

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LEMTRADA 12 mg koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 12 mg alemtuzumabo kiekviename 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumabas yra monokloninis antikūnas, gautas rekombinantinės DNR technologijos būdu, gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelių kultūroje, suspenduotoje, maitinamojoje terpėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).
Skaidrus, bespalvis, šiek tiek gelsvas koncentratas, kurio pH 7,0 - 7,4.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LEMTRADA skiriamas suaugusiems pacientams, sergantiems aktyvia recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės (RRIS) forma, nustatyta remiantis klinikiniais ar tomografijos požymiais (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą LEMTRADA turi pradėti ir prižiūrėti neurologas, turintis išsėtine skleroze sergančių pacientų gydymo patirties. Turi būti prieinami specialistai ir įranga savalaikiai diagnozei nustatyti ir dažniausioms nepageidaujamoms reakcijoms (ypač autoimuninėms būklėms ir infekcijoms) kontroliuoti.

Turi būti prieinamos priemonės padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaksinėms reakcijoms gydyti.

LEMTRADA gydomiems pacientams turi būti įteiktos paciento įspėjamosios kortelės ir paciento vadovai, ir jie turi būti informuoti apie riziką, susijusią su LEMTRADA vartojimu (taip pat. žr. pakuotės lapelį).

Dozavimas

Rekomenduojama LEMTRADA dozė yra 12 mg per parą, vartojama atliekant infuziją į veną 2 gydymo kursais.

- Pradinis gydymo kursas: 12 mg per parą 5 dienas iš eilės (bendroji dozė 60 mg)
- Antrasis gydymo kursas: 12 mg per parą 3 dienas iš eilės (bendroji dozė 36 mg) skiriama praėjus 12 mėnesių po pradinio gydymo kurso.

Praleistų dozių negalima vartoti tą pačią dieną, jei tą dieną vartojama ir numatytoji pagal grafiką dozė.

Tolesnis pacientų stebėjimas

Gydymas rekomenduojamas paskirstant jį į 2 gydymo kursus (žr. dozavimą), toliau stebint pacientų saugumo duomenis nuo gydymo pradžios iki 48 mėnesių po paskutiniosios infuzijos (žr. 4.4 skyrių).

Parengiamasis gydymas

Bet kurio gydymo kurso pirmąsias 3 dienas kasdien prieš pat skiriant LEMTRADA pacientams turi būti skiriamas parengiamasis gydymas kortikosteroidais. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams kiekvieno gydymo LEMTRADA kurso pirmąsias 3 dienas buvo skirta 1 000 mg metilprednizolono.

Be to, prieš skiriant LEMTRADA galima apsvarstyti parengiamojo gydymo antihistamininiais preparatais ir (arba) antipiretikais būtinybę.

Pradedant kiekvieną gydymo kursą, visiems pacientams nuo pirmos dienos ir mažiausiai 1 mėnesį nuo gydymo LEMTRADA pradžios turi būti skiriamas profilaktinis gydymas nuo pūslelinės infekcijos geriamaisiais preparatais (taip pat žr. 4.4 skyrių „Infekcijos“). Klinikiniuose tyrimuose pacientams buvo skirta po 200 mg acikloviro du kartus per parą arba jam lygiavertis vaisto.

Senyviems pacientams

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta vyresnių nei 55 metų pacientų. Nenustatyta, ar jų atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų.

Inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas

LEMTRADA poveikis pacientams, kuriems sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, neištirtas.

Vaikų populiacija

LEMTRADA saugumas ir veiksmingumas IS sergantiems vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Alemtuzumabas nėra skirtas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 10 metų išsėtinei sklerozei gydyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Prieš atliekant infuziją LEMTRADA turi būti skiedžiamas. Praskiestas tirpalas turi būti skiriamas infuzija į veną, atliekama maždaug per 4 val.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

LEMTRADA nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems neaktyvia liga, ir tiems, kurių liga stabilizavosi taikant dabartinį gydymą.

LEMTRADA gydomiems pacientams būtina duoti pakuotės lapelį, paciento įspėjimą kortelę ir paciento vadovą. Prieš pradėdamas gydymą, pacientas turi būti informuotas apie riziką ir naudą, taip pat apie būtinybę sutikti, kad po paskutinės LEMTRADA infuzijos būtų toliau stebimas 48 mėnesius.

Autoimunogeniškas

Gydymas gali sukelti autoantikūnų formavimąsi ir padidinti autoimuninių reakcijų sukeltamų būklių pasireiškimo riziką, įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurą (ITP), skydliaukės sutrikimus arba retais atvejais nefropatiją (pvz., glomerulų bazinę membraną pažeidžianti liga). Pacientus, kuriems anksčiau

pasireiškė kitų autoimuninių būklių nei IS, gydyti reikia atsargiai, nors turimi duomenys rodo, kad gydant alemtuzumabu, anksčiau pasireiškusios būklės nepasunkėja.

Imuninė trombocitopeninė purpura (ITP)

Sunkūs ITP atvejai pastebėti maždaug 1% pacientų, gydytų kontroliuojamuose klinikiniuose IS tyrimuose. Kontroliuojamų klinikinių IS sergančių pacientų tyrimų metu vienam pacientui išsivystė ITP, kuri nebuvo atpažinta, nes dar nebuvo taikomi kas mėnesį atliekamų kraujo tyrimų reikalavimai, ir šis pacientas mirė nuo kraujo išsiliejimo į galvos smegenis. ITP paprastai pasireiškė praėjus nuo 14 iki 36 mėnesių po pirmojo vaisto pavartojimo. ITP simptomai gali būti tokie (tačiau vien jais neapsiribojama): nedidelės kraujosruvos, petechijos, savaiminis kraujavimas iš odos ir gleivinių (pvz., kraujavimas iš nosies, skrepliavimas krauju), gausėnis nei įprastai kraujavimas menstruacijų metu arba nereguliarios menstruacijos. Be to, skrepliavimas krauju gali atsirasti dėl „anti-GBM“ ligos (žr. toliau), todėl turi būti atliekama diferencinė diagnostika. Priminkite pacientui, kad jis budriai stebėtų, ar nepasireiškia galimi simptomai, ir nedelsdamas kreiptųsi į medikus pagalbos, jei kyla abejonių.

Prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį 48 mėnesius po paskutinės infuzijos reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą su leukocitų formulės diferenciniu skaičiavimu. Po šio laikotarpio tyrimus reikia atlikti tada, kai kliniškai įtariama ITP. Jei įtariama ITP, bendrą kraujo tyrimą reikėtų atlikti nedelsiant.

Jei patvirtinamas ITP pasireiškimas, nedelsiant reikia pradėti tinkamą gydymą, taip pat nedelsiant nukreipti pacientą pas specialistą. IS klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad laikantis kraujo tyrimų atlikimo reikalavimų ir atliekant švietimą apie ITP požymius ir simptomus, ITP buvo nustatoma ir gydoma anksti, daugeliu atvejų esant geram atsakui į pirmos eilės gydymą vaistais.

Potenciali rizika, siejama su pakartotiniu gydymu LEMTRADA po ITP pasireiškimo, nežinoma.

Nefropatijos

Nefropatijos, įskaitant glomerulų bazinę membraną pažeidžiančią ligą (angl. *anti-glomerular basement membrane disease*, „anti-GBM“ liga), IS klinikiniuose tyrimuose buvo pastebėtos 0,3% pacientų ir paprastai pasireiškė per 39 mėnesius po paskutiniojo LEMTRADA vartojimo. Klinikinių tyrimų metu pasitaikė 2 „anti-GBM“ ligos atvejai. Abu atvejai buvo sunkūs, jie buvo anksti nustatyti klinikiniais ir laboratoriniais tyrimais, o rezultatai po gydymo buvo geri.

Klinikiniai nefropatijos požymiai gali būti padidėjusi kreatinino koncentracija serume, hematurija ir (arba) proteinurija. Nors klinikinių tyrimų metu to nebuvo pastebėta, tačiau sergant „anti-GBM“ liga, galimas kraujavimas iš alveolių, pasireiškiantis atsikosėjimu krauju. Be to, skrepliavimas krauju gali atsirasti ir dėl ITP (žr. anksčiau), todėl turi būti atliekama diferencinė diagnostika. Pacientui reikia priminti, kad jis budriai stebėtų, ar nepasireiškia galimi simptomai, ir nedelsdamas kreiptųsi į medikus pagalbos, jei kyla abejonių. „Anti-GBM“ liga gali sukelti inkstų nepakankamumą, dėl kurio, jei jis greitai negydomas, gali reikėti atlikti hemodializę ir (arba) transplantaciją, o jei jis visiškai negydomas, gali kilti pavojus gyvybei.

Prieš pradėdant gydymą ir vėliau kas mėnesį 48 mėnesius po paskutinės infuzijos reikia iširti kreatinino koncentraciją serume. Mikroskopinis šlapimo tyrimas turi būti atliekamas prieš pradėdant gydymą ir vėliau kas mėnesį 48 mėnesius po paskutinės infuzijos. Kliniškai reikšmingi pokyčiai, lyginant su pradine kreatinino koncentracija serume, taip pat neaiškios kilmės hematurija ir (arba) proteinurija turėtų būti vertinami kaip požymis, kad pacientą reikia skubiai toliau tirti dėl nefropatijos, taip pat pacientą reikia nedelsiant nukreipti pas specialistą. Anksti nustačius ir gydant nefropatiją gali sumažėti blogų išiečių rizika. Praėjus nurodytam laikotarpiui, tyrimus reikia atlikti tada, kai kliniškai įtariama nefropatija.

Potenciali rizika, siejama su pakartotiniu gydymu LEMTRADA po nefropatijos pasireiškimo, nežinoma.

Skydliaukės sutrikimai

Autoimuniniai skydliaukės sutrikimai pastebėti maždaug 36% pacientų, IS klinikinių tyrimų metu gydytų 12 mg LEMTRADA doze; jie pasireiškė per 48 mėnesius po pirmojo LEMTRADA pavartojimo. Tiek LEMTRADA, tiek beta 1a interferonu (IFNβ-1a) gydytų pacientų grupėse skydliaukės sutrikimų dažniau pasitaikė tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškę šių sutrikimų. Pacientams, turintiems

skyd liaukės sutrikimų, LEMTRADA reikia skirti, jei numatoma nauda didesnė už galimą riziką. Pastebėti autoimuniniai skyd liaukės sutrikimai buvo hipertirozė arba hipotirozė. Dauguma atvejų buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Prieš suteikiant šiam vaistui rinkodaros teisę, sunkūs atvejai pasireiškė < 1% pacientų, tik Bazedovo liga (taip pat vadinama Greivso liga), hipertirozė ir hipotirozė pasireiškė daugiau kaip 1 pacientui. Dauguma skyd liaukės sutrikimų atvejų buvo kontroliuojami įprastiniu gydymu, tačiau kai kuriems pacientams prireikė chirurginės intervencijos. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientus, kuriems pasireiškė skyd liaukės sutrikimų reiškinių, buvo leidžiama pakartotinai gydyti LEMTRADA. Nors duomenys nėra išsamūs, iš esmės pakartotinai gydytiems pacientams skyd liaukės sutrikimai nepasunkėjo. Ar LEMTRADA galima gydyti toliau, reikia nuspręsti atsižvelgiant į kiekvieno paciento klinikinę būklę.

Prieš pradėdant gydymą ir vėliau kas 3 mėnesius dar 48 mėnesius po paskutinės infuzijos reikia atlikti skyd liaukės funkcijos tyrimus, pvz., nustatyti skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekį. Praėjus šiam laikotarpiui, tyrimus reikia atlikti tada, kai kliniškai įtariamas skyd liaukės sutrikimas.

