden hoitojen kanssa voi lisätä immunosuppression vaaraa.

Tietoja LEMTRADA-valmisteen liittymisestä B-hepatiittiviruksen (HBV) tai C-hepatiittiviruksen (HCV) uudelleenaktivoitumiseen ei ole, koska potilaat, joilla oli merkkejä aktiivisista tai kroonisista infektiosta, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. HBV- ja/tai HCV-infektoriskipotilaiden seulomista ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista on harkittava ja varovaisuutta on noudatettava määrättäessä LEMTRADA-valmistetta 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 LEMTRADA suuremman kilpirauhasmaligniteettien kehittymisen vaaran, koska kilpirauhasen autoimmunitteetti voi sinänsä olla riskitekijä kilpirauhasen maligniteeteille.

### Ehkäisyvalmisteet:

Istukan läpi kulkeutumista ja mahdollista LEMTRADA-valmisteen farmakologista aktiviteettia havaittiin hiirillä tiineyden ja poikimisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisy menetelmiä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan LEMTRADA-hoitajakson 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-ainetestaus/-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-aineiden 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 laboratoriokokeet potilaiden seuraamiseen

Laboratoriokokeita on otettava säännöllisin väliajoin 48 kuukauden ajan viimeisen LEMTRADA-hoitojakson jälkeen autoimmuunisairauksien varhaisten merkkien havaitsemiseksi:

- Täydellinen verenkuva ja erittelylaskenta (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Seerumin kreatiniinipitoisuudet (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 laboratoriokokeiden toistamista.

## Tietoa alemtutsumabin käytöstä ennen LEMTRADA-valmisteen myyntiluvan saamista yrityksen sponsorioimien tutkimusten ulkopuolelta

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi ennen LEMTRADA-valmisteen 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 kilpirauhasairaus. Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita autoimmuunitapahtumia, kuten autoimmuunista hemolyyttista anemiaa, autoimmuunista 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 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 yliherkkyysoireita, kuten anafylaktista sokkia ja angioedeemaa, on myös ilmoitettu.

#### *Infektiot*

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita virus-, bakteri-, 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 sponsoroidun tutkimusten yhteydessä.

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

Sellaisia LEMTRADA-valmistetta 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 ehkäisymenetelmiä LEMTRADA-hoitojakson aikana ja 4 kuukauden ajan hoitojakson jälkeen.

#### Raskaus

On vain vähän tietoja LEMTRADA-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. LEMTRADA-valmistetta 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 LEMTRADA-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Alatutkimuksessa, johon osallistui 13 LEMTRADA-valmisteella 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 jyrsojoiden 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 LEMTRADA-valmisteen 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**

##### Kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 1 486 LEMTRADA-valmisteella (12 mg tai 24 mg) hoidettua potilasta muodosti turvallisuusryhmän yhdistetyssä MS-taudin kliinisten tutkimusten analyysissä, jossa seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta). Tämä tuotti 8 635 potilasvuotta turvallisuusseurantaa.

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

LEMTRADA-valmisteeseen liittyviä yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 20$  %:lla potilaista) olivat ihottuma, päänsärky, kuume ja hengitystieinfektiot.

##### Haittavaikutustaulukko

Seuraava taulukko perustuu kaikkien LEMTRADA-hoitoa 12 mg:n annoksella saaneiden potilaiden yhdistettyihin turvallisuustietoihin kaikissa saatavilla olevissa kliinisten tutkimusten seurantatiedoissa. 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4  $\geq 0,5$  %:lla 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuilla potilailla ja kaappaantuonnin jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset**

| Elinjärjestelmä        | Hyvin yleinen  | Yleinen  | Melko harvinainen   | Tuntematon                      |
|------------------------|--|--|---|---------------------------------|
| Infektiot              | Ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, herpesvirusinfektio <sup>1</sup> , vyöruusuinfektiot <sup>2</sup> | Alahengitystieinfektiot, gastroenteriitti, suun hiivatulehdus, vulvovaginaalinen hiivatulehdus, influenssa, korvainfektio, keuhkokuume, emätininfektio                           | Hammasinfektio, hammasabsessi, kynsisilsa, viruksen aiheuttama gastroenteriitti, ientulehdus, ihon sieni-infektio, tonsilliitti, akuutti sinuiitti, bakteerivaginoosi, selluliitti, keuhkokuume | Listerioosi/listeriameningiitti |
| Veri ja imukudos       | Lymfopenia, leukopenia   | Lymfadenopatia, immuuni trombosytopeeninen purppura, trombosytopenia, valkosolumäärän suureneminen, anemia, hematokriittiarvon lasku, neutrofilia, eosinofilimäärän suureneminen | Monosytoosi   |                                 |
| Immuunijärjestelmä     |  | Sytokiini-oireyhtymä   | Yliherkkyys   |                                 |
| Umpieritys             | Basedowin tauti, kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta                                    | Autoimmuuni-tyroidiitti, struuma, kilpirauhasen vasta-ainepositiivisuus  |   |                                 |
| Psykkiset häiriöt      |  | Unettomuus*, ahdistus, masennus  |   |                                 |
| Hermosto               | Päänsärky*   | MS:n pahenemisvaihe, huimaus*, hypoestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt*   | Aistihäiriöt, hyperestesia  |                                 |
| Silmät                 |  | Sidekalvotulehdus, endokriininen silmäoireyhtymä, näön sumeneminen   | Diplopia  |                                 |
| Kuulo ja tasapainoelin |  | Pyörrytys  | Korvakipu   |                                 |
| Sydän                  | Takykardia*  | Bradykardia*, sydämentykytykset  |   |                                 |
| Verisuonisto           | Punoitus*  | Hypotensio*, hypertensio   |   |                                 |

