

**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 flakone 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, suspensijoje, 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 išsėtinę sklerozę sergančių pacientų gydymo patirties. Turi būti prieinami specialistai ir įranga savalaikiškai diagnozei nustatyti ir dažniausioms nepageidaujamosioms 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 pradiniais gydymo kursais ir, jei reikia, dar skiriant iki 2 papildomų gydymo kursų.

*Pradiniai 2 gydymo kursai:*

- Pirmasis 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 pirmojo gydymo kurso.

*Jei reikia, galima apsvarstyti ne daugiau kaip dviejų papildomų gydymo kursų skyrimo galimybę (žr.*

*5.1 skyrių):*

- Trečiasis ar ketvirtasis gydymo kursas: 12 mg per parą 3 dienas iš eilės (bendroji dozė – 36 mg) skiriama praėjus bent 12 mėnesių po praėjusios gydymo kurso pacientams, kuriems nustatytas IS ligos aktyvumas pagal klinikinius ar tomografijos požymius (žr. 5.1 skyrių).

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

*Tolesnis pacientų stebėjimas*

Rekomenduojamas gydymas susideda iš 2 pradinių gydymo kursų ir, jei reikia, dar iki 2 papildomų gydymo kursų (žr. dozavimą), toliau stebint pacientų saugumo duomenis nuo pirmojo gydymo kurso pradžios iki 48 mėnesių po paskutiniosios antrojo gydymo kurso infuzijos. Jei skiriamas papildomas trečiasis ar ketvirtasis gydymo kursas, reikia toliau stebėti pacientų saugumo duomenis 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.

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 lygiaverčio vaistinio preparato.

*Senyviems pacientams*

Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta vyresnių nei 61 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.

Pacientai, sergantys sunkia aktyvia infekcija, negali vartoti šio vaistinio preparato iki infekcijos išgyjimo.

#### 4.4 Specialūs iespējimai ir atsargumo priemonēs

LEMTRADA nerekomendojama skirti pacientams, sergantiems neaktyvia līga, ir tiems, kurių līga stabilizavosi taikant dabartinį gydymą.

LEMTRADA gydomiems pacientams būtina duoti pakuotės lapelį, paciento iespējamājā kortelē ir paciento vadovā. Prieš pradēdant gydymā, pacientas turi būtī informuotas apie rizikā ir naudā, taip pat apie būtīnībē sutikti, kad nuo gydymo pradžios būtū toliau stebimas 48 mēnesius po paskutinēs antrojo LEMTRADA gydymo kurso infuzijas. Jei skiriamas papildomas kursas, reikia pacientū saugumā stebēti toliau iki 48 mēnesiū po paskutiniosios infuzijas.

##### Autoimunogeniškumas

Gydymas gali sukelti autoantikūnū formavimāsi ir padidinti autoimuniniū reakcijū sukeliāmū būkliū pasireiškimo rizikā, įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurā (ITP), skydliaukēs sutrikimus arba retais atvejais nefropatijā (pvz., glomerulū bazinē membranā pažeidžianti līga). Pacientus, kuriems anksčiau pasireiškē kitū autoimuniniū būkliū nei IS, gydyti reikia atsargiai, nors turimi duomenys rodo, kad gydant LEMTRADA, anksčiau pasireiškusios būklēs nepasunkēja.