Skyd liaukės ligos kelia ypač didelę riziką nėščiosioms (žr. 4.6 skyrių).

Atliekant klinikinius tyrimus, antikūnų prieš skyd liaukės peroksidazę (anti-TPO) tyrimų rezultatai prieš gydymą nerodė nepageidaujamų su skyd liauke susijusių reiškinių pasireiškimo tikimybes. Pusei pacientų, kurių anti-TPO antikūnų tyrimo rezultatai prieš pradėdant gydymą buvo teigiami, ir ketvirčiui pacientų, kurių anti-TPO antikūnų tyrimo rezultatai prieš pradėdant gydymą buvo neigiami, pasireiškė skyd liaukės sutrikimų reiškinių. Didžiosios dalies (maždaug 80%) pacientų, kuriems skyd liaukės sutrikimų reiškinių pasireiškė baigus gydymą, anti-TPO antikūnų tyrimo rezultatai prieš gydymą buvo neigiami. Todėl, nepaisant to, ar buvo nustatoma anti-TPO antikūnų prieš pradėdant gydymą, pacientams gali pasireikšti nepageidaujamų skyd liaukės sutrikimų reiškinių, todėl jiems reikia periodiškai atlikti visus tyrimus, kaip aprašyta anksčiau.

Citopenija

IS klinikiniuose tyrimuose nedažnai buvo pranešama apie įtariamą autoimuninę citopeniją, kaip antai neutropeniją, hemolizinę anemiją ir pancitopeniją. Citopenijai stebėti turi būti naudojami bendro kraujo tyrimo rezultatai (žr. anksčiau apie ITP). Jei patvirtinama citopenija, nedelsiant reikia pradėti tinkamą gydymą, taip pat pacientą nukreipti pas specialistą.

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusios reakcijos (ISR) buvo apibrėžiamos kaip bet koks nepageidaujamas poveikis, pasireiškiantis LEMTRADA infuzijos metu arba per 24 valandas po jos. Dauguma jų gali kilti dėl citokinų išsiskyrimo infuzijos metu. Daugumai pacientų, gydytų LEMTRADA kontroliuojamuose IS klinikiniuose tyrimuose, 12 mg LEMTRADA dozės skyrimo metu arba per 24 valandas po to pasireiškė nesunkios arba vidutinio sunkumo ISR, tarp kurių dažnai minimas galvos skausmas, bėrimas, karščiavimas, pykinimas, dilgėlinė, niežėjimas, nemiga, drebulys, veido ir kaklo paraudimas, nuovargis, dusulys, skonio sutrikimai, diskomfortas krūtinėje, generalizuotas išbėrimas, tachikardija, bradikardija, virškinimo sutrikimai, svaigulys ir skausmas. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant karščiavimą, dilgėlinę, prieširdžių virpėjimą, pykinimą, diskomfortą krūtinėje ir hipotenziją, pasireiškė 3% pacientų. Gali pasireikšti klinikinių anafilaksijos reiškinių, panašių į su infuzija susijusios reakcijos klinikinius reiškinius, bet sunkesnių ir galimai pavojingų gyvybei. Apie su anafilaksija siejamas reakcijas buvo pranešta retai, palyginus su reakcijomis, susijusiomis su infuzija.

Rekomenduojama pacientams skirti parengiamąjį gydymą, siekiant palengvinti infuzijos reakcijų pasireiškimą (žr. 4.2 skyrių). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dauguma pacientų gavo antihistamininių vaistų ir (arba) antipiretikų bent prieš vieną LEMTRADA infuziją. Pacientams ISR gali kilti nepaisant parengiamojo gydymo. LEMTRADA infuzijos metu ir 2 valandas po jos rekomenduojama stebėti pacientų būklę dėl su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo. ISR pasireiškimo atveju paskirkite atitinkamą simptominių gydymą, jei to reikia. Jeigu infuzija netoleruojama gerai, infuzijos trukmę galima pailginti. Jei kyla sunkių reakcijų į infuziją, reikia nuspręsti, ar nereikia nedelsiant nutraukti infuzijos į veną. Klinikinių tyrimų metu anafilaksija ar sunkios reakcijos, dėl kurių būtų reikėję nutraukti gydymą, buvo labai retos. Gydytojai turi žinoti paciento širdies ligų istoriją, nes su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti širdies ligų simptomais, pvz., tachikardija.

Turi būti prieinamos priemonės anafilaksijai ar sunkioms reakcijoms gydyti.

Infekcijos

Kontroliuojamųjų IS klinikinių tyrimų metu 12 mg LEMTRADA doze iki 2 metų trukmės laikotarpiu gydytų pacientų grupėje infekcijų kilo 71% pacientų, lyginant su 53% pacientų, gydytų po oda leidžiamu beta-1a interferonu [IFNB 1a] (po 44 mcg 3 kartus per savaitę), ir jos dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Infekcijos, kurios dažniau pasireiškė LEMTRADA nei IFNB 1a gydytiems pacientams, buvo nazofaringitas, šlapimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas, burnos pūslelinė, gripas ir bronchitas. Kontroluojamųjų IS klinikinių tyrimų metu LEMTRADA gydytų pacientų grupėje sunkių infekcijų kilo 2,7% pacientų, lyginant su 1% IFNB 1a gydytų pacientų. Sunkios infekcijos LEMTRADA vartojusių grupėje buvo: apendicitas, gastroenteritas, pneumonija, juostinė pūslelinė ir dantų infekcija. Infekcijos paprastai buvo tipiškos trukmės ir išnyko taikant įprastą medicininį gydymą.

Sunkios *Varicella zoster* viruso sukeltos infekcijos, įskaitant pirminių vėjaraupių ir juostinės pūslelinės suaktyvėjimą, 12 mg LEMTRADA doze gydytiems pacientams klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažniau (0,3%), lyginant su IFNB 1a vartojusių grupe (0%). Taip pat buvo pranešta apie pacienčių, gydytų 12 mg LEMTRADA doze, gimdos kaklelio žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekciją, įskaitant gimdos kaklelio displaziją (2%). Rekomenduojama, kad pacientėms moterims kasmet būtų atliekamas ŽPV tyrimas.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie tuberkuliozės atvejus pacientams, gydytiems LEMTRADA ir IFNB 1a. Apie aktyvią ir latentinę tuberkuliozę buvo pranešta 0,3% LEMTRADA gydytų pacientų, dažniausiai endeminiuose regionuose. Prieš pradėdant gydymą LEMTRADA, visi pacientai turi būti ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės infekcijos pagal vietinius reikalavimus.

Listeriozės / listerinio meningito atvejų nustatyta pacientams, gydytiems LEMTRADA. Dažniausiai jie pasireiškė per vieną mėnesį po LEMTRADA infuzijos. Siekiant sumažinti šią riziką, pacientai, gydomi LEMTRADA, turėtų vengti nevirtos arba ne visiškai išvirtos mėsos, minkštų sūrių ir nepasterizuoto pieno produktų bent vieną mėnesį po gydymo LEMTRADA.

IS kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu paviršinės grybelinės infekcijos, ypač burnos ir makšties kandidozė, dažniau pasireiškė LEMTRADA gydytiems pacientams (12%) negu IFNB 1a gydytiems pacientams (3%).

Gydytojai turėtų apsvarstyti gydymo LEMTRADA pradžios atidėjimą pacientams, sergantiems ūmia infekcija, kol infekcija bus visiškai kontroliuojama.

Visiems pacientams nuo gydymo LEMTRADA pirmos dienos profilaktiškai turi būti skiriami geriamieji vaistai nuo burnos pūslelinės infekcijos ir šių vaistų vartojimas tęsiamas mažiausiai 1 mėnesį po kiekvieno gydymo kurso. Klinikiniuose tyrimuose pacientams buvo skirta po 200 mg acikloviro du kartus per parą arba jam lygiaverčio vaisto.

LEMTRADA nebuvo skirtas IS sergantiems pacientams gydyti kartu su gydymu antineoplastiniais ar imunosupresiniais vaistais arba po pastarųjų vaistų vartojimo. Kaip ir skiriant kitą imunomoduliuojantį gydymą, sprendžiant, ar skirti LEMTRADA, reikia atsižvelgti į galimą kombinuotą poveikį paciento imuninei sistemai. Naudojant LEMTRADA kartu su bet kuriuo iš šių gydymo būdų, gali padidėti imuninės sistemos slopinimo rizika.

Apie LEMTRADA vartojimo sąsają su hepatito B viruso (HBV) arba hepatito C viruso (HCV) suaktyvėjimu duomenų nėra, nes ūmiomis ar lėtinėmis infekcijomis sergantys pacientai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Prieš pradėdant gydyti LEMTRADA, reikia įvertinti būtinybę ištirti pacientus, turinčius didelę HBV ir (arba) HCV infekcijų riziką, taip pat LEMTRADA reikėtų atsargiai skirti pacientams, kurie yra HBV ir (arba) HCV nešiotojai, nes šiems pacientams gali kilti negrįžtamo kepenų pažeidimo rizika, susijusi su galimu viruso suaktyvėjimu, kuris gali būti ankstesnės jų būklės pasekmė.

Piktybiniai navikai

Kaip ir skiriant kitą imunomoduliuojantį gydymą, LEMTRADA reikia pradėti atsargiai skirti pacientams, anksčiau turėjusiems ir (arba) turintiems pikybinių navikų. Šiuo metu nėra žinoma, ar alemtuzumabas padidina pikybinių skyd liaukės navikų susidarymo riziką, nes skyd liaukės autoimunogeniškumas taip pat yra pikybinių skyd liaukės navikų rizikos faktorius.

Kontracepcija

LEMTRADA prasiskverbimas pro placentą ir galimas farmakologinis poveikis buvo pastebėtas pelėms jų gestacijos metu ir po palikuonių atsivedimo. Vaisingo amžiaus moterys gydymo LEMTRADA metu ir 4 mėnesius po jo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Vakcinos

Rekomenduojama, kad pacientams būtų baigta imunizacija pagal vietinius reikalavimus likus ne mažiau kaip 6 savaitėms iki gydymo LEMTRADA. Gebėjimas susidaryti imuniniam atsakui į bet kurią vakciną po gydymo LEMTRADA nebuvo tirtas.

Kontroliuojamuose IS klinikiniuose tyrimuose imunizacijos gyvomis virusų vakcinomis saugumas po gydymo LEMTRADA kurso formaliai ištirtas nebuvo, ir jų neturėtų būti skiriama IS sergantiems pacientams, neseniai gavusiems gydymo LEMTRADA kursą.

Antikūnų prieš vėjaraupių (Varicella zoster) virusą ištyrimas / vakcinacija

Kaip ir gydant bet kokiais imunomoduliuojančiais vaistais, prieš pradedant gydymo LEMTRADA kursą nesirgusiems vėjaraupiais arba neskiepytiems nuo *Varicella zoster* viruso (VZV) pacientams, turi būti atliktas tyrimas dėl antikūnų prieš VZV. Skiepijimo nuo VZV reikalingumą pacientams, kurių organizme nėra antikūnų prieš VZV, reikėtų apsvarstyti prieš pradedant gydymą LEMTRADA. Norint pasiekti geriausią VZV vakcinacijos poveikį, reikėtų gydymą LEMTRADA atidėti 6 savaitėms po vakcinacijos.