|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |  | Hengenahdistus*, yskä, nenäverenvuoto, hikka, suunielun kipu  | Kurkun kiristys, kurkun ärsytys, astma, limaa tuottava yskä   |  |
| Ruoansulatuselimistö                          | Pahoinvointi*  | Vatsakipu, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriö*, suutulehdus  | Ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti, ikenien verenvuoto, suun kuivuus, nielemishäiriö, gastrointestinaalinen häiriö, hematoketsia |  |
| Maksa ja sappi                                |  | ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu  |   |  |
| Iho ja ihonalainen kudos                      | Urtikaria*, ihottuma*, kutina*, yleistynyt ihottuma* | Eryteema, ekkymoosi, alopesia, liihakikoilu, akne   | Rakkulat, yöhikoilu, ihovaurio, kasvojen turvotus, ekseema, ihotulehdus   |  |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |  | Lihaskipu, lihasheikkous, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, lihasspasmit, niskakipu  | Muskuloskeletaalinen kipu, muskuloskeletaalinen jäykkyys, muskuloskeletaalinen rintakipu, epämiellyttävät tuntemukset raajoissa           |  |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |  | Proteinuria, hematuria  | Munuaiskivitauti, ketonuria   |  |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |  | Menorragia, epäsäännöllinen kuukautiskierto   | Kohdunkaulan dysplasia, amenorrea   |  |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume*, uupumus*, vilunväristykset*                  | Epämukava tunne rinnassa*, kipu*, ääreisturvotus, astenia, influenssaa muistuttava sairaus, pahoinvointi, antopaikan kipu |   |  |

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| Tutkimukset   |  | Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, lymfosyttimäärän suureneminen, virtsan leukosyytti-esteraasin positiivinen tulos | Painon lasku, painon nousu, punasolumäärän pieneneminen, positiivinen bakteerikokeen tulos, CD4/CD8-suhteen pieneneminen, veren glukoosipitoisuuden suureneminen, solujen keskimääräisen tilavuuden suureneminen |  |
| Vammat ja myrkytykset   |  | Ruhje, infuusioon liittyvät reaktiot  |  |  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus   |  |   | Ruokahalun väheneminen   |  |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) |  |   | Ihon papillooma  |  |

<sup>1</sup> Herpesvirusinfektioihin mukaan luettavat suositellut termit: suun herpes, yskänrokko, herpesvirusinfektio, genitaalierpes, herpesihottuma, silmänseudun herpes, herpes simplex seropositiivisuus.

<sup>2</sup> Vyöruusuinfektioihin mukaan luettavat suositellut termit: Vyöruusu, hajapesäkkeinen vyöruusu (disseminoitunut), silmänseudun vyöruusu, silmänseudun herpes, neurologinen vyöruusu, meningiitti vyöruusu.

#### 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).

#### Turvallisuusprofiili pitkäaikaisessa seurannassa

LEMTRADA-hoitoryhmissä kaikissa saatavilla olevissa seurantatiedoissa havaittujen haittatapahtumien tyyppi, mukaan lukien vakavuus ja vaikeusaste, olivat samanlaiset verrattuna aktiivikontrolloituihin tutkimuksiin. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisempiä 1. hoitajakson kuin sitä seuraavien hoitajaksojen jälkeen.

Potilaille, jotka jatkoivat kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ja jotka eivät saaneet yhtään lisäannosta LEMTRADA-valmistetta kahden aloitushoitajakson jälkeen, useimpien haittavaikutusten määrä (tapahtumat henkilöä kohti vuodessa) oli vuosina 3–6 vastaavanlainen tai pienempi kuin vuosina 1–2. Kilpirauhaseen liittyvien haittavaikutusten määrä oli suurimmillaan kolmantena vuotena ja pieneni sen jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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 LEMTRADA-

valmistetta (ts. aloitushoitajakson 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.

Alemtutsumabin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Hoitona on lääkevalmisteen annon keskeytys ja tukihoidotoimenpiteet.

## 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, plasmasoluissa 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).

LEMTRADA-valmisteen 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 hoitajakson jälkeen verenkierrossa olevia T- ja B-lymfosyytteja, joiden alimmat havaitut arvot esiintyvät kuukausi hoitajakson 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 hoitajakson jälkeen ja noin 80 %:lla potilaista lymfosyyttien kokonaismäärä saavutti LLN-tason 12 kuukautta kunkin hoitajakson jälkeen.