##### *Imuninė trombocitopeninė purpura (ITP)*

Sunkūs ITP atvejai pastebēti 12 (1 %) pacientū, gydytū kontroliuojamuose klinikiniuose IS tyrimuose (vertinant metinį dažnį, tai atitinka 4,7 atvejo per 1 000 paciento metų). Kiti 12 sunkiū ITP atveji buvo pastebēti per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 6,1 metų (daugiausia 12 metų) (kumuliacinis metinis dažnis atitinka 2,8 atvejo per 1 000 paciento metų). Vienam pacientui išsivystē ITP, kuri nebuvo atpažinta, nes dar nebuvo taikomi kas mėnesį atliekamū kraujo tyrimū reikalavimai, ir šis pacientas mirē nuo kraujo išsiliejimo į galvos smegenis. 79,5 % atvejiū ITP pasireiškėdavo per 4 metus po pirmojo vaistinio preparato pavartojimo. Tačiau kai kuriais atvejais ITP išsivystē dar vėliau po keleriū metų. ITP simptomai gali būtī tokie (tačiau vien jais neapsiribojama): nedidelēs kraujosruvos, petechijos, savaiminis kraujavimas iš odos ir gleiviniū (pvz., kraujavimas iš nosies, skrepliavimas krauju), gausėnis nei įprastai kraujavimas menstruacijū metu arba nereguliarios menstruacijos. Be to, skrepliavimas krauju gali atsirasti dėl „anti-GBM“ ligos (žr. toliau), todėl turi būtī atliekama diferencinė diagnostika. Priminkite pacientui, kad jis budriai stebētū, ar nepasireiškia galimi simptomai, ir nedelsdamas kreiptūsi į medikus pagalbos, jei kyla abejoniū.

Prieš pradēdant gydymā ir kas mėnesį 48 mēnesius po paskutinēs infuzijos reikia atlikti bendrā kraujo tyrimā su leukocitū formulēs diferenciniu skaičiavimu. Po šio laikotarpio tyrimus reikia atlikti tada, kai kliniškai įtariama ITP. Jei įtariama ITP, bendrā kraujo tyrimā reikētū atlikti nedelsiant.

Jei patvirtinamas ITP pasireiškimas, nedelsiant reikia pradēti tinkamā gydymā, taip pat nedelsiant nukreipti pacientā pas specialistā. IS klinikiniū tyrimū duomenys parodē, kad laikantis kraujo tyrimū atlikimo reikalavimū ir atliekant švietimā apie ITP požymius ir simptomus, ITP buvo nustatoma ir gydoma anksti, daugeliu atvejiū esant geram atsakui į pirmos eilēs gydymā vaistiniaisiais preparatais.

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

##### *Nefropatijos*

Nefropatijos, įskaitant glomerulū bazinē membranā pažeidžiančią ligā (angl. *anti-glomerular basement membrane disease*, „anti-GBM“ līga), IS klinikiniuose tyrimuose per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 6,1 metų (daugiausia 12 metų), buvo pastebētos 6 (0,4 %) pacientams ir paprastai pasireiškē per 39 mēnesius po paskutiniojo LEMTRADA vartojimo. Klinikiniū tyrimū metu pasitaikē 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 būtī padidėjusi kreatinino koncentracija serume, hematurija ir (arba) proteinurija. Nors klinikiniū tyrimū metu to nebuvo pastebēta, tačiau sergant „anti-GBM“ līga, galimas kraujavimas iš alveoliū, pasireiškiantis atsikosėjimu krauju. Be to, skrepliavimas krauju gali atsirasti ir dėl ITP (žr. anksčiau), todėl turi būtī 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 nustatčius ir gydant nefropatiją gali sumažėti blogų išveičių 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*

Endokrininiai skydliaukės sutrikimai, įskaitant autoimuninius skydliaukės sutrikimus, pastebėti 36,8 % pacientų, IS klinikinių tyrimų metu gydytų 12 mg LEMTRADA doze; jie pasireiškė per stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 6,1 metų (daugiausiai 12 metų) po pirmojo LEMTRADA pavartojimo. Tiek LEMTRADA, tiek beta 1a interferonu (IFNB-1a) gydytų pacientų grupėse skydliaukės sutrikimų dažniau pasitaikė tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo pasireiškę šių sutrikimų. Pacientams, turintiems skydliaukės sutrikimų, LEMTRADA reikia skirti, jei numatoma nauda didesnė už galimą riziką. Pastebėti autoimuniniai skydliaukės sutrikimai buvo hipertirozė arba hipotirozė. Dauguma atvejų buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Sunkūs endokrininių sutrikimų atvejai pasireiškė 4,4 % pacientų, o Basedovo liga (taip pat vadinama Greivso liga), hipertirozė, hipotirozė, autoimuninis tiroiditas ir gūžys pasireiškė daugiau kaip 1 pacientui. Dauguma skydliaukės sutrikimų atvejų buvo kontroliuojami įprastiniu gydymu, tačiau kai kuriems pacientams prireikė chirurginės intervencijos. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientus, kuriems pasireiškė skydliaukės sutrikimų reiškinį, buvo leidžiama pakartotinai gydyti LEMTRADA. Nors duomenys nėra išsamūs, iš esmės pakartotinai gydytiems pacientams skydliaukės 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 skydliaukės funkcijos tyrimus, pvz., nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekį. Praėjus šiam laikotarpiui, tyrimus reikia atlikti tada, kai kliniškai įtariamas skydliaukės sutrikimas.