Rekomenduojami laboratoriniai tyrimai stebimiems pacientams

Siekiant nustatyti ankstyvus autoimuninių ligų požymius, 48 mėnesių laikotarpiu po paskutiniojo gydymo LEMTRADA kurso, periodiškai turi būti atliekami šie laboratoriniai tyrimai:

- Bendras kraujo tyrimas su leukocitų diferencine formule (prieš pradedant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Kreatinino kiekio serume tyrimas (prieš pradedant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Mikroskopinis šlapimo tyrimas (prieš pradedant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Skyd liaukės funkcijos tyrimas, pvz., skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekio tyrimas (prieš pradedant gydymą ir kas 3 mėnesius po to)

Pasibaigus šiam laikotarpiui nustačius bet kokių klinikinių požymių, būdingų nefropatijai ar skyd liaukės funkcijos sutrikimui, turi būti atliekami tolesni tyrimai.

Informacija apie alemtuzumabo naudojimą iki LEMTRADA rinkodaros teisės suteikimo ne bendrovės užsakytų tyrimų metu

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos iki registruojant LEMTRADA, naudojant alemtuzumabą B ląstelių lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL) gydyti, taip pat gydyti kitoms ligoms, paprastai didesnėmis ir dažnesnėmis dozėmis (pvz., 30 mg) nei rekomenduojama gydant IS. Kadangi apie šias reakcijas buvo pranešama savanoriškai, ir vartotojų skaičius yra nežinomas, ne visada įmanoma patikimai nustatyti jų dažnumą arba nustatyti priežastinį ryšį su alemtuzumabo poveikiu.

Autoimuninės ligos

Pranešta apie alemtuzumabu gydytų pacientų autoimuninių ligų atvejus, įskaitant neutropeniją, hemolizinę anemiją (įskaitant ir mirtiną atvejį), įgytą hemofiliją, „anti-GBM“ ligą ir skyd liaukės ligą. Alemtuzumabu gydytų ne IS sergančių pacientų atvejais buvo pranešta apie sunkius ir kartais mirtinus autoimuninius

reiškinius, įskaitant autoimuninę hemolizinę anemiją, autoimuninę trombocitopeniją, aplastinę anemiją, Guillain-Barré sindromą ir lėtinę uždegiminę demielinizuojančią poliradikuloneuropatiją. Buvo pranešta apie teigiamą Kumbso testą alemtuzumabu gydytam onkologiniam pacientui. Buvo pranešta apie mirtiną transfuzijos, susijusios su liga „transplantantas prieš šeiminką“, atvejį alemtuzumabu gydytam onkologiniam pacientui.

Su infuzija susijusios reakcijos

Ne IS sergančių pacientų, gydytų alemtuzumabo didesnėmis ir dažnesnėmis dozėmis nei IS sergantiems pacientams, atveju buvo pastebėtos sunkios ir kartais mirtinos ISR, įskaitant bronchų spazmą, hipoksiją, sinkopę, plaučių infiltratus, ūminį respiracinį distreso sindromą, kvėpavimo sustojimą, miokardo infarktą, aritmiją, ūminį širdies nepakankamumą ir širdies sustojimą. Taip pat buvo pranešta apie sunkią anafilaksinę ir kitas padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą.

Infekcijos ir infestacijos

Ne IS sergančių pacientų, gydytų didesnėmis ir dažnesnėmis alemtuzumabo dozėmis nei IS sergantiems pacientams, atveju buvo pranešta apie sunkias ir kartais mirtinas virusines, bakterines, pirmuonių ir grybelines infekcijas, įskaitant ir kilusias pakartotinai suaktyvėjus latentinėms infekcijoms. Buvo pranešta apie progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) B-LLL sergantiems pacientams, gydant arba negydant alemtuzumabu. PDL dažnis alemtuzumabu gydytiems B-LLL pacientams yra ne didesnis už įprastinį šiems pacientams.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Buvo pranešta apie sunkius kraujavimus ne IS sergantiems pacientams.

Širdies sutrikimai

Buvo pranešta apie alemtuzumabu gydytiems ne IS pacientams, anksčiau gydytiems galimai kardiotoksiniais vaistais, pasireiškusius stazinį širdies nepakankamumą, kardiomiopatiją ir sumažėjusią išstūmimo frakciją.

Su Epšteino-Baro virusu susiję limfinės sistemos sutrikimai

Su Epšteino-Baro virusu susiję limfinės sistemos sutrikimai buvo pastebėti ne bendrovės remiamų tyrimų metu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neatlikti jokie oficialūs vaistų sąveikos tyrimai IS sergantiems pacientams vartojant rekomenduojamą LEMTRADA dozę. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu IS sergantiems pacientams, neseniai gydytiems beta interferonu ar glatiramero acetatu, buvo reikalaujama nutraukti pastarąjį gydymą prieš 28 dienas iki pradėdant gydymą LEMTRADA.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisto koncentracija serume maždaug po 30 dienų po kiekvieno gydymo kurso buvo maža arba jo buvo neaptinkama. Todėl vaisingo amžiaus moterims gydymo LEMTRADA kurso metu ir 4 mėnesius po jo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemonės.

Nėštumas

Duomenų apie LEMTRADA vartojimą nėštumo metu nepakanka. LEMTRADA gali būti skiriamas nėščioms moterims tik tada, jeigu numatoma nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Žinoma, kad žmogaus IgG prasiskverbia pro placentos barjerą; alemtuzumabas taip pat gali prasiskverbti pro placentą ir todėl gali kelti pavojų vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar nėščiosioms skiriamas alemtuzumabas gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui ir ar jis gali paveikti reprodukcinę funkciją.

Skydliaukės ligos (žr. 4.4 skyrių „Skydliaukės sutrikimai“) kelia ypač didelę riziką nėščiosioms. Negydant hipotirozės nėštumo metu, padidėja persileidimo ir poveikio vaisiui, pvz., atsilikusio protinio vystymosi ir nanizmo, rizika. Greivso liga sergančių motinų antikūnai prieš skydliaukę stimuliuojančio hormono receptorius gali būti pernešami besivystančiam vaisiui ir sukelti trumpalaikę naujagimių Greivso ligą.

Žindymas

Alemtuzumabo buvo aptikta žindančių pelių patelių, gavusių šio vaisto, piene ir jaunikiuose.

Nežinoma, ar alemtuzumabas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Todėl kiekvieno gydymo LEMTRADA kurso metu ir 4 mėnesius po paskutiniosios infuzijos žindymą reikia nutraukti. Tačiau per motinos pieną suteikiamo imuniteto nauda gali būti didesnė nei alemtuzumabo galimo poveikio rizika žindomam kūdikiui.

Vaisingumas

Nėra jokių tinkamų klinikinių duomenų apie LEMTRADA poveikį vaisingumui. Antrinio tyrimo, kuriame dalyvavo 13 alemtuzumabu gydytų pacientų vyrų (gydomų 12 mg arba 24 mg doze), metu nebuvo pastebėta aspermija, azoospermija, pastoviai sumažėjęs spermatozoidų skaičius, judrumo sutrikimai arba pagausėjusių spermatozoidų morfologijos anomalijų.

Yra žinoma, kad CD52 gali būti žmogaus ir graužikų reprodukciniuose audiniuose. Gyvūnų duomenys parodė poveikį humanizuotų pelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių), bet, remiantis apibendrintais turimais duomenimis, galimas poveikis žmogaus vaisingumui vaisto vartojimo metu nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

LEMTRADA poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Dauguma pacientų patiria ISR, kuri pasireiškia gydymo LEMTRADA metu ar per 24 valandas po jo. Kai kurios ISR (pvz., svaigulys) gali laikinai paveikti paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, todėl reikia būti atsargiems, kol tokia reakcija baigsis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų apibendrintos analizės saugos populiaciją iš viso sudarė LEMTRADA (12 mg arba 24 mg doze) gydyti 1 188 pacientai, sergantys recidyvuojančia remituojančia išsėtinės sklerozės forma (RRIS), taigi turimi saugumo stebėjimo duomenys apie 2 363 paciento metus ir 24 mėnesių stebėjimo laikotarpio medianą.

Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos yra autoimuninės reakcijos (ITP, skydliaukės sutrikimai, nefropatijos, citopenija), ISR ir infekcijos. Jos aprašytos 4.4 skyriuje.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos vartojant LEMTRADA ($\geq 20\%$ pacientų) buvo bėrimas, galvos skausmas, karščiavimas ir kvėpavimo takų infekcijos.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateikiami RRIS sergančių pacientų, gydytų LEMTRADA 12 mg per parą 5 dienas iš eilės tyrimo pradžioje ir 3 dienas iš eilės 12-ą tyrimo mėnesį, apibendrinti saugumo duomenys iki 24 mėnesių. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 0,5\%$ pacientų, išvardytos pagal Medicinos terminų žodyno, skirto vaistų reguliavimo veiklai (MedDRA), organų sistemų klases (SOC) ir pirmenybinius terminus (PT). Dažnis nustatomas pagal šias sąlygas: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$); reti (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $<1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos buvo pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: 1, 2 ir 3 tyrimuose stebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 0,5\%$ 12 mg LEMTRADA doze gydytiems pacientams

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Reti
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, juostinė pūslelinė, gastroenteritas, burnos pūslelinė, burnos kandidozė, makšties kandidozė, gripas, ausų infekcija	Dantų infekcija, lytinių organų pūslelinė, onichomikozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija, leukopenija	Limfadenopatija	Imuninė trombocitopeninė purpura, trombocitopenija, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokritas
Imuninės sistemos sutrikimai		Citokinų išsiskyrimo sindromas	
Endokrininiai sutrikimai		Bazedovo liga, hipertirozė, autoimuninis tiroiditas, hipotirozė, gūžys, teigiami antitirodiniai antikūnai	
Psichikos sutrikimai		Nemiga*, nerimas	Depresija
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas*	IS atkrytis, svaigulys*, hipestezija, parestezija, tremoras, skonio sutrikimai*	Sensoriniai sutrikimai, hiperestezija
Akių sutrikimai		Sutrikęs regėjimas	Junginės uždegimas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Svaigulys	
Širdies sutrikimai		Tachikardija*, bradikardija*, palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas*	Hipotenzija*, hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys*, kosulys, epistaksė, orofaringinis skausmas	Gerklės veržimo pojūtis, žagsulys, gerklės sudirginimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Pilvo skausmai, vėmimas, viduriavimas, virškinimo sutrikimai*, stomatitas	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenu kraujavimas, disfagija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi aspartato aminotransferazės koncentracija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Urtikarija*, bėrimas*, niežėjimas*	Generalizuotas bėrimas*, eritema, ekchimozė, alopecija, hiperhidrozė, aknė	Pūslelės, naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir		Mialgija, raumenų	

jungiamojo audinio sutrikimai		silpnumas, sąnarių skausmas, nugaros skausmai, galūnių skausmai, raumenų spazmai, kaklo skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija, hematurija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Menoragija, nereguliarios menstruacijos	Gimdos kaklelio displazija, amenorėja
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas*, nuovargis*	Diskomfortas krūtinėje*, drebulys*, skausmas*, periferinė edema, astenija, į gripą panašus negalavimas, bloga savijauta, skausmas infuzijos vietoje	
Tyrimai			Sumažėjęs kūno svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Sumušimas	

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

1 lentelėje žvaigždute (*) pažymėti terminai apima nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta kaip su infuzija susijusias reakcijas. ISR taip pat apima prieširdžių virpėjimą ir anafilaksiją, pasireiškiančius rečiau kaip 0,5% atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu du IS sergantys pacientai atsitiktinai gavo iki 60 mg LEMTRADA (t. y., viso pradinio gydymo kurso dozę) vienkartinę infuziją ir jiems įvyko sunkios reakcijos (galvos skausmas, bėrimas, hipotenzija arba sinusinė tachikardija). LEMTRADA dozės, didesnės už patikrintas klinikinių tyrimų metu, gali padidinti su infuzija susijusių nepageidaujamų reakcijų stiprumą ir trukmę arba poveikį imuninei sistemai.