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

## Kliininen teho ja turvallisuus

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

**Tutkimusasetelma/-populaatio tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4 on esitetty taulukossa 2.**

| <b>Taulukko 2: Tutkimusasetelma ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4</b> |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | <b>Tutkimus 1</b>  | <b>Tutkimus 2</b>   | <b>Tutkimus 3</b>  |
| <b>Tutkimuksen nimi</b>   | CAMMS323<br>(CARE-MS I)  | CAMMS32400507<br>(CARE-MS II)                                     | CAMMS223   |
| <b>Tutkimusasetelma</b>   | Kontrolloitu,<br>satunnaistettu,<br>arvioijasokkoutettu  | Kontrolloitu, satunnaistettu,<br>arvioija- ja<br>annossokkoutettu | Kontrolloitu, satunnaistettu,<br>arvioijasokkoutettu   |
| Sairaushistoria   | MS-potilaat, joilla on aktiivinen MS-tauti,<br>määritelmänä vähintään 2 pahenemisvaihetta<br>edeltävien 2 vuoden aikana.     |   | Potilaat, joilla on aktiivinen<br>MS-tauti, määritelmänä<br>vähintään<br>2 pahenemisvaihetta<br>edeltävien 2 vuoden aikana<br>ja vähintään 1 varjoaineella<br>tehostuva leesio |
| Kesto   | 2 vuotta   |   | 3 vuotta <sup>‡</sup>  |
| Tutkimuspopulaatio  | Aiemmin hoitoa<br>saamattomat potilaat   | Potilaat, joilla esiintyi<br>riittämätön vaste ennen<br>hoitoa*   | Aiemmin hoitoa<br>saamattomat potilaat   |
| <b>Lähtötilanteen<br/>ominaisuudet</b>  |  |   |  |
| Keskimääräinen ikä<br>(vuotta)  | 33   | 35  | 32   |
| Sairauden<br>keskimääräinen /<br>mediaanikesto  | 2/1,6 vuotta   | 4,5/3,8 vuotta  | 1,5/1,3 vuotta   |
| Aiemman MS-hoidon<br>keskimääräinen kesto<br>(käytetty $\geq$ 1 lääketä)                      | Ei aiempaa hoitoa  | 36 kuukautta  | Ei aiempaa hoitoa  |
| %, jotka saivat $\geq$ 2<br>aiempaa MS-hoitoa   | Ei oleellinen  | 28 %  | Ei oleellinen  |
| Keskimääräinen EDSS-<br>pistemäärä<br>aloitustilanteessa                                      | 2,0  | 2,7   | 1,9  |
|   | <b>Tutkimus 4</b>  |   |  |
| Tutkimuksen nimi  | CAMMS03409   |   |  |
| Tutkimusasetelma  | Kontrolloimaton, arvioijasokkoutettu jatkotutkimus   |   |  |
| Tutkimuspopulaatio  | Potilaat, jotka osallistuivat CAMMS223-, CAMMS323- tai CAMMS32400507-<br>tutkimuksiin (ks. lähtötilanteen ominaisuudet yllä) |   |  |
| Jatkotutkimuksen kesto  | 4 vuotta   |   |  |

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

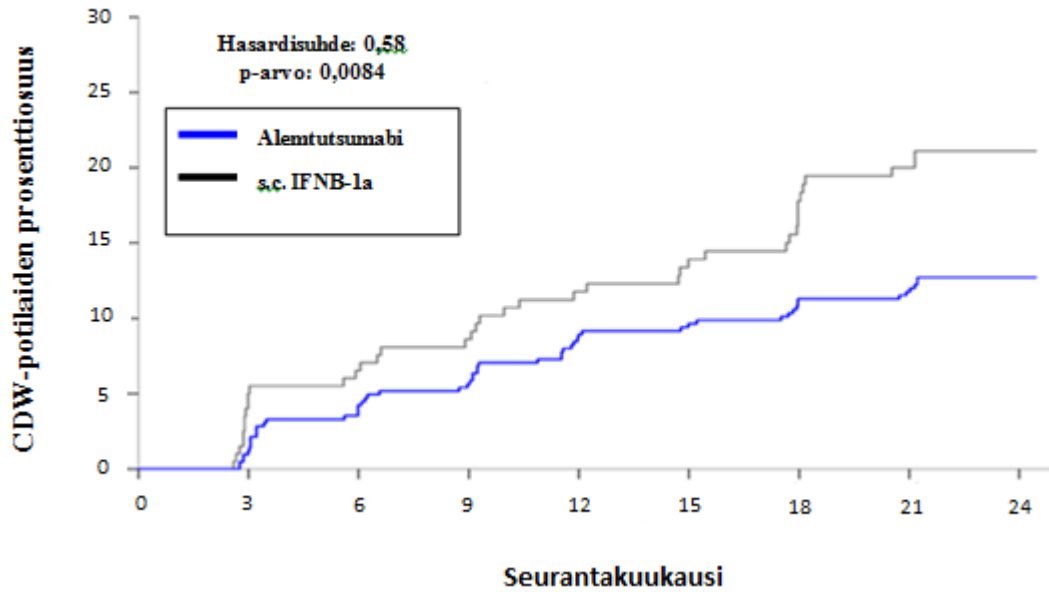
‡ Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma arvioitiin kolmen vuoden kohdalla. Lisäseurannasta saatiin tietoja ajalta, jonka mediaani oli 4,8 vuotta (enimmäisaika 6,7).

Tulokset tutkimuksista 1 ja 2 on esitetty taulukossa 3.



| <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>  | <b>CAMMS323<br/>(CARE-MS I)</b>           |                                 | <b>CAMMS32400507<br/>(CARE-MS II)</b>     |                                 |
| <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> |
| <b>Pahenemisvaiheiden määrä<sup>1</sup></b><br>Vuosittainen pahenemisvaiheiden 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) |                                 |
| <b>Toimintakyvyn heikkeneminen<sup>1</sup></b><br>Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen [CDW] <sup>2</sup><br>Potilaat, joilla 6 kuukautta vahvistettu 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 vuonna 2 <sup>3</sup><br>(95 % CI)  | -0,14 (-0,25, -0,02)<br>(p = 0,42)        | -0,14 (-0,29, 0,01)             | -0,17<br>(-0,29, -0,05)<br>(p < 0,0001)   | 0,24 (0,07, 0,41)               |
| <b>Magneettikuvauksen päätetapahtumat (0–2 vuotta)</b>   |   |                                 |   |                                 |
| Mediaanimuutos (%) T2-lesioiden 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-lesioita vuonna 2  | 48,5 %<br>(p = 0,035)                     | 57,6 %                          | 46,2 %<br>(p < 0,0001)                    | 67,9 %                          |
| Potilaat, joilla on gadoliniumilla tehostuvia lesioita vuonna 2  | 15,4 %<br>(p = 0,001)                     | 27,0 %                          | 18,5 %<br>(p < 0,0001)                    | 34,2 %                          |
| Potilaat, joilla on uusia T1-hypointensiivisiä lesioita vuonna 2   | 24,0 %<br>(p = 0,055)                     | 31,4 %                          | 19,9 %<br>(p < 0,0001)                    | 38,0 %                          |
| Mediaanimuutos (%) aivokudoksen 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 vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (CDW). Tutkimus oli onnistunut, jos vähintään yksi kahdesta yhdistetyistä päätetapahtumista täyttyi.</p> <p>2 Vahvistetuksi toimintakyvyn heikkenemiseksi (CDW) katsottiin vähintään 1 pisteen nousu EDSS-asteikolla aloitustilanteen EDSS-pisteissä <math>\geq 1,0</math> (1,5 pisteen nousu potilailla, joiden EDSS-pisteet aloitustilanteessa olivat 0), mikä säilyi 6 kuukautta.</p> <p>3 Arvioitiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia.</p> |   |                                 |   |                                 |