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

Atliekant klinikinius tyrimus, 74 % pacientų, kuriems buvo teigiami antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) tyrimų rezultatai prieš pradėdant gydymą, išsivystė su skydliaukės sutrikimu susijęs reiškinys, lyginant su 38 % pacientų, kurių tyrimo rezultatai prieš pradėdant gydymą buvo neigiami. Didžiosios dalies (maždaug 80%) pacientų, kuriems skydliaukės sutrikimų reiškinį 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 skydliaukės sutrikimų reiškinį, 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)

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 IS klinikiniuose tyrimuose, 12 mg LEMTRADA dozės skyrimo metu arba per 24 valandas po to pasireiškė

nesunkios arba vidutinio sunkumo ISR. ISR dažnis buvo didesnis 1-ojo gydymo kurso metu nei kitų kursų metu. Iš visų turimų stebėjimo duomenų, įskaitant pacientus, kuriems buvo skirti papildomi gydymo kursai, dažniausios ISR buvo 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 galvos skausmą, karščiavimą, dilgėlinę, tachikardiją, 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 vaistinių preparatų 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 simptominį 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 vartojusiųjų grupėje buvo: apendicitas, gastroenteritas, pneumonija, juostinė pūslelinė ir dantų infekcija. Infekcijos paprastai buvo tipiškos trukmės ir išnyko taikant įprastą medicininį gydymą.

Per stebėjimo po pirmojo LEMTRADA pavartojimo laikotarpį, kurio mediana buvo 6,1 metų (daugiausia 12 metų), kumuliacinis infekcijų dažnis per metus buvo 0,99 atvejo, palyginus su 1,27 atvejo dažniu, kuris nustatytas kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

Sunkios *Varicella zoster* viruso sukeltos infekcijos, įskaitant pirminių vėjaraupių ir juostinės pūslelinės suaktyvėjimą, 12 mg LEMTRADA doze gydytiems pacientams klinikinių tyrimų metu pasireiškė dažniau (0,4 %), lyginant su IFNB 1a vartojusiųjų 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.

Kontroliuojamų 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 infekcijos pasireiškimo riziką, pacientai, gydomi LEMTRADA, turėtų vengti nevirtos arba ne visiškai išvirtos mėsos, minkštų sūrių ir

nepasterizuoto pieno produktų dvi savaites iki infuzijos, jos metu ir bent vieną mėnesį po LEMTRADA infuzijos.

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

Buvo pranešta apie LEMTRADA infuzijas gavusiems pacientams pasireiškusių pneumonitą. Dauguma atveju pasireiškė per pirmąjį mėnesį po gydymo LEMTRADA. Pacientams reikia patarti, kad praneštų apie pneumonito simptomus, kurie gali būti dusulys, kosulys, švokštimas, krūtinės skausmas ar spaudimo pojūtis ir atkosėjimas krauju.

Pacientams, kuriems yra sunki aktyvi infekcija, gydymo LEMTRADA pradžia reikia atidėti, kol pacientas pasveiks. Gdomiems LEMTRADA pacientams reikia nurodyti, kad praneštų gydytojui apie infekciją simptomus.