Alemtuzumabo perdozavimo atveju priešnuodžių nežinoma. Gydymą sudaro vaistinio preparato vartojimo nutraukimas ir palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas - L04AA34.

Veikimo mechanizmas

Alemtuzumabas yra rekombinantinis iš DNR gautas monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš 21-28 kD ląstelių paviršiaus glikoproteiną CD52. Alemtuzumabas yra IgG1 kapa antikūnas su žmogaus kintančiomis

sritimis ir pastoviais regionais, taip pat su komplementu besijungiančiais regionais iš pelinių šeimos graužikų (žiurkių) monokloninio antikūno. Antikūno apytikslė molekulinė masė yra 150 kD.

Alemtuzumabas jungiasi su CD52, ląstelių paviršiaus antigenu, kurio dideli kiekiai yra T (CD3⁺) ir B (CD19⁺) limfocituose ir nedideli kiekiai - natūraliose ląstelėse žudikėse, monocituose bei makrofaguose. Mažai CD52 aptikta arba visai neaptikta neutrofiluose, plazminėse ląstelėse arba kaulų čiulpų kamieninėse ląstelėse. Alemtuzumabas veikia per nuo antikūnų priklausomą ląstelių citolizę ir komplemento medijuojamą lizę, įvykstančią ląstelių paviršiuje susijungus su T ir B limfocitais.

LEMTRADA gydomojo poveikio sergantiesiems IS mechanizmas dar nėra visiškai iširtas. Tačiau tyrimai rodo, kad yra imunomoduliuojantis poveikis sumažėjus ir vėl atsistačius limfocitų skaičiui, įskaitant:

- Kai kurių limfocitų pogrupių skaičiaus, dalies ir savybių pasikeitimus po gydymo
- Labiau išreikštus reguliacinių T ląstelių pogrupius
- Labiau išreikštus atminties T ir B limfocitus
- Laikiną poveikį įgimto imuniteto komponentams (t. y. neutrofilams, makrofagams, NK ląstelėms)

LEMTRADA sumažinus cirkuliuojančių B ir T ląstelių skaičių ir vėl jam atsikuriant gali sumažėti atkryčio galimybė, o tai savo ruožtu lėtina ligos progresavimą.

Farmakodinaminis poveikis

LEMTRADA sumažina cirkuliuojančių T ir B limfocitų skaičių po kiekvieno gydymo kurso; žemiausios vertės pastebėtos praėjus 1 mėnesiui po gydymo kurso (tai anksčiausias laiko taškas po gydymo III fazės tyrimuose). Limfocitų skaičiaus atsistatymas, kartu atsikuriant B ląstelėms, paprastai užtrunka 6 mėnesius. CD3⁺ ir CD4⁺ limfocitų skaičius iki normalaus didėja lėčiau, bet paprastai negrįžta į pradinį lygį praėjus 12 mėnesių po gydymo. Maždaug 40% pacientų bendras limfocitų skaičius pasiekia apatinę normos ribą praėjus 6 mėnesiams po kiekvieno gydymo kurso, o maždaug 80% pacientų bendras limfocitų skaičius pasiekia apatinę normos ribą praėjus 12 mėnesių po kiekvieno gydymo kurso.

Neutrofilus, monocitus, eozinofilus, bazofilus ir natūralias ląsteles žudikes LEMTRADA paveikia tik laikinai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

LEMTRADA veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas 3 atsitiktinių imčių su recidyvuojančia remituojančia išsėtinės sklerozės forma sergančiais pacientais atliktuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose vertintojui buvo nenurodomas gydymo metodas ir naudotas veiksmingas palyginamasis preparatas.

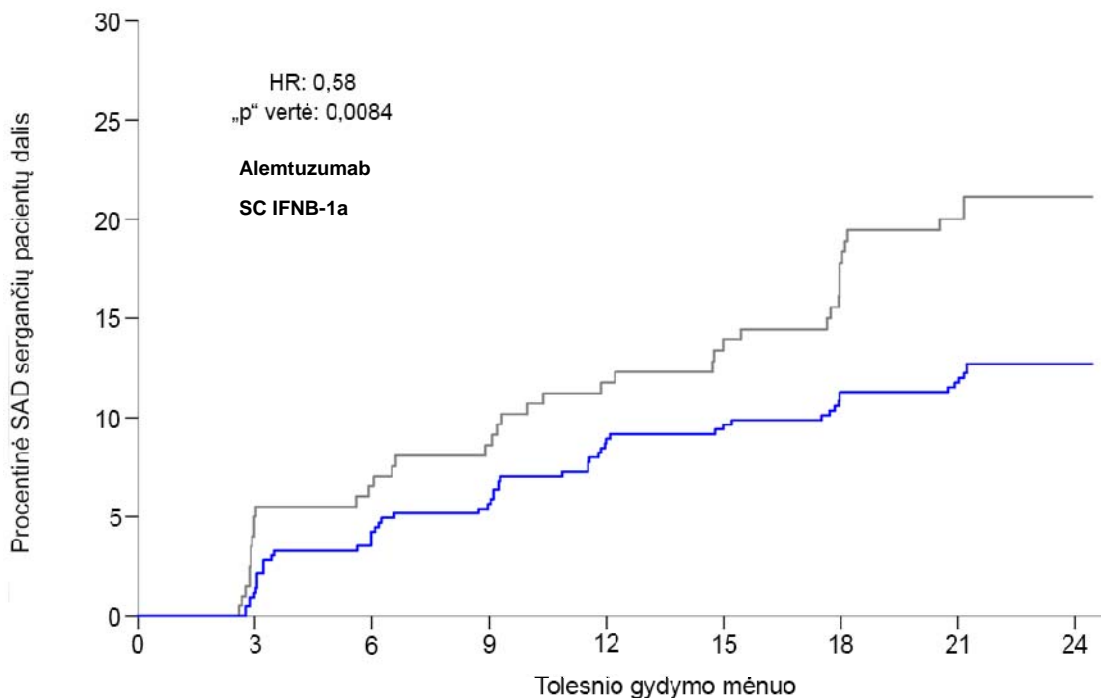
1 ir 2 tyrimų planas / dalyvių demografiniai duomenys ir rezultatai pateikiami atitinkamai 2 ir 3 lentelėje.

2 lentelė: 1 ir 2 tyrimų tyrimo planas ir pradinės tiriamųjų savybės		
	1 tyrimas	2 tyrimas
Tyrimo pavadinimas	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Tyrimo planas		
Ligos istorija	Aktyvia IS sergantys pacientai, kuriems pasireiškė ne mažiau kaip 2 atkryčiai per pastaruosius 2 metus.	
Tolesnis stebėjimas	2 metai	
Tyrimo populiacija	Anksčiau negydyti pacientai	Pacientai su nepakankamu atsaku ankstesniam gydymui*
Pradinės tiriamųjų savybės		
Vidutinis amžius (metais)	33	35
Vidutinė ligos trukmė / ligos trukmės mediana	2 metai / 1,6 metų	4,5 metų / 3,8 metų
Vidutinė ankstesnio IS gydymo trukmė (naudoti ≥ 1 vaistai)	Negydyti	36 mėnesiai
Anksčiau gavusių ≥ 2 vaistus nuo IS pacientų dalis, proc.	Netaikoma	28%
Vidutinis EDSS balas tyrimo pradžioje	2,0	2,7

* Apibūdinami kaip pacientai, kuriems bent 6 mėnesių trukmės gydymo beta interferonu arba glatiramero acetatu metu pasireiškė bent 1 atkrytis.

3 lentelė: 1 ir 2 tyrimų pagrindinės klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys				
	1 tyrimas		2 tyrimas	
Tyrimo pavadinimas	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinikinės vertinamosios baigtys	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB 1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB 1a (N=202)
Atkryčio dažnis ¹ Metinis atkryčio dažnis (angl. <i>Annualised Relapse Rate ARR</i>) (95% PI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Dažnumo santykis (95% PI) Rizikos sumažėjimas	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Negalia ² (Ilgalaikis negalios kaupimasis (angl. <i>Sustained Accumulation of Disability [SAD] ≥ 6 mėnesiai</i>) Pacientų dalis, kuriems buvo 6 mėnesių SAD (proc.) (95% PI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Rizikos santykis (95% PI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Pacientai be atkryčio 2 metais (95% PI)	77,6% (72,9, 81,6) (p < 0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p < 0,0001)	46,7% (39,5, 53,5)
Pasikeitimas nuo pradinio lygio pagal EDSS 2 metais Apskaičiuota vertė (95% PI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
MRI vertinamosios baigtys (0-2 metai)				
MRT-T2 režime pažeidimų apimties pokyčių mediana (proc.)	-9,3 (-19,6, -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Pacientai, kuriems atsirado naujų arba padidėjo T2 režime nustatomų pažeidimų per 2 metus	48,5% (p = 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%
Pacientai, kuriems nustatoma gadolinį kaupiančių pažeidimų per 2 metus	15,4% (p = 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Pacientai, kuriems atsirado naujų T1 režime hipointensinių pažeidimų per 2 metus	24,0% (p = 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Smegenų parenchiminės frakcijos pokyčių mediana (proc.)	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Bendrosios pirminės vertinamosios baigtys: ARR ir SAD. Tyrimo rezultatai vertinti kaip teigiami, jeigu buvo pasiekta bent viena iš dviejų vertinamųjų baigčių.</p> <p>2 Laikas iki SAD pradžios buvo apibrėžtas kaip vertinimo rezultato pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) padidėjimas ne mažiau kaip 1 balu nuo pradinio EDSS rezultato ≥ 1,0 (1,5 balo padidėjimas pacientams, kurių pradinis EDSS rezultatas buvo 0), kuris išliko 6 mėnesius.</p>				

1 pav.: Laikas iki 6 mėnesių ilgalaikio negalios kaupimosi 2 tyrime



Atkryčio sunkumas

Atsižvelgiant į poveikį atkryčio dažniui, 1 tyrimo (CAMMS323) palaikomosios analizės parodė, kad gydant LEMTRADA 12 mg per parą žymiai mažiau LEMTRADA gydytų pacientų patyrė sunkių atkryčių (61% sumažėjimas, $p=0,0056$) ir žymiai mažiau patyrė atkryčių, kuriuos reikėjo gydyti steroidais (58% sumažėjimas, $p<0,0001$), lyginant su IFNB 1a.

2 tyrimo (CAMMS32400507) palaikomosios analizės parodė, kad gydant LEMTRADA 12 mg per parą žymiai mažiau LEMTRADA gydytų pacientų patyrė sunkių atkryčių (48% sumažėjimas, $p=0,0121$) ir žymiai mažiau patyrė atkryčių, kuriuos reikėjo gydyti steroidais (56% sumažėjimas, $p<0,0001$) arba hospitalizuojant (55% sumažėjimas, $p=0,0045$), lyginant su IFNB 1a.

Ilgalaikis negalios sumažėjimas (angl. Sustained Reduction of Disability (SRD))

Laikas iki SRD pasireiškimo pradžios buvo apibrėžtas kaip vertinimo rezultato pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) sumažėjimas ne mažiau kaip vienu balu nuo pradinio EDSS rezultato ≥ 2 , kuris išliko bent 6 mėnesius. SRD yra ilgalaikio negalios mažėjimo vertinimo priemonė. 29% gydytų LEMTRADA pacientų pasiekė SRD 2 tyrime, o tik 13% poodiniu IFNB 1a gydytų pacientų pasiekė šią vertinamąją baigtį. Skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,0002$).