**Kuva 1: Aika 6 kuukauden vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen tutkimuksessa 2**



#### *Pahenemisvaiheen vaikeusaste*

Vaikutuksessa pahenemisvaiheiden määrään, tutkimuksen 1 (CAMMS323) toissijaiset analyysit osoittivat, että 12 mg:n LEMTRADA-valmisteeseen vuorokausiannos johti merkittävästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (61 %:n vähenemä,  $p = 0,0056$ ) ja merkittävästi 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 LEMTRADA-valmisteeseen vuorokausiannos johti merkittävästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (48 %:n vähenemä,  $p = 0,0121$ ) ja merkittävästi pienempään steroidihoitoon (56 %:n vähenemä,  $p < 0,0001$ ) tai sairaalahoitoon (55 % vähenemä,  $p = 0,0045$ ) johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään verrattuna IFNB-1a:an.

#### *Vahvistettu toimintakyvyn paraneminen (Confirmed disability improvement, CDI)*

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

Tutkimuksessa 3 (faasin 2 tutkimus CAMMS223) arvioitiin LEMTRADA-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla 3 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 LEMTRADA-valmisteella 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  $\mu\text{g}$ :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 vahvistetun 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. LEMTRADA 12 mg/vrk johti merkittävästi alhaisempiin EDSS-pisteisiin (parani verrattuna aloitustilanteeseen) kahden vuoden seurannassa verrattuna IFNB-1a:han ( $p < 0,0001$ ).

#### *Pitkäaikaista tehokkuutta koskevat tiedot*

Monikeskustutkimus 4 oli vaiheen 3 avoin ja arvioijasokkoutettu tehoa ja turvallisuutta mittaava jatkotutkimus aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla, jotka osallistuivat tutkimuksiin 1, 2 tai 3

(ennen vaiheen 3 ja 2 tutkimuksia). Tutkimuksessa arvioitiin LEMTRADA-valmisteen pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta. Tutkimus antaa tietoa tehosta ja turvallisuudesta kuuden (mediaani) vuoden ajalta tutkimuksissa 1 ja 2 aloittamisen jälkeen. Jatkotutkimuksen (tutkimus 4) potilailla oli mahdollisuus saada tarpeen mukaan LEMTRADA-valmisteen lisähoitajaksoja, kun potilaalla dokumentoitiin taudin aktivoituminen uudelleen. Taudin aktivoitumiseksi uudelleen määriteltiin vähintään yksi MS-taudin pahenemisvaihe ja/tai vähintään 2 uutta tai kasvavaa magneettikuvauksella todettua aivojen tai selkäytimen leesiota. LEMTRADA-valmisteen lisähoitajakso(i)lla annettiin 12 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) vähintään 12 kuukautta aloitushoitajakson jälkeen.

91,8 % LEMTRADA 12 mg -valmisteella tutkimuksissa 1 ja 2 hoidetusta potilaista osallistui tutkimukseen 4. 82,7 % näistä potilaista oli tutkimuksessa mukana loppuun asti. Noin puolet (51,2 %) potilaista, jotka saivat aluksi 12 mg LEMTRADA-valmistetta vuorokaudessa tutkimuksessa 1 tai 2 ja jotka osallistuivat tutkimukseen 4, saivat vain kaksi aloitushoitajaksoa LEMTRADA-valmistetta, eivätkä he saaneet muita sairauteen vaikuttavia hoitoja kuuden vuoden seurannan aikana.

46,6 % potilaista, jotka saivat aluksi LEMTRADA-valmistetta 12 mg/vrk tutkimuksessa 1 tai 2, saivat lisähoitajaksoja, kun potilaalla esiintyi dokumentoituja MS-taudin aktiivisuuden merkkejä (pahenemisvaihe ja/tai toteaminen magneettikuvauksella) ja hoitava lääkäri oli tehnyt päätöksen hoidon uusimisesta. Tutkimuksen sisäänottovaiheessa ei havaittu ominaisuuksia, joilla tunnistettaisiin potilaat, jotka myöhemmin saisivat yhden tai useamman lisähoitajakson.