Visiems pacientams nuo gydymo LEMTRADA pirmos dienos profilaktiškai turi būti skiriami geriamieji vaistiniai preparatai nuo burnos pūslelinės infekcijos ir šių vaistinių preparatų vartojimas tęsiamas mažiausiai 1 mėnesį po kiekvieno gydymo kurso. Klinikiniuose tyrimuose pacientams buvo skirta po 200 mg acikloviro du kartus per parą arba jam lygiavertis vaistinio preparato.

LEMTRADA nebuvo skirtas IS sergantiems pacientams gydyti kartu su gydymu antineoplastiniais ar imunosupresiniais vaistinėmis preparatais arba po pastarųjų vaistinių preparatų 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 LEMTRADA padidina pikybinių skydliaukės navikų susidarymo riziką, nes skydliaukės autoimunogeniškumas taip pat yra pikybinių skydliaukės 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 vaistiniais preparatais, prieš pradėdant 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 pradėdant 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, iki 48 mėnesių laikotarpiu po paskutiniojo gydymo LEMTRADA kurso, periodiškai turi būti atliekami šie laboratoriniai tyrimai:

- Bendras kraujo tyrimas su leukocitų diferencine formule (prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Kreatinino kiekio serume tyrimas (prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Mikroskopinis šlapimo tyrimas (prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį po to)
- Skydliaukės funkcijos tyrimas, pvz., skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekio tyrimas (prieš pradėdant gydymą ir kas 3 mėnesius po to)

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

### Informacija apie alemtuzumabo naudojimą iki LEMTRADA registracijos 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 skydliaukės 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 šeimininką“, 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 vaistiniais preparatais, pasireiškusių stazinę širdies nepakankamumą, kardiomiopatiją ir sumažėjusią išstūmimo frakciją.

#### *Su Epštei-Baro virusu susiję limfinės sistemos sutrikimai*

Su Epštei-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 pradedant gydymą LEMTRADA.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Vaistinio preparato koncentracija serume maždaug po 30 dienų po kiekvieno gydymo kurso buvo maža arba jo buvo neaptinkama. Todėl vaisingo amžiaus moterys gydymo LEMTRADA kurso metu ir 4 mėnesius po jo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

#### 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 toksiškę 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 receptorių 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 LEMTRADA gydytų pacientų vyrų (gydomų 12 mg arba 24 mg doze), metu nebuvo pastebėta aspermija, azospermija, pastoviai sumažėjęs spermatozoidų skaičius, judrumo sutrikimai arba pagausėjusių spermatozoidų morfologijos anomalijų.

Yra žinoma, kad CD52 gali būti žmogaus ir graužikų reprodukcinuose audiniuose. Gyvūnų duomenys parodė poveikį humanizuotų pelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių), bet, remiantis apibendrintais turimais duomenimis, galimas poveikis žmogaus vaisingumui vaistinio preparato 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 klinikinių tyrimų metu santrauka

Klinikinių IS tyrimų apibendrintos analizės saugos populiaciją iš viso sudarė LEMTRADA (12 mg arba 24 mg doze) gydyti 1 486 pacientai. Pacientų stebėjimo laikotarpio mediana buvo 6,1 metų (daugiausia 12 metų), taigi turimi saugumo savybių stebėjimo duomenys apie 8 635 paciento metus.