3 tyrimas (II fazės tyrimas CAMMS223) vertino LEMTRADA saugumą ir veiksmingumą pacientams su RRIS per 5 metus. Pacientams buvo nustatyta EDSS nuo 0 iki 3,0, jiems pasireiškė bent du 2 klinikiniai IS epizodai per praėjusius 2 metus ir nustatytas ≥ 1 gadolinį kaupiantis pažeidimas tyrimo pradžioje. Pacientams nebuvo skiriamas ankstesnis gydymas nuo IS. Pacientai buvo gydomi LEMTRADA 12 mg per parą ($N=108$) ar 24 mg per parą ($N=108$), vartojant kartą per dieną 5 dienas 0 mėnesį ir 3 dienas 12 mėnesį, arba poodiniu IFNB 1a 44 μg ($N=107$), skiriant 3 kartus per savaitę 3 metus. Keturiasdešimt šešiams pacientams buvo taikomas trečias LEMTRADA gydymo kursas, vartojant 12 mg per parą ar 24 mg per parą 3 dienas 24 mėnesį.

Trečiais metais LEMTRADA sumažino 6 mėnesių SAD riziką 76% (rizikos santykis 0,24 [95% PI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) ir sumažino ARR 67% (dažnumo santykis 0,33 [95% PI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) palyginus su poodiniu IFNB-1a. Skiriant alemtuzumabo 12 mg per parą dozę, žymiai sumažėjo EDSS įvertinimo balai (pagerėjo, palyginus su pradiniu rezultatu) per 2 metus tolesnio stebėjimo, palyginus su IFNB 1a ($p < 0,0001$).

5 metais LEMTRADA sumažino SAD riziką 69% (rizikos santykis 0,31 [95% PI: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) ir sumažino ARR 66% (dažnumo santykis 0,34 [95% PI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) palyginus su poodiniu IFNB 1a.

Tolesniuose atviruoju būdu atliktuose stebėjimo LEMTRADA klinikiniuose tyrimuose kai kuriems pacientams buvo skirtas papildomas gydymas LEMTRADA „pagal poreikį“, pateikus dokumentais pagrįstus įrodymus dėl atsinaujinusio IS ligos aktyvumo. Papildomas (-i) LEMTRADA kursas (-ai) buvo skiriami 12 mg per parą 3 dienas iš eilės (bendroji dozė 36 mg), skiriama praėjus bent 12 mėnesių po ankstesnio gydymo kurso. >2 gydymo kursų rizika ir nauda nebuvo iki galo apskaičiuota, bet rezultatai rodo, kad saugumo savybės dėl papildomų gydymo kursų nekinta. Jei skiriama papildomų gydymo kursų, juos reikia skirti praėjus bent 12 mėnesių po ankstesniojo kurso.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus vaistus, turinčius baltymų, yra imunogeniškumo galimybė. Duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių tyrimų rezultatai buvo laikomi teigiamais dėl antikūnų prieš alemtuzumabą nustatymo, naudojant imunofermentinę analizę (ELISA), ir kuriuos patvirtino konkurentinis sujungimo tyrimas. Teigiami mėginiai buvo toliau vertinami dėl *in vitro* slopinimo naudojant srauto citometrijos analizę. Kontroliuojamų IS klinikinių tyrimų metu iš pacientų buvo imami serumo mėginiai 1, 3 ir 12 mėnesių po kiekvieno gydymo kurso, siekiant nustatyti antikūnus prieš alemtuzumabą. Tyrimo metu maždaug 85% LEMTRADA vartojusių pacientų testas dėl antikūnų prieš alemtuzumabą buvo teigiamas, o 92% šių pacientų taip pat buvo teigiamas ir testas dėl antikūnų, kurie slopino LEMTRADA sujungimą *in vitro*. Pacientams, kuriems susidarė antikūnai prieš alemtuzumabą, taip įvyko iki 15 mėnesio nuo vaisto ekspozicijos pradžios. Nebuvo nustatyta jokio ryšio tarp antikūnų prieš alemtuzumabą arba slopinamųjų antikūnų prieš alemtuzumabą buvimo su veiksmingumo sumažėjimu, farmakodinamikos pokyčiais arba nepageidaujamų reakcijų atsiradimu, įskaitant su infuzija susijusias reakcijas.

Antikūnų dažnis labai priklauso nuo tyrimo metodo jautrumo ir specifiškumo. Be to, stebėtam antikūnų susidarymo dažniui (įskaitant slopinamuosius antikūnus) poveikį gali turėti keli veiksniai, įskaitant tyrimo metodiką, mėginio paruošimą, mėginio paėmimo laiką, kartu vartojamus vaistus ir gretutines ligas. Todėl vartojant LEMTRADA antikūnų susidarymo dažnio lyginimas su antikūnų susidarymo dažniu vartojant kitus preparatus gali būti klaidinantis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti alemtuzumabo tyrimų su vaikais nuo gimimo iki 10 metų duomenis išsėtinei sklerozei gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti LEMTRADA tyrimų su vienu ar daugiau RRIS sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

LEMTRADA farmakokinetika buvo įvertinta 216 pacientams, sergantiems RRIS ir gavusiems intravenines infuzijas arba po 12 mg per parą, arba po 24 mg per parą 5 dienas iš eilės, po to 3 dienas iš eilės praėjus 12 mėnesių po pradinio gydymo kurso. Vaisto koncentracija serume didėjo su kiekviena iš eilės gaunama doze per visą gydymo kursą, o didžiausia stebėta koncentracija susidarė po gydymo kurso paskutinės infuzijos. Vartojant 12 mg per parą, vidutinė C_{max} buvo 3 014 ng/ml pradinio gydymo kurso 5-ą dieną ir 2 276 ng/ml antrojo gydymo kurso 3 dieną. Alfa pusinės eliminacijos laikas buvo apie 4–5 dienos ir buvo panašus visų gydymo kursų atvejais, o vaisto koncentracija serume maždaug 30 dienų po kiekvieno gydymo kurso buvo maža arba neaptinkama.

Alemtuzumabas yra baltymas, kurio numatomas metabolizmo būdas – plačiai pasiskirsčiusiems proteolitiniams fermentams suskaidyti jį į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis. Klasikiniai biotransformacijos tyrimai neatlikti.

Remiantis turimais duomenimis negalima daryti išvadų apie rasės ir lyties įtaką LEMTRADA farmakokinetikai. LEMTRADA farmakokinetikos tyrimų 55 metų ir vyresniems pacientams neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Nebuvo atlikti jokie tyrimai, vertinant galimą alemtuzumabo kancerogeninį arba mutageninį poveikį.

Vaisingumas ir reprodukcija

Gydymas alemtuzumabo intraveninėmis dozėmis iki 10 mg/kg kūno svorio per parą 5 dienas iš eilės (AUC 7,1 kartus didesnis už susidarančią ekspoziciją žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą paros dozę) neturėjo poveikio huCD52 transgeninių pelių patinų vaisingumui ir reprodukinei funkcijai. Normalių spermatozoidų skaičius buvo žymiai mažesnis (< 10%) lyginant su kontroline grupe, ir nenormalių spermatozoidų (nutrūkusios galvutės ar be galvučių) procentas buvo reikšmingai didesnis (iki 3%). Tačiau šie pokyčiai neturėjo įtakos vaisingumui, todėl buvo laikomi nekenksmingais.

Pelių patelėms duodant intraveninio alemtuzumabo iki 10 mg/kg kūno svorio per parą (AUC 4,7 kartus didesnis už susidarančią ekspoziciją žmogaus organizme gavus rekomenduojamą paros dozę) 5 dienas iš eilės prieš poruojantis su laukinio tipo pelių patiniais, vidutinis geltonkūnių skaičius ir implantavimosi vietų skaičius kiekvienai pelei žymiai sumažėjo lyginant su gyvūnais, gavusiais tik tirpiklio. Buvo pastebėtas vaikingų pelių, gavusių 10 mg/kg per parą dozę, mažesnis gestacinio svorio padidėjimas lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais, gavusiais tik tirpiklio.

Reprodukcinio toksiškumo tyrimas vaikingoms pelėms, kurios buvo paveiktos alemtuzumabo intraveninėmis dozėmis iki 10 mg/kg per parą (AUC yra 2,4 karto didesnis už susidarančią ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą dozę 12 mg per parą) 5 dienas iš eilės gestacijos metu, parodė, kad gerokai padaugėjo patelių su visais mirusiais arba rezorbuotais apvaisintais kiaušinėliais, kartu sumažėjo patelių su gyvybingais gemalais skaičius. Nebuvo pastebėta jokių išorinių, minkštųjų audinių arba skeleto anomalijų ar pakitimų vartojant dozes iki 10 mg/kg per parą.

Alemtuzumabo prasiskverbimas pro placentą ir galimas farmakologinis poveikis buvo pastebėtas pelėms jų gestacijos metu ir po jauniklių atsivedimo. Atliekant tyrimus su pelėmis, buvo pastebėtas limfocitų skaičiaus pokytis jaunikliuose, kurie buvo paveikti alemtuzumabo gestacijos metu taikant 3 mg/kg/dieną dozes 5 dienas iš eilės (AUC 0,6 karto mažesnis už ekspoziciją žmogui vartojant rekomenduojamą dozę 12 mg per parą). Alemtuzumabo paveiktų jauniklių pažintinis, fizinis ir seksualinis vystymasis vaisto skyrus laktacijos metu nebuvo sutrikdytas, kai vartotos alemtuzumabo dozės iki 10 mg/kg per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas dihidratas (E339)
Dinatrio edetato dihidratas
Kalio chloridas (E508)
Kalio divandenilio fosfatas (E340)
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus vaistinius preparatus, nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Koncentratas

3 metai

Atskiestas tirpalas

2 °C – 8 °C temperatūroje chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 8 valandas.

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant. Jei jis nesuvartojamas tuoj pat, už tinkamą laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas; 2 °C – 8 °C temperatūroje tamsioje vietoje galima laikyti ne ilgiau kaip 8 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Koncentratas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

LEMTRADA tiekiamas skaidriame 2 ml stiklo flakone su butilo gumos kamščiu ir aliuminio uždoriu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis: dėžutė su 1 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą flakono turinį būtina apžiūrėti, ar nėra dalelių, ar nepakito spalva. Nenaudokite, jei yra dalelių arba pakitusi spalva.

Prieš naudojant nekratykite flakonų.

Vartojant į veną, ištraukite 1,2 ml LEMTRADA iš flakono į švirkštą, naudodami aseptinę techniką. Suleiskite į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinio tirpalo arba gliukozės (5%) infuzinio tirpalo. Šio vaistinio preparato negalima skiesti kitu tirpikliu. Maišelį reikia atsargiai apversti, kad tirpalas susimaišytų.

LEMTRADA sudėtyje nėra antimikrobinių konservantų, todėl reikia užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą. Rekomenduojama atskiestą preparatą vartoti nedelsiant. Kiekvienas flakonas yra skirtas naudoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/869/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2013 m. rugsėjo mėn. 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS , ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS , ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Jungtinė Karalystė

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant vaistinį preparatą į kiekvienos šalies narės rinką, rinkodaros teisės turėtojas (RTT) su kompetentinga nacionaline įstaiga suderins mokymo programą sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams.

RTT užtikrins, kad pagal susitarimą su kompetentinga nacionaline institucija, kiekvienoje šalyje narėje, kurioje LEMTRADA bus tiekiamas į rinką, pradėjus jį tiekti ir vėliau visi gydytojai, kurie galės išrašyti LEMTRADA, gautų atnaujintą specialistams skirtą mokomosios medžiagos rinkinį su tokiais elementais:

- preparato charakteristikų santrauka;
- vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
- kontrolinis sąrašas prieš skiriant vaistą;
- paciento vadovas;
- paciento įspėjamoji kortelė.