6 vuotta LEMTRADA-hoidon aloituksen jälkeen seurannassa jatkaneilla potilailla todetut MS-taudin pahenemisvaiheet, aivoihin muodostuneet leesiot magneettikuvissa ja aivojen tilavuuden pieneneminen olivat yhtäpitäviä tutkimuksissa 1 ja 2 todettujen LEMTRADA-hoidon vaikutusten kanssa ja potilaiden tila oli myös etupäässä vakaa tai heidän toimintakykyä mittaavat pisteet olivat parantuneet. Tutkimuksissa 1 ja 2 sekä näiden seurantatutkimuksessa 4 LEMTRADA-hoitoa alun perin saaneiden potilaiden vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrät olivat 0,17 ja 0,23, vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen oli 22,3 % ja 29,7 % vahvistetun toimintakyvyn paranemisen ollessa 32,7 % ja 42,5 % vastaavasti. Tutkimuksen 4 jokaisena vuotena kummassakin aiemmassa tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden riski muodostaa uusia T2-soluja (27,4 %–33,2 %) tai gadoliniumilla tehostuvia leesioita (9,4 %–13,5 %) oli pieni ja vuosittainen aivokudoksen tilavuusosuuden muutoksen mediaani vaihteli välillä 0,19 % – -0,09 %.

Yhden tai kaksi LEMTRADA-lisähoitajaksoa saaneiden potilaiden joukossa havaittiin parantumista pahenemisvaiheiden määrässä, magneettikuvauksella todettavassa tautiaktiivisuudessa ja toimintakykyä mittaavien pisteiden keskiarvossa ensimmäisen ja toisen LEMTRADA-lisähoitajakson jälkeen (jaksot 3 ja 4), kun tuloksia verrattiin edeltävään vuoteen. Näiden potilaiden vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä laski 3. hoitajaksoa edeltävän vuoden arvosta 0,79 seuraavan vuoden arvoon 0,18 ja EDSS-pisteiden keskiarvo 2,89:stä 2,69:ään. Uusia tai suurentuneita T2-leesioita saaneiden potilaiden prosenttiosuus laski 3. hoitajaksoa edeltävän vuoden arvosta 50,8 % seuraavan vuoden arvoon 35,9 % ja uusien gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrät 32,2 %:sta 11,9 %:iin. Samanlaista parannusta nähtiin myös vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrässä, EDSS-pisteiden keskiarvossa ja T2- ja gadoliniumilla tehostuvissa leesioissa 4. hoitajakson jälkeen verrattaessa edeltävään vuoteen. Nämä paremmat arvot pysyivät myöhemmin, mutta varmoja johtopäätöksiä pitkäaikaisvaikutuksista (esim. 3 tai 4 vuotta lisähoitajaksojen jälkeen) ei voida tehdä, koska useat potilaat lopettivat tutkimuksen ennen näiden aikapisteiden saavuttamista.

Viiden tai sitä useamman hoitajakson hyötyjä ja riskejä ei ole määritetty.

#### *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 näytteen arvioitiin lisäksi *in vitro* -estovaiikutuksen merkkien varalta käyttämällä virtausmitta-analyysiä. MS-tautia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta potilailta otettiin seeruminäytteet 1, 3 ja 12 kuukautta kunkin hoitajakson jälkeen alemtutsumabi-vasta-aineiden määrittämistä varten. Noin 85 % LEMTRADA-valmistetta saaneista potilaista antoi positiivisen alemtutsumabi-vasta-ainenäytteen tutkimuksen aikana, ja näistä potilaista  $\geq 90\%$ :lla esiintyi myös vasta-aineita, jotka estivät LEMTRADA-valmisteen sitoutumista *in vitro*.

Potilaille, joille kehittyi alemtutsumabi-vasta-aineita, kehittyi niitä 15 kuukauteen mennessä hoidon aloituksen jälkeen. Kahden hoitajakson aikana alemtutsumabin vasta-aineiden tai estävien alemtutsumabin vasta-aineiden esiintymisen ei katsottu liittyvän tehon laskuun, farmakodynamiikan muuttumiseen tai haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, esiintymiseen. Osalla potilaista havaittiin suuri alemtutsumabivasta-ainetiitteri, joka liittyi epätäydelliseen lymfosyyttikatoon kolmannen tai neljännen hoitajakson jälkeen. Alemtutsumabivasta-aineilla ei kuitenkaan ollut selvää vaikutusta LEMTRADA-valmisteeseen kliiniseen tehoon tai turvallisuusprofiiliin.

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 valmisteiden vasta-aineiden esiintyvyyteen voi olla harhaanjohtavaa.

### Pediatriset potilaat

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

LEMTRADA-valmisteeseen 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 aloitushoitajakson jälkeen. Seerumin lääkeainepitoisuudet suurensivat hoitajakson jokaisen peräkkäisen annoksen myötä ja suurimmat havaitut pitoisuudet esiintyivät hoitajakson viimeisen infuusion jälkeen. 12 mg:n vuorokausiannos sai aikaan keskimäärin 3014 ng/ml suuruisen  $C_{max}$ -arvon aloitushoitajakson 5. päivänä ja 2276 ng/ml suuruisen arvon toisen hoitajakson 3. päivänä. Alfa-puoliintumisaika oli likimäärin 4–5 päivää, mikä oli samanveroinen eri hoitajakoilla 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 LEMTRADA-valmisteeseen farmakokinetiikkaan. LEMTRADA-valmisteeseen 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 suvunjakamiskyky

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-siirto geenien uroshiirten hedelmällisyyteen ja suvunjakamiskykyyn. Normaaliin siittiöiden määrä pieneni merkitsevästi (< 10 %) suhteessa kontroleihin ja epänormaalien siittiöiden prosenttimäärä (irronneet päät tai ei päät) 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 käsiteltyihin 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 alemtutsumabille 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 injektiopullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoko: laatikko, jossa on 1 injektiopullo.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

Laskimoon antoa varten ota 1,2 ml LEMTRADA-valmistetta injektiopullostasi 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 liuoksen steriiliyden varmistamisessa. On suositeltavaa, että laimennettu valmiste annetaan välittömästi. Injektiopullot 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 verkkosivulla <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**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **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 sovitujen 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:

- valmisteyhteenvedo
- terveydenhoidon ammattilaisen opas
- lääkkeenmäärääjän 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-aineglomerulonefriittikilpirauhassairaudet
2. suosituksia näiden riskien lieventämisestä asianmukaisella potilaan neuvonnalla, seurannalla ja hoidolla.
3. A "Usein kysytyt kysymykset" -osa

**Lääkemäärääjän 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 seuranta- ja seuranta- ja 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-aineglomerulonefriitti

- kilpirauhassairaudet
  - 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-aineglomerulonefriitti
  - kilpirauhassairaudet
  - vakavat infektiot
3. LEMTRADA-valmisteen määrääjän 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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**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 LEMTRADA-valmistetta
3. Miten LEMTRADA-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LEMTRADA-valmisteen 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 LEMTRADA-valmisteella 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 ohimenevä, 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 LEMTRADA-valmistetta**

##### **ÄLÄ käytä LEMTRADA-valmistetta, jos**

- olet allerginen alemtutsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- sinulla on ihmisen immuunikatovirus (HIV)
- olet sairastunut vakavaan infektiin.

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin saat LEMTRADA-valmistetta. 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 mukana 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 lääkettä, 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 LEMTRADA-valmisteella 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, laboratoriotestistä ja toimenpiteistä on kohdassa 4 – *Autoimmuunisairaudet*.

Lisää hyödyllistä tietoa näistä autoimmuunisairauksista (ja niiden testaamisesta) on **LEMTRADA-valmisteen potilaan oppaassa**.

#### ○ Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP)

Yleisesti potilaille on kehittynyt **verenvuotohäiriö**, joka aiheutuu veren matalasta verihiutaleiden määrästä. Tilaa kutsutaan idiopaattiseksi trombosytopeeniseksi purppuraksi (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 LEMTRADA-valmisteen käytön jälkeen. Hoitamaton kilpirauhassairaus voi vahingoittaa syntymätöntä vauvaasi tai vahingoittaa vauvaasi syntymän jälkeen.

o **Muita autoimmuunisairauksia**

Potilaille on melko 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.

• **Infuusioon liittyvät reaktiot**

Useimmilla potilailla, joita hoidettiin LEMTRADA-valmisteella, esiintyi haittavaikutuksia infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Näiden infuusioreaktioiden vähentämiseksi lääkäri antaa sinulle muita lääkkeitä (ks. kohta 4 – *Infuusioon liittyvät reaktiot*).

• **Infektiot**

LEMTRADA-valmisteella 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**.

Kerro lääkärille ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista myös, jos sinulla on vakava infektio, sillä **lääkäri pitäisi siirtää hoitoa, kunnes infektio on 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 listeriainfektion (bakteeri-infektio, jonka voi saada syömällä saastunutta ruokaa) kehittymiselle. Listeriainfektio voi aiheuttaa vakavia sairauksia, mukaan lukien aivokalvontulehdusta, mutta se voidaan hoitaa sopivalla lääkityksellä. Tämän riskin pienentämiseksi sinun on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista kaksi viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-hoidon jälkeen.

Keuhkokuumetta (keuhkokudoksen tulehdus) on ilmoitettu LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla. Useimmat tapauksista ilmaantuivat yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-hoidon jälkeen. Sinun pitäisi kertoa lääkärille, jos saat oireita, kuten hengenahdistusta, yskää, vinkunaa, rintakipua tai puristuksen tunnetta rinnassa ja veriysköksiä, sillä nämä oireet voivat olla keuhkokuumeen aiheuttamia.

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

LEMTRADA-valmisteen 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-hoitojakson aloittamista.

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

## 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).

LEMTRADA-valmisteen 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, ettet 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 elimistössäsi voi olla LEMTRADA-valmistetta. 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 LEMTRADA-valmistetta annetaan

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

**Aloitushoitajakso koostuu** kerran päivässä annettavasta infuusiosta 5 päivän ajan (hoitajakso 1) ja vuoden kuluttua kerran päivässä annettavasta infuusiosta 3 päivän ajan (hoitajakso 2).

Näiden kahden hoitajakson välillä ei ole LEMTRADA-hoitoa.

Osalle potilaista saatetaan antaa yksi tai kaksi lisähoitajaksoa, jos heillä on MS-taudin oireita tai merkkejä kahden ensimmäisen hoitajakson jälkeen. Lisähoitajakso koostuu kerran päivässä annettavasta infuusiosta 3 päivän ajan ja se annetaan vähintään vuoden kuluttua edellisestä hoidosta.

Suurin vuorokausiannos on yksi infuusio.

LEMTRADA annetaan infuusiona laskimoon. Yksi infuusio kestää noin 4 tuntia. Kaksi hoitajaksoa saattaa vähentää MS-taudin aktiiviteettia jopa 6 vuodeksi. Haittavaikutusten jatkoseurannan ja säännöllisten laboratorioskokeiden oton on jatkuttava 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen.

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



\*Huomaa: Tutkimus, jossa seurattiin potilaita kuuden vuoden ajan ensimmäisen infuusion jälkeen (jakso 1), osoitti, että suurin osa potilaista ei tarvitse lisähoitajaksoja kahden aloitushoitajakson jälkeen.

### Seuranta LEMTRADA-hoidon jälkeen

Kun olet saanut LEMTRADA-valmistetta, sinulle täytyy tehdä säännöllisesti laboratorioskokeita, 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 LEMTRADA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Potilaat, joille on vahingossa annettu liikaa LEMTRADA-valmistetta yhdessä infuusiosta, 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 LEMTRADA-valmisteen antamisen lopettaminen ja oireiden hoitaminen.