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 turimi apibendrinti LEMTRADA 12 mg per parą gydytų pacientų visų klinikinių tyrimų stebėjimo laikotarpių saugumo duomenys. 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  $<1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $<1/100$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos buvo pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė: 1, 2, 3 ir 4 tyrimuose ir poregistracinio stebėjimo metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios  $\geq 0,5$  % 12 mg LEMTRADA doze gydytų pacientų**

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, herpes viruso infekcija <sup>1</sup> , <i>Herpes zoster</i> viruso infekcijos <sup>2</sup>	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, gastroenteritas, burnos kandidozė, makšties kandidozė, gripas, ausų infekcija, plaučių uždegimas, makšties infekcija	Dantų infekcija, dantų abscesas, onichomikozė, virusinis gastroenteritas, gingivitas, grybelinė odos infekcija, tonzilitas, ūminis sinusitas, bakterinė vaginozė, celiulitas, pneumonitas	Listeriozė / listerinis meningitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija, leukopenija	Limfadenopatija, imunitinė trombocitopeninė purpura, trombocitopenija, baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, anemija, sumažėjęs hematokritas, neutrofilija, eozinofilų kiekio padidėjimas	Monocitozė	
Imunitinės sistemos sutrikimai		Citokinių išsiskyrimo sindromas	Padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai	Bazedovo liga, hipertirozė, hipotirozė	Autoimuninis tiroiditas, 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		Junginės uždegimas, endokrininė oftalmopatija, sutrikęs regėjimas	Diplopija	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Svaigulys	Ausies skausmas	
Širdies sutrikimai	Tachikardija*	Bradikardija*, palpitacija		
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas*	Hipotenzija*, hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir		Dusulys*, kosulys, epistaksė, žagsulys, orofaringinis	Gerklės veržimo pojūtis, gerklės sudirginimas, astma,	

tarpuplaučio sutrikimai		skausmas	produktyvus kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas*	Pilvo skausmai, vėmimas, viduriavimas, virškinimo sutrikimai*, stomatitas	Vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, dantenu kraujavimas, burnos sausmė, disfagija, virškinimo trakto sutrikimas, kraujavimas iš storosios žarnos	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Urtikarija*, bėrimas*, niežėjimas*, generalizuotas bėrimas*	Eritema, ekchimozė, alopecija, hiperhidrozė, aknė	Pūslelės, naktinis prakaitavimas, odos pažeidimas, veido patinimas, egzema, dermatitas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija, raumenų silpnumas, sąnarių skausmas, nugaros skausmai, galūnių skausmai, raumenų spazmai, kaklo skausmas	Kaulų ir raumenų skausmas, kaulų ir raumenų sustingimas, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmas, diskomfortas galūnėse	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija, hematurija	Inkstų akmenligė, ketonurija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Menoragija, nereguliarios menstruacijos	Gimdos kaklelio displazija, amenorėja	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas*, nuovargis*, šaltkrėtis*	Diskomfortas krūtinėje*, skausmas*, periferinė edema, astenija, į gripą panašus negalavimas, bloga savijauta, skausmas infuzijos vietoje		
Tyrimai		Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, limfocitų kiekio padidėjimas, leukocitų esterazė šlapime	Sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, teigiamas bakterinio tyrimo rezultatas, CD4/CD8 santykio sumažėjimas, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs vidutinis ląstelių tūris	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų		Sumušimas, su infuzija susijusi reakcija		

komplikacijos				
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Sumažėjęs apetitas	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Odos papiloma	

<sup>1</sup>*Herpes* viruso infekcija apima tokius pirmaeilius terminus: burnos pūslelinę, paprastąją pūslelinę, lytinių organų pūslelinę, *herpes* viruso infekciją, lytinių organų paprastąją pūslelinę, *herpes* sukeltą dermatitą, akių paprastąją pūslelinę, paprastąją pūslelinę, kurios serologiniai tyrimai teigiami.

<sup>2</sup>*Herpes zoster* infekcija apima tokius pirmaeilius terminus: juosiančiąją pūslelinę, išplitusią odoje juostinę pūslelinę, akių *Herpes zoster* infekciją, akių pūslelinę, nervų sistemos *Herpes zoster* infekciją, *Herpes zoster* sukeltą meningitą.