Vadove sveikatos priežiūros specialistams turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:

1. Su LEMTRADA vartojimu susijusios rizikos apibūdinimas:
 - imuninė trombocitopeninė purpura (ITP);
 - nefropatijos, įskaitant antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) ligą;
 - skydliaukės ligos.
2. Rekomendacijos, kaip sumažinti šiuos pavojus, tinkamai konsultuojant, stebint pacientus ir kontroliuojant jų gydymą.
3. Dažnai užduodamų klausimų dalis.

Kontroliniame sąraše prieš skiriant vaistą turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:

1. Tyrimų, kuriuos reikia atlikti per pradinę paciento atranką, sąrašas
2. Vakcinacijos kursas, kurį reikia baigti prieš 6 savaites prieš gydymą
3. Ankstesnio vaistų vartojimo, bendrosios sveikatos, nėštumo ir kontracepcijos patikrinimai iškart prieš gydymo pradžią
4. Stebėsenos veikla gydymo metu ir 4 metus po paskutinio gydymo
5. Atskira nuoroda į tai, kad pacientas buvo informuotas ir supranta apie sunkių autoimuninių ligų ir infekcijų bei piktybinių navikų riziką ir priemones tokią riziką sumažinti

Paciento vadove turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:

1. Su LEMTRADA vartojimu susijusios rizikos apibūdinimas:
 - imuninė trombocitopeninė purpura (ITP);
 - nefropatijos, įskaitant antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) ligą;
 - skydliaukės ligos;
 - sunkios infekcijos.
2. Autoimuninės rizikos požymių ir simptomų apibūdinimas

3. Veiksmų, kurių rekomenduojama imtis pasireiškus tokios rizikos požymiams ir simptomams, aprašymas (pvz., kaip susisiekti su gydytojais)
4. Stebėjimo grafiko planavimo rekomendacijos

Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti pateikta tokia svarbiausia informacija:

1. Išpėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kuriuo metu gydantiems pacientą, įskaitant kritinius atvejus, kad pacientas buvo gydomas LEMTRADA
2. Kad gydymas LEMTRADA gali padidinti šių būklių pavojus:
 - imuninės trombocitopeninės purpuros (ITP);
 - nefropatijos, įskaitant antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną (anti-GBM) ligą;
 - skydliaukės ligos.
 - sunkios infekcijos.
3. LEMTRADA išrašiusio asmens kontaktinė informacija

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ / 1 FLAKONO PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

LEMTRADA 12 mg koncentratas infuziniam tirpalui
alemtuzumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 12 mg alemtuzumabo kiekviename 1,2 ml (10 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

E339, dinatrio edetato dihidratas, E508, E340, E433, natrio chloridas, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

12 mg/1,2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Suvalgti per 8 val. po atskiedimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti-arba kratyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/869/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ / FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

LEMTRADA 12 mg sterilus koncentratas
alemtuzumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

LEMTRADA 12 mg koncentratas infuziniam tirpalui alemtuzumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LEMTRADA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LEMTRADA
3. Kaip bus skiriamas LEMTRADA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LEMTRADA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LEMTRADA ir kam jis vartojamas

LEMTRADA sudėtyje yra veikliosios medžiagos alemtuzumabo, kuris naudojamas suaugusiųjų išsėtinės sklerozės (IS) formai, vadinamai recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), gydyti. LEMTRADA neišgydo IS, bet gali sumažinti IS atkryčių skaičių. Šis vaistas taip pat gali sulėtinti arba užkirsti kelią kai kuriems IS požymiams ir simptomams. Klinikiniai tyrimai parodė, kad LEMTRADA gydytiems pacientams atkryčiai ir negalios pablogėjimas pasireiškė rečiau, nei pacientams, kuriems kelis kartus per savaitę buvo švirkščiamas beta interferono.

Kas yra išsėtinė sklerozė?

IS yra autoimuninė liga, kuri veikia centrinę nervų sistemą (galvos ir nugaros smegenis). Sergant IS, imuninė sistema klaidingai atakuoja nervų skaidulas dengiantį apsauginį sluoksnį (mieliną), ir taip kyla uždegimas. Uždegimo sukelti simptomai paprastai vadinami priepuoliu arba atkryčiu. Po atkryčio RRIS sergantiems pacientams seka pagerėjimo laikotarpiai.

Patiriami simptomai priklauso nuo to, kuri centrinės nervų sistemos vieta yra pažeista. Uždegimo sukelti nervų pažeidimai gali būti grįžtami, bet ligai progresuojant pažeidimai gali kauptis ir tapti nuolatiniais.

Kaip LEMTRADA veikia

LEMTRADA reguliuoja imuninės sistemos veiklą ir apriboja jos atakas prieš nervų sistemą.

2. Kas žinotina prieš vartojant LEMTRADA

LEMTRADA vartoti NEGALIMA:

- jeigu yra alergija alemtuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje)
- jeigu esate užsikrėtęs (-usi) žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti LEMTRADA. Baigus gydymo LEMTRADA kursą galima didesnė kitų autoimuninių būklių išsivystymo arba sunkių infekcijų rizika. Jums svarbu suvokti šiuos pavojus ir žinoti, kaip juos pastebėti. Jums bus duota paciento įspėjamoji kortelė ir paciento vadovas su išsamesne informacija. Svarbu turėti paciento įspėjamąją kortelę su savimi gydymo laikotarpiu ir 4 metus po paskutinės LEMTRADA infuzijos, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti praėjus daugeliui metų po gydymo. Jei būsite gydomi (net ne nuo IS), parodykite paciento įspėjamąją kortelę gydytojui.

Prieš pradėdamas gydymą LEMTRADA, gydytojas atliks kraujo tyrimus. Šie tyrimai skirti nustatyti, ar Jums galima vartoti LEMTRADA. Prieš pradėdamas gydyti LEMTRADA gydytojas taip pat norės įsitikinti, kad Jums nepasireiškia tam tikros medicininės būklės ar sutrikimai.

• Autoimuninės būklės

Gydantis LEMTRADA gali padidėti autoimuninių būklių pasireiškimo rizika. Esant tokioms būklėms, imuninė sistema klaidingai puola organizmą. Informacija apie tam tikras būkles, pasireiškusias LEMTRADA gydymui IS sergantiems pacientams, pateikiama toliau.

Autoimuninės būklės gali pasireikšti praėjus daugeliui metų po gydymo LEMTRADA. Todėl 4 metus po paskutinės infuzijos būtina reguliariai atlikti kraujo ir šlapimo tyrimus. Tirtis reikia net tada, kai jaučiatės gerai, o IS simptomai kontroliuojami. Be to, yra tam tikrų požymių ir simptomų, į kuriuos turėtumėte atkreipti dėmesį. Išsamiau apie šiuos požymius ir simptomus, tyrimus ir veiksmus, kurių būtina imtis, žr. 4 skyrių apie *autoimunines būkles*.

Daugiau naudingos informacijos apie šias autoimunines būkles ir jų nustatymo tyrimus galite rasti **LEMTRADA paciento vadove**.

○ Imuninė trombocitopeninė purpura (ITP)

Nedažnai dėl mažo trombocitų kiekio kraujyje pacientams išsivysto **kraujo krešėjimo sutrikimas**, vadinamas imunine trombocitopenine purpura (ITP). Šią ligą būtina diagnozuoti ir gydyti anksti, nes kitaip padariniai gali būti **sunkūs arba netgi baigtis mirtimi**. ITP požymiai ir simptomai aprašyti 4 skyriuje.

○ Inkstų liga (pvz., antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną [anti-GBM] liga)

Retais atvejais pacientams išsivysto autoimuninio pobūdžio **inkstų** veiklos sutrikimų, pavyzdžiui, antikūnų prieš glomerulų bazinę membraną liga (anti-GBM liga). Inkstų ligų požymiai ir simptomai aprašyti 4 skyriuje. Negydant gali išsivystyti inkstų nepakankamumas, dėl kurio gali reikėti atlikti hemodializę arba atlikti transplantaciją, be to, tai gali sukelti mirtį.

○ Skydliaukės sutrikimai

Labai dažnai pacientams išsivysto autoimuninis **skydliaukės** sutrikimas, veikiantis šios liaukos gebėjimą gaminti ar kontroliuoti medžiagų apykaitai svarbius hormonus.

LEMTRADA gali sukelti įvairių tipų skydliaukės sutrikimų, įskaitant:

- **Per didelį skydliaukės aktyvumą** (hipertirozę), kai skydliaukė gamina per daug hormono
- **Per mažą skydliaukės aktyvumą** (hipotirozę), kai skydliaukė gamina nepakankamai hormono.

Skydliaukės sutrikimų požymiai ir simptomai aprašyti 4 skyriuje.

Išsivysčius skydliaukės sutrikimui, daugeliu atveju visą gyvenimą teks vartoti vaistus skydliaukės sutrikimui gydyti, o kai kuriais atvejais skydliaukę gali tekti pašalinti.

Nuo skydliaukės sutrikimų tinkamai gydytis labai svarbu, ypač, kai po LEMTRADA vartojimo pastojama. Negydomas skydliaukės sutrikimas gali pakenkti negimusiam kūdikiui arba jam gimus.

○ Kitos autoimuninės būklės

Retais atvejais pacientams išsivysto autoimuninės būklės, pažeidžiančios **raudonąsias arba baltąsias kraujo ląsteles**. Jas galima nustatyti atliekant kraujo tyrimus, kuriuos po gydymo LEMTRADA reikės atlikti nuolat. Jeigu išsivystys viena tokių būklių, gydytojas apie tai Jums pasakys ir atitinkamai gydys.

- **Reakcijos į infuziją**

Dauguma LEMTRADA gydomų pacientų per infuziją arba per 24 valandas po jos jauš šalutinį poveikį. Siekdamas sumažinti reakcijas į infuzijas, gydytojas skirs jums kitą (-ų) vaistą (-ų) (žr. 4 skyrių apie *reakcijas į infuziją*).

- **Infekcijos**

LEMTRADA gydomi pacientai labiau rizikuoja užsikrėsti **sunkia infekcine liga** (žr. 4 skyrių apie *infekcijas*). Paprastai šios infekcinės ligos gali būti gydomos įprastais vaistais.

Siekdamas sumažinti Jūsų galimybę užsikrėsti infekcine liga, gydytojas patikrins, ar kiti Jūsų vartojami vaistai gali veikti imuninę sistemą. Todėl **svarbu pasakyti gydytojui apie visus vaistus, kuriuos vartojate**.

Be to, jei sergate infekcine liga prieš pradėdamas gydytis LEMTRADA, **gydytojas apsvarstys galimybę atidėti gydymą, kol infekcinė liga taps kontroliuojama arba bus išgydyta**.

LEMTRADA gydomi pacientai labiau rizikuoja užsikrėsti pūslelinės infekcija. Jei praeityje pacientas buvo užsikrėtęs pūslelinės infekcija, jis labiau rizikuoja vėl ja susirgti. Taip pat didelė tikimybė, kad pūslelinė pasireikš pirmą kartą. Rekomenduojama, kad gydytojas nuo jos išrašytų vaistų, mažinančių galimybę susirgti pūslelinės infekcija, kuriuos reikia vartoti LEMTRADA vartojimo dienomis ir vieną mėnesį po gydymo.

Taip pat galimos ir **gimdos kaklelio pakitimus** sukeliančios infekcinės ligos. Todėl visoms pacientėms rekomenduojama kasmet tikrintis, pavyzdžiui, atlikti gimdos kaklelio tepinėlio tyrimą. Gydytojas paaiškins, kokius tyrimus Jums reikės atlikti.