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

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, LEMTRADA-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

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

- **ITP (verenvuotosairaus)**, (yleinen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10: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 kestäväenä verenvuotona ikenistä tai nenästä tai veren yskimisenä.
- **munuaissairaudet** (harvinainen – voi esiintyä enintään 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 liikkahikoiluna; selittämättömänä painon putoamisena tai nousuna; silmien turvotuksena; hermostuneisuutena; nopeana sykkeenä; viluisuutena; pahenevana väsymyksenä tai vastikään ilmenneenä ummetuksena
- **puna- ja valkosolumuutokset** (melko harvinainen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100: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.

**Yhteenveto 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-infusion 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-infusion 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 infektiota). Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta **vakaviakin infektiota** voi esiintyä.

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

- kuume ja/tai vilunväreet
- turvonnut 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 LEMTRADA-valmistetta – Rokotteet). Lääkärisi voi myös määrätä sinulle lääkettä yskänrokkoon (ks. kohta 2: Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADA-valmistetta – Infektiot).

**Useimmin esiintyviä haittavaikutuksia** ovat **infuusioon liittyvät reaktiot** (ks. jäljempää tietoa siitä, kuinka usein näitä esiintyy), joita voi esiintyä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta vakaviakin infektiota 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. Jos vakavia reaktioita ilmenee, infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan lopettaa.

Katso **LEMTRADA-valmisteen 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: sydämen sykkeen muutokset, päänsärky, ihottuma, ihottuma eri puolilla kehoa, kuume, nokkosihottuma, vilunväristykset, kutina, kasvojen ja kaulan alueen punoitus, väsymys, pahoinvointi
- **Infektiot**: hengitystieinfektiot, kuten flunssa ja poskiontelotulehdus, virtsatietulehdukset, herpesinfektiot mukaan lukien vyöruusuinfektiot
- Valkosolumäärän (lymfosyytti- ja leukosyyttimäärän) pieneneminen
- Kilpirauhaseen liittyvät häiriöt, kuten kilpirauhasen liikatoiminta tai vajaatoiminta.

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

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**, joita voi ilmetä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta: ruuansulatusvaivat, epämukava tunne rinnassa, kipu, pyöritys, makuaistin muutokset, nukkumisvaikeudet, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, matala verenpaine, kipu infuusiokohdassa.
- **Infektiot**: yskä, korvatulehdus, flunssan kaltainen sairaus, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, suun tai emättimen hiivatulehdus, vyöruusu, yskänrokko, turvonneet tai suurentuneet rauhaset, influenssa
- Valkosolujen, kuten neutrofiilien ja eosinofiilien (erilaisia verisoluja), määrän suureneminen, anemia, punasolujen prosentuaalisen osuuden pieneneminen, mustelma- tai verenvuotoalttius tai mustelmien tai verenvuotojen lisääntyminen, imusolmukkeiden turvotus
- selkä-, niska-, käsivarsi- tai säärikipu, lihaskipu, lihasspasmit, nivelkipu, suu- tai kurkkukipu
- suun/ikenien/kielen tulehdus
- yleinen epämukavuus, heikotus, oksentelu, ripuli, vatsakipu, mahatauti, hikka
- poikkeavat maksakokeiden tulokset
- närästys
- tutkimuksissa esiintyvät poikkeavuudet: veri tai proteiini virtsassa, alentunut syke, epäsäännöllinen tai epänormaali syke, korkea verenpaine, munuaisten heikentynyt toiminta, valkosolujen esiintyminen virtsassa
- ruhjevamma
- MS-taudin pahenemisvaihe
- vapina, tunnon menetys, polttelu tai pistelevä tunne
- autoimmuuni kilpirauhasen liikatoiminta tai vajaatoiminta, kilpirauhasen vasta-aineet tai struuma (kaulassa olevan kilpirauhasen turvotus)
- käsivarsien ja/tai säärtien turvotus
- näköongelmat, sidekalvotulehdus, kilpirauhassairauteen liittyvä silmäsairaus
- pyörityksen tunne tai tasapainon menetys
- ahdistus, masennus
- poikkeavan runsaat, pitkittyneet tai epäsäännölliset kuukautiset
- akne, ihon punoitus, liikkahikoilu, ihon värimuutokset

- nenäverenvuodot, mustelmat
- hiustenlähtö.

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

- **Infektiot:** hammasinfektio, hampaan märkäpesäke, vatsatauti, ientulehdus, kynsisilsa, nielurisatulehdus, akuutti sivuontelotulehdus, ihon bakteeri-infektio, keuhkokuume
- jalkasilsa
- liiallinen immuunivaste
- epänormaali papa-näyte, emättimen bakteeri-infektio
- heikentynyt tunto, tuntehäiriöt, kuten tunnottomuus, pistely ja kipu
- kaksoiskuvat
- korvakipu
- nielemisvaikeudet, kurkun ärsytys, astma, limaa tuottava yskä
- painon lasku, painon nousu, veren punasolujen määrän pieneneminen, veren glukoosipitoisuuden suureneminen, punasolujen koon suureneminen
- ummetus, hapon nouseminen ruokatorveen, suun kuivuminen
- peräsuolen verenvuoto
- ikenien verenvuoto
- ruokahalun väheneminen
- rakkulat, yöhikoilu, kasvojen turvotus, ihotulehdus, ihottuma, ihovaurio
- lihas- ja luustokipu, jäykkyys, epämiellyttävät tuntemukset käsissä tai jaloissa, rintalihasten kipu
- munuaiskivet, ketoaineiden erittyminen virtsaan
- heikentynyt/heikko immuunijärjestelmä
- Valkosolujen määrän suureneminen: monosytoosi.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- listeriainfektio/listerialue aiheuttama aivokalvontulehdus.

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. LEMTRADA-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektio-pullossa 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 BULGARIA EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**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**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: 353 (0) 1 403 56 00

**Italia**  
Sanofi S.p.A.  
Tel: +39 059 349 811

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

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi 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 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**  
sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**  
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Κύπρος**  
sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**United Kingdom**  
Sanofi  
Tel +44 (0)845 372 7101

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

**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-valmistetta
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 laboratoriotarkastusten 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 LEMTRADA-valmisteen potilaan opas ja pakkausseloste läpi potilaasi kanssa. Muistuta potilasta pysymään valppaana autoimmuunitiloihin liittyvien oireiden varalta ja hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos hänellä on terveyshuolia.

Myös terveydenhoidon ammattilaisille on saatavilla koulutusmateriaalia:

- LEMTRADA-valmisteen opas terveydenhoidon ammattilaisille
- LEMTRADA-valmisteen koulutusmoduuli
- LEMTRADA-valmisteen määrääjän muistilista

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

## Tietoa LEMTRADA-valmisteen antamisen valmistelusta ja potilaan seurannasta

- Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja juuri ennen LEMTRADA-infuusiota hoitojakson kolmena ensimmäisenä päivänä. Esihoito antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADA-valmisteen 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 valmisteyhteenvedon 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. INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA ENNEN KÄYTTÖÄ.
- Ota aseptista tekniikkaa noudattamalla 1,2 ml LEMTRADA-valmistetta 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. valmisteyhteenvedo. Jatka potilaan testaamista joka kuukausi autoimmuunisairauksien varalta aina 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen. Katso LEMTRADA-valmisteen terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitettu oppaasta lisätietoja tai lue valmisteyhteenvedo, joka on saatavilla edellä mainitulla EMA:n sivustolla.

#### **Liite IV**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

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

Alemtutsumabi vaikuttaa vasta-aineesta riippuvaisen soluvälitteisen solutuhon (ADCC) sekä komplementtivälitteisen solutuhon kautta sitouduttuaan ensin T- ja B-solujen pinnalle. Alemtutsumabi vähentää T- ja B-lymfosyyttien määrää verenkierrossa, mikä lisää riskiä sairastua infektioiden tai altistaa olemassa olevien infektioiden pahenemiselle. Koska on todennäköistä, että alemtutsumabi voi biologisen vaikutusmekanisminsa takia pahentaa käynnissä olevia infektiota, suositellaan alemtutsumabin tuoteinformaatioon lisäämään uusi vasta-aihe: hoitoa ei saa aloittaa potilaille, jotka sairastavat vaikeaa infektiota ennen kuin infektio on parantunut.

Tarkastelujakson aikana kertyneen tiedon perusteella huomattiin, että alemtutsumabihoidon ja listerioosin/listeriameningiittitapausten välillä on kausaalinen yhteys, kun tapausten ilmaantuvuutta vertailtiin ennen hoidon aloittamista ja hoidon aloittamisen jälkeen. Yhteensä ilmoitettiin 26 vakavaa listerioositapahtumaa, joiden joukossa oli myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa havaittu kuolemaan johtanut tapaus, jonka syy-yhteyttä alemtutsumabihoitoon ei voitu sulkea pois. Arvioinnissa otettiin huomioon myös listerioosin alkamiseen kulunut aika. Tapausraportissa mainittiin, että kuten useimmissa listerioositapauksissa, oireet alkoivat nopeasti viimeisen alemtutsumabi-infuusion jälkeen, mikä viittaa siihen, että potilaat ovat voineet saada bakteeritartunnan jo ennen alemtutsumabi-infuusiota. Invasiivisen listerioosin inkubaatioaika on laaja (mediaani 8 vuorokautta, vaihteluväli 1–67 vuorokautta). Keskushermostoon liittyvissä tapauksissa aikajakso on kapeampi (mediaani 9 vuorokautta, vaihteluväli 1-14 vuorokautta) (Goulet ym. 2013). Eräässä toisessa tutkimuksessa inkubaatioajan mediaanin todettiin olevan 11 vuorokautta ja 90 % tapauksista ilmeni 28 vuorokauden sisällä. Tämän havainnon sekä listeriabakteerien pitkän itämisaikan (yleensä kaksi viikkoa), vuoksi, PRAC suosittelee lisäämään nykyisiin varoituksiin tiedon, että elintarvikkeita, joissa listerian esiintyminen on mahdollista, pitäisi välttää myös kaksi viikkoa ennen alemtutsumabi-infuusiota –sekä infuusion aikana eikä ainoastaan yhden kuukauden ajan infuusion jälkeen.

Tarkastelujakson aikana kertyneen tiedon perusteella todettiin, että alemtutsumabihoidon ja keuhkokuumeen välillä on kausaalinen yhteys. Kliinisissä tutkimuksissa kuudella 1217:sta (0,5 %) LEMTRADA-hoitoa saaneesta potilaasta oli keuhkokuume, jonka vaikeusaste vaihteli. Allergista alveoliittia johon on liittynyt fibroosia, on myös ilmennyt. Lisäksi on ilmoitettu tapauksia, suurin osa myyntiluvan jälkeisessä seurannassa, joista osa ilmeni alle kuukauden (n = 18) sisällä LEMTRADA-hoidon jälkeen, mikä on johtanut myyntiluvan haltijan lisäämään varoituksen keuhkokuumeen kehittymisen mahdollisuudesta alemtutsumabihoitoa saaneille potilaille.

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

## Myyntiluvan (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.