LEMTRADA gydomi pacientai labiau rizikuoja susirgti listerioze / listeriniu meningitu. Siekiant sumažinti šią riziką, reikia vengti nevirtos arba ne visiškai išvirtos mėsos, minkštų sūrių ir nepasterizuoto pieno produktų bent vieną mėnesį po gydymo LEMTRADA.

Jeigu gyvenate regione, kuriame paplitusi **tuberkuliozė**, jums yra didesnė rizika užsikrėsti šia liga. Patikromis dėl tuberkuliozės pasirūpins Jūsų gydytojas.

Jeigu esate kepenis pažeidžiančios **hepatito B arba hepatito C infekcijos** nešiotojas, prieš pradėdamas gydytis LEMTRADA būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių, nes nežinoma, ar gydymas gali suaktyvinti kepenis galinčią pažeisti hepatito infekciją.

- **Anksčiau diagnozuotas vėžys**

Jei praeityje jums buvo diagnozuotas vėžys, praneškite apie tai savo gydytojui.

- **Vakcinės**

Nežinoma, ar LEMTRADA turi įtakos organizmo atsakui į vakciną. Jeigu nesate paskiepytas visomis reikiamomis standartinėmis vakcinomis, gydytojas nuspręs, ar prieš gydant LEMTRADA jomis reikia pasiskiepyti. Gydytojas tikrai nurodys pasiskiepyti nuo vėjaraupių, jeigu jais niekada nesirgote. Bet kokia vakcina reikia skiepytis mažiausiai prieš 6 savaites iki gydymo LEMTRADA kurso pradžios.

Jeigu LEMTRADA buvo sulašinta neseniai, tam tikrų tipų vakcinomis (**gyvosiomis virusų vakcinomis**) skiepytis NEGALIMA.

Vaikams ir paaugliams

LEMTRADA neskirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes jaunesni kaip 18 metų IS sergantys pacientai nebuvo tirti.

Kiti vaistai ir LEMTRADA

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar planuojate vartoti kitų vaistų (įskaitant bet kokias vakcinas ar vaistažolių preparatus), apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jūsų imuninę sistemą ir tuo pačiu gebėjimą kovoti su infekcijomis gali veikti ne tik LEMTRADA, bet ir kiti vaistai (įskaitant vaistus, skirtus IS arba kitoms būklėms gydyti). Jeigu vartojate tokių vaistų, prieš pradėdami gydytis LEMTRADA, gydytojas gali liepti nutraukti jų vartojimą.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vaisingo amžiaus moterys per kiekvieną gydymo LEMTRADA kursą ir 4 mėnesius po jo turi vartoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Jeigu pastojote po gydymo LEMTRADA ir per nėštumą išsivystė skydliaukės sutrikimas, būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių. Skydliaukės sutrikimai gali pakenkti kūdikiui (žr. 2 skyrių *Įspėjimai ir atsargumo priemonės. Autoimuninės būklės*).

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar LEMTRADA gali patekti kūdikiui su motinos pienu, bet tokia tikimybė yra. Per kiekvieną gydymo LEMTRADA kursą ir 4 mėnesius po jo rekomenduojama nežindyti. Tačiau motinos pienas naudingas tuo, kad gali padėti apsaugoti kūdikį nuo infekcinių ligų, todėl, jei planuojate žindyti kūdikį, pasitarkite su gydytoju. Jis ar ji patars, kas būtų geriausia Jums ir Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Gydymo kurso metu ir 4 mėnesius po jo Jūsų organizme gali būti aptinkama LEMTRADA veikliosios medžiagos. Nežinoma, ar tuo laikotarpiu LEMTRADA turi įtakos vaisingumui. Pasikalbėkite su gydytoju, jei galvojate bandyti pastoti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Daugumai pacientų gydymo LEMTRADA metu ar per 24 valandas po jo pasireiškia šalutinis poveikis, pavyzdžiui, svaigulys, dėl kurio gali būti nesaugu vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pasireiškus tokiam šalutiniam poveikiui, atsisakykite šios veiklos, kol pasijusite geriau.

LEMTRADA sudėtyje yra kalio ir natrio

Vienoje šio vaisto infuzijoje yra mažiau kaip 1 mmol **kalio** (39 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės. Vienoje šio vaisto infuzijoje yra mažiau kaip 1 mmol **natrio** (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip bus skiriamas LEMTRADA

Gydytojas paaiškins, kaip Jums bus skiriamas LEMTRADA. Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją.

Pirmojo gydymo kurso metu 5 dienas jums bus lašinama po vieną infuziją per dieną (1 kursas).

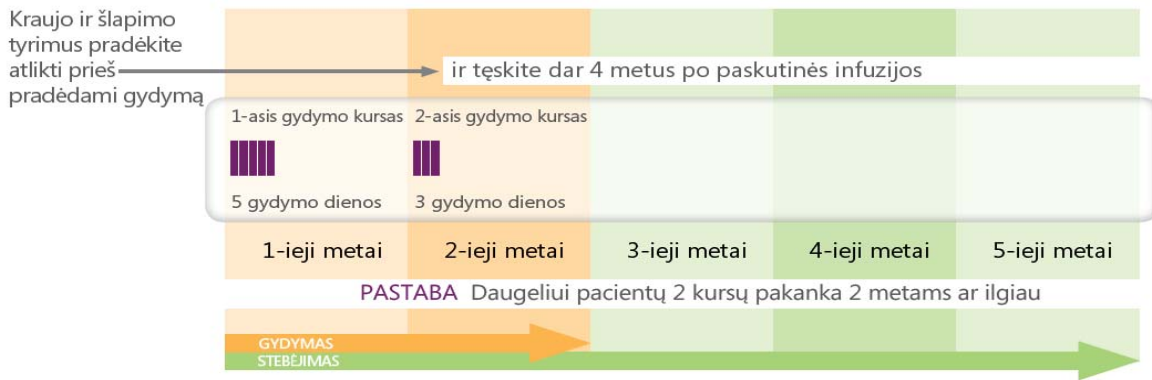
Po metų 3 dienas jums bus sulašinama po vieną infuziją per dieną (2 kursas).

Tarp šių abiejų kursų gydymo LEMTRADA nebus.

Didžiausia paros dozė yra viena infuzija.

LEMTRADA Jums bus sulašinama į veną infuzijos būdu. Kiekviena infuzija užtruks apie 4 valandas. Daugumai pacientų 2 gydymo kursai sumažina IS aktyvumą 2 metams. 4 metus po paskutinės infuzijos būtina stebėti šalutinį poveikį ir reguliariai atlikti tyrimus.

Kad geriau suprastumėte, kiek laiko trunka gydymo poveikis ir kiek laiko būtinas stebėjimas po jo, žr. toliau pateikiamą diagramą.



Stebėjimas po gydymo LEMTRADA

Sulašinus LEMTRADA Jums reikės reguliariai atlikti tyrimus, kad būtų galima nedelsiant nustatyti ir pradėti gydyti bet kokią galimą šalutinį poveikį. Šie tyrimai turi būti atliekami 4 metus po paskutinės infuzijos ir yra aprašyti 4 skyriuje apie *svarbiausius šalutinius poveikius*.

Jei Jums sulašinta daugiau LEMTRADA nei reikėjo

Pacientams, kuriems vienos infuzijos metu buvo atsitiktinai sulašinta per daug LEMTRADA, pasireiškė sunkios reakcijos, pvz., galvos skausmas, bėrimas, sumažėjęs kraujospūdis arba padažnėjęs širdies pulsas. Jei vartojamos didesnės, nei rekomenduojamos, dozės, reakcijos į infuziją gali būti sunkesnės ir ilgesnės (žr. 4 skyrių) arba pasireikšti stipresnis poveikis imuninei sistemai. Tokiu atveju LEMTRADA vartojimą reikia nutraukti ir taikyti simptominių gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

LEMTRADA, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Svarbiausias šalutinis poveikis yra 2 skyriuje aprašytos išsivysčiusios **autoimuninės būklės**. Jos gali sukelti šiuos sutrikimus:

- **ITP (kraujo krešėjimo sutrikimas)** (nedažnas – pasireiškia ne daugiau kaip 1 pacientui iš 100): gali pasireikšti vietomis ant odos atsiradusiomis mažomis raudonomis, rožinėmis ar violetinėmis dėmelėmis, lengvai atsirandančiomis kraujosruvomis, sunkiau sustabdomu kraujavimu įsipjovus, gausesnėmis, ilgesnėmis ar dažnesnėmis nei įprasta menstruacijomis arba kraujavimu tarp menstruacijų, kraujavimu iš dantenuų ar nosies, kuris anksčiau nėra pasireiškęs arba trunka ilgiau ir yra sunkiau sustabdomas nei įprastai, arba kosėjimu krauju
- **inkstų sutrikimai** (retas – pasireiškia ne daugiau kaip 1 pacientui iš 1 000): gali pasireikšti šlapime atsiradusiu krauju (šlapimas tampa raudonos arba arbatos spalvos), kojų ar pėdų tinimu. Taip pat galimas plaučių pažeidimas, pasireiškiantis kosėjimu krauju

Jei pastebėsite bet kurį iš šių kraujo krešėjimo ar inkstų sutrikimų požymių ar simptomų, nedelsdami apie juos praneškite gydytojui. Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės skubios medicininės pagalbos.

- **skydliaukės sutrikimai** (labai dažnas – pasireiškia 1 pacientui iš 10): gali pasireikšti kaip gausus prakaitavimas, svorio kritimas ar augimas dėl neaiškių priežasčių, akių patinimas, nervingumas, greitas širdies plakimas, šalčio pojūtis, padidėjęs nuovargis ar naujai atsiradęs vidurių užkietėjimas
- **raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių pakitimai** (retas – pasireiškia 1 pacientui iš 1 000), nustatomi atlikus kraujo tyrimus.

Visi išvardyti sunkūs šalutinio poveikio požymiai gali pasireikšti praėjus keletui metų po LEMTRADA vartojimo. **Jei pastebėjote bet kurį iš šių požymių ar simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir praneškite apie juos.** Be to, jums bus reguliariai atliekami kraujo ir šlapimo tyrimai, užtikrinantys, kad išsivysčius vienai iš šių būklių, būtumėte **tinkamai gydomi**.

Tyrimų, skiriamų siekiant diagnozuoti autoimunines būkles, santrauka:

Tyrimas	Kada?	Kokia trukmė?
Kraujo tyrimas (siekiant diagnozuoti visus išvardytus sunkius šalutinius poveikius)	Prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį gydymui pasibaigus	4 metus po paskutinės LEMTRADA infuzijos
Šlapimo tyrimas (papildomas tyrimas siekiant diagnozuoti inkstų sutrikimus)	Prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį jį užbaigus	4 metus po paskutinės LEMTRADA infuzijos

Jei praėjus šiam laikotarpiui pasireiškia ITP, inkstų ar skydliaukės sutrikimų, Jūsų gydytojas atliks papildomų tyrimų. Jūs taip pat turite stebėti šalutinių poveikių požymius ir simptomus keturis metus, kaip aprašyta Jūsų paciento vadove, ir turite nešiotis su savimi paciento įspėjamąją kortelę.

Kitas svarbus šalutinis poveikis yra **padidėjusi infekcinių ligų rizika** (toliau nurodyta informacija apie infekcinių ligų dažnumą). Daugeliu atveju jos būna nesunkios, bet galimos ir **sunkios infekcinės ligos**.

Iš karto praneškite gydytojui, jei pasireiškė infekcinių ligų požymiai

- karščiavimas ir (arba) šaltkrėtis,
- patinusios liaukos

Siekdamas sumažinti kai kurių infekcinių ligų riziką gydytojas gali apsvarstyti galimybę skirti vakciną nuo vėjaraupių ir (arba) nuo kitų infekcinių ligų, jei manys, kad to reikia (žr. 2 skyriaus „*Kas žinotina prieš vartojant LEMTRADA“ skirsnį „Vakcinas“*). Gydytojas taip pat gali skirti vaistų nuo lūpų pūslelinės (žr. 2 skyriaus „*Kas žinotina prieš vartojant LEMTRADA“ skirsnį „Infekcijos“*).

Dažniausias šalutinis poveikis yra reakcijos į infuziją, pasireiškiančios infuzijos metu arba per 24 valandas po jos (informacija apie šių reakcijų dažnumą nurodyta toliau). Daugeliu atveju jos būna nesunkios, bet galimos ir sunkios reakcijos. Kartais pasitaiko alerginių reakcijų.

Siekdamas sumažinti reakcijų į infuziją riziką gydytojas skirs vaistų (kortikosteroidų) prieš pirmąsias 3 LEMTRADA kurso infuzijas. Siekiant sumažinti šias reakcijas, prieš infuziją arba pasireiškus simptomams gali būti skiriamas ir kitoks gydymas. Be to, infuzijos metu ir 2 valandas po jos būsite stebimi. Jei pasireikštų sunkių reakcijų, infuzija gali būti sulėtinta ar net nutraukta.

Daugiau informacijos apie šiuos atvejus rasite **LEMTRADA paciento vadove**.

Jums gali pasireikšti toliau nurodytas **šalutinis poveikis**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10):

- **Reakcijos į infuziją**, pasireiškiančios infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos: galvos skausmas, bėrimas, karščiavimas, šleikštulio pojūtis, dilgėlinė, niežulys, veido ir kaklo paraudimas, nuovargis
- **Infekcijos**: kvėpavimo takų infekcijos, pvz., sloga ir sinusų infekcijos, cistitas
- Baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) skaičiaus sumažėjimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10):

- **Reakcijos į infuziją**, pasireiškiančios infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos: pakitęs širdies plakimas, sutrikęs virškinimas, šaltkrėtis, sunkumas krūtinėje, skausmas, svaigulys, pakitęs skonis, nemiga, sunkumas kvėpuoti arba dusulys, bėrimas ant kūno, sumažėjęs kraujospūdis
- **Infekcijos**: kosulys, ausų infekcija, panašūs į gripą simptomai, bronchitas, plaučių uždegimas, burnos pienligė arba makšties pienligė, juostinė pūslelinė, vėjaraupiai, lūpų pūslelinė, patinusios arba padidėjusios liaukos
- skausmas infuzijos vietoje, nugaros, kaklo, rankų arba kojų skausmas, raumenų skausmas, raumenų spazmai, sąnarių skausmas, burnos arba gerklės skausmas
- burnos / dantenu / liežuvio uždegimas
- bendras diskomfortas, silpnumas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, virusinis gastroenteritas (skrandžio gripas)
- rėmuo
- pakitimai, nustatomi atliekant tyrimus: kraujas arba baltymai šlapime, suretėjęs širdies plakimas, nereguliarus arba nenormalus širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis
- IS atkrytis
- drebulys, jutimų praradimas, deginimo arba dilgčiojimo pojūtis
- per didelis arba per mažas skydliaukės aktyvumas, gūžys (kakle matoma išvešėjusi skydliaukė)
- rankų ir (arba) kojų tinimas
- regėjimo sutrikimai
- nerimas
- neįprastai gausios, užsitęsusios arba nereguliarios mėnesinės
- aknė, odos paraudimas, gausus prakaitavimas
- kraujavimas iš nosies, mėlynės
- plaukų slinkimas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 100):

- **Infekcijos**: lytinių organų pūslelinė, akių infekcijos, dantų infekcija
- kraujo krešėjimo sutrikimai, mažakraujystė
- atleto pėda
- makšties tepinėlio pakitimai
- depresija
- padidėjęs jautrumas
- sunkus rijimas
- žagsulys
- sumažėjęs kūno svoris
- vidurių užkietėjimas
- dantenu kraujavimas
- kepenų tyrimų pakitimai
- pūslės

Parodykite paciento įspėjamąją kortelę ir šį pakuotės lapelį bet kuriam Jus gydančiam gydytojui, ne tik neurologui.

Šią informaciją taip pat rasite paciento įspėjamojoje kortelėje ir paciento vadove, kuriuos davė gydytojas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LEMTRADA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dėl galimo mikrobinės taršos pavojaus preparatą rekomenduojama vartoti iškart atskiedus. Jeigu preparatas nenaudojamas iškart, už jo laikymo sąlygas ir tinkamumo naudoti laiką, kuris neturėtų būti ilgesnis kaip 8 valandos, preparatą laikant 2–8 °C temperatūroje apsaugotą nuo šviesos, atsakingas vartotojas.

Jei skystyje pastebite dalelių ir (arba) flakone esančio skysčio spalva pakitusi, nevartokite šio vaisto.

Siekiant apsaugoti aplinką, vaistų negalima išmesti į kanalizaciją.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LEMTRADA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra alemtuzumabas.

Kiekviename 1,2 ml flakone yra 12 mg alemtuzumabo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- dinatrio fosfatas dihidratas (E339)
- dinatrio edetatas dihidratas
- kalio chloridas (E508)
- kalio-divandenilio fosfatas (E340)
- polisorbatas 80 (E433)
- natrio chloridas
- injekcinis vanduo

LEMTRADA išvaizda ir kiekis pakuotėje

LEMTRADA yra skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) stikliniame flakone su kamščiu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

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

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

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

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme Therapeutics Ltd.
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

Suomi/Finland
sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Siekiant supažindinti pacientus su galimu šalutiniu poveikiu ir paaiškinti jiems, ką daryti jam pasireiškus, galimos tokios rizikos mažinimo priemonės:

- 1 paciento kortelė: ją pacientas pateiks kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kad jie žinotų, jog jis gydomas LEMTRADA
- 2 paciento vadovas: išsamesnė informacija apie autoimunines reakcijas, infekcines ligas ir kita informacija.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Informacija, kaip sumažinti autoimuninių būklių riziką

- Ypač svarbu, kad pacientas suprastų būtinybę reguliariai atlikti kraujo tyrimus (4 metus po paskutinės infuzijos), net jei jam nepasireiškia jokių simptomų ir jo IS gerai kontroliuojama.
- Kartu su pacientu turite sudaryti reguliarių stebėjimo planą ir jo laikytis.
- Jei jo nesilaikoma, pacientams gali prireikti tolesnių konsultacijų, per kurias pabrėžiama stebėjimo tyrimų tvarkaraščio nesilaikymo rizika.
- Turite sekti jų tyrimų rezultatus ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reiškinių simptomų.
- Peržiūrėkite LEMTRADA paciento vadovą ir pakuotės lapelį kartu su pacientu. Priminkite pacientui atidžiai stebėti, ar nepasireiškia su autoimuninėmis būklėmis susijusių simptomų, ir patarkite kreiptis į gydytojus, jei kyla abejonių.

Taip pat pateikiama mokomoji medžiaga sveikatos priežiūros specialistams:

- LEMTRADA sveikatos priežiūros specialisto vadovas
- LEMTRADA mokymų modulis
- LEMTRADA vaistus skiriančio gydytojo kontrolinis sąrašas

Norėdami gauti daugiau informacijos perskaitykite preparato charakteristikų santrauką (ją galima rasti anksčiau minėtame EVA tinklalapyje).

Informacija apie pasiruošimą LEMTRADA infuzijai ir paciento stebėjimą

- Pacientams pirmas 3 bet kurio kurso dienas prieš pat LEMTRADA infuziją turi būti skiriama premedikacija kortikosteroidais. Taip pat galima apsvarstyti galimybę prieš LEMTRADA infuziją skirti pirminį gydymą antihistamininiais preparatais ir (arba) antipiretikais.

- Visiems pacientams gydymo metu ir 1 mėnesį po jo reikia vartoti geriamojo vaisto nuo pūslelinės. Atliekant klinikinius tyrimus pacientams buvo skiriama po 200 mg acikloviro du kartus per dieną ar lygiaverčio vaisto.
- Reikia atlikti pradinius tyrimus ir patikras, kaip aprašyta PCS 4 skyriuje.
- Prieš lašinant reikia patikrinti, ar flakono turinyje nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. Jei yra neištirpusių dalelių ar koncentrato spalva pakitusi, vartoti negalima. **PRIEŠ VARTOJANT FLAKONŲ NEKRATYTI.**
- Taikydami aseptinę techniką įtraukite 1,2 ml LEMTRADA iš flakono ir suleiskite į 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuzinį tirpalą arba gliukozės (5%) infuzinį tirpalą. Maišelį reikia atsargiai pavartyti, kad tirpalas susimaišytų. Kadangi tirpale nėra konservantų, būtina užtikrinti paruošto tirpalo sterilumą.
- Lašinkite infuzinį tirpalą LEMTRADA į veną maždaug 4 valandas.
- Į LEMTRADA infuzinį tirpalą negalima pridėti kitų vaistinių preparatų ar lašinti jų kartu per tą pačią intraveninę sistemą.
- Dėl galimo mikrobinės taršos pavojaus preparatą rekomenduojama vartoti iškart atskiedus. Jeigu preparatas nenaudojamas iškart, už jo laikymo sąlygas ir tinkamumo naudoti laiką, kuris neturėtų būti ilgesnis kaip 8 valandos, preparatą laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje apsaugotą nuo šviesos, atsakingas vartotojas.
- Būtina laikytis tinkamo naudojimo ir šalinimo procedūrų. Išsiliejęs vaistas ar vaisto atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.
- 2 valandas po kiekvienos infuzijos reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų. Prireikus galima pradėti simptominių gydymą (žr. PCS). Toliau 4 metus po paskutinės infuzijos kas mėnesį atlikite paciento tyrimus ir stebėkite, ar nepasireiškia autoimuninių būklių. Norėdami gauti daugiau informacijos perskaitykite preparato charakteristikų santrauką, esančią anksčiau minėtame EVA tinklalapyje.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) alemtuzumabo periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Listeriozė / listerinis meningitas

Vaistai, turintys imuninę sistemą moduliuojantį poveikį, tokie kaip Lemtrada, gali būti susiję su padidėjusia oportunistinių infekcijų rizika. Buvo nustatyti visi 5 atvejai, pasireiškę ES regione. Vienam alemtuzumabu gydomam IS klinikinio tyrimo pacientui, įtrauktam į CAMMS223 tyrimą, išsivystė listeriozinis meningitas, o keturi spontaninių poregistracinių pranešimų atvejai buvo arba sisteminė listeriozė, arba *Listeria monocytogenes* sukeltas meningitas.

Bradikardija, kaip su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatytas septyniasdešimt vienas (55 pacientams) bradikardijos atvejis (iš kurių du buvo įvertinti kaip sunkūs, kiti atvejai įvertinti kaip nesunkūs). Iš viso 1505 alemtuzumabu gydomi pacientai buvo įtraukti į šiuos tyrimus. Be to, poregistraciniais alemtuzumabo duomenimis, gautais nuo 2015 m. gegužės 1 d., nustatyti trisdešimt devyni bradikardijos atvejai (iš kurių aštuoni buvo įvertinti kaip sunkūs, kiti atvejai įvertinti kaip nesunkūs). Kas dešimtas sunkus su bradikardija susijęs atvejis pasireiškė esant su infuzija susijusioms reakcijoms.

Todėl, atsižvelgiant į turimus įvertintų *PASP* duomenis, *PRAC* nusprendė, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alemtuzumabo, preparato informaciją. Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius ir atitinkami pakuotės lapelio skyriai buvo atnaujinti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl alemtuzumabo, laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra alemtuzumabo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo sąlygas.