#### 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).

#### Saugumo savybės, nustatytos ilgalaikio stebėjimo metu

Gydymą LEMTRADA gavusių pacientų, įskaitant pacientus, kuriems skirti papildomi gydymo kursai, nepageidaujamų reiškinių pobūdis, įskaitant jų stiprumą ir sunkumą, per visą galimą stebėjimo laikotarpį buvo panašus į nepageidaujamų reiškinių pobūdį, nustatytą veikliuoju preparatu kontroliuojamuose tyrimuose. ISR dažnis buvo didesnis 1-ojo gydymo kurso metu nei kitų kursų metu.

Pacientų, kuriems buvo tęsiamas būklės stebėjimas po kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų pabaigos ir kurie negavo jokio papildomo gydymo LEMTRADA po pradinių 2 gydymo kursų, daugumos nepageidaujamų reakcijų dažnis (atvejų skaičius per paciento metus) 3-6-aisiais metais buvo panašus arba mažesnis, palyginus su 1-aisiais ir 2-aisiais metais. Nepageidaujamų skydliaukės reakcijų dažnis buvo didžiausias trečiaisiais metais, o vėliau mažėjo.

#### 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 dozė) 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<sup>+</sup>) ir B (CD19<sup>+</sup>) 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<sup>+</sup> ir CD4<sup>+</sup> 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 ir 1 nekontroliuojamame koduoto vertinimo tęstiniame tyrime, kuriuose vertintojui buvo nenurodomas gydymo metodas ir naudotas veiksmingas palyginamasis preparatas.

## 1, 2, 3 ir 4 tyrimų planas / dalyvių demografiniai duomenys pateikiami 2 lentelėje

<b>2 lentelė: 1, 2, 3 ir 4 tyrimų tyrimo planas ir pradinės tiriamųjų savybės</b>			
	<b>1 tyrimas</b>	<b>2 tyrimas</b>	<b>3 tyrimas</b>
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
<b>Tyrimo planas</b>	Kontroliuojamas, atsitiktinių imčių, koduoto vertinimo	Kontroliuojamas, atsitiktinių imčių, koduoto vertinimo ir koduotos dozės	Kontroliuojamas, atsitiktinių imčių, koduoto vertinimo

Ligos istorija	Aktyvia IS sergantys pacientai, kuriems pasireiškė ne mažiau kaip 2 atkryčiai per pastaruosius 2 metus.		Aktyvia IS sergantys pacientai, kuriems pasireiškė ne mažiau kaip 2 atkryčiai per pastaruosius 2 metus ir nustatyti 1 ar daugiau kontrastą kaupiantys pažeidimai
Trukmė	2 metai		3 metai <sup>‡</sup>
Tyrimo populiacija	Anksčiau negydyti pacientai	Pacientai su nepakankamu atsaku ankstesniam gydymui*	Anksčiau negydyti pacientai
<b>Pradinės tiriamųjų savybės</b>			
Vidutinis amžius (metais)	33	35	32
Vidutinė ligos trukmė / ligos trukmės mediana	2 metai / 1,6 metų	4,5 metų / 3,8 metų	1,5 metų / 1,3 metų
Vidutinė ankstesnio IS gydymo trukmė (naudoti ≥ 1 vaistiniai preparatai)	Negydyti	36 mėnesiai	Negydyti
Anksčiau gavusių ≥ 2 vaistinius preparatus nuo IS pacientų dalis, proc.	Netaikoma	28 %	Netaikoma
Vidutinis EDSS balas tyrimo pradžioje	2,0	2,7	1,9
	<b>4 tyrimas</b>		
Tyrimo pavadinimas	<b>CAMMS03409</b>		
Tyrimo planas	Nekontroliuojamas koduoto vertinimo tyrimo pratęsimas		
Tyrimo populiacija	Pacientai, kurie dalyvavo CAMMS223, CAMMS323 arba CAMMS32400507 tyrime (pradinės charakteristikas žiūrėti aukščiau)		
Pratęsimo trukmė	4 metai		

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

<sup>‡</sup> Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinta po 3 metų laikotarpio. Papildomas stebėjimas leido gauti duomenų per laikotarpį, kurio mediana 4,8 metų (daugiausia 6,7 metų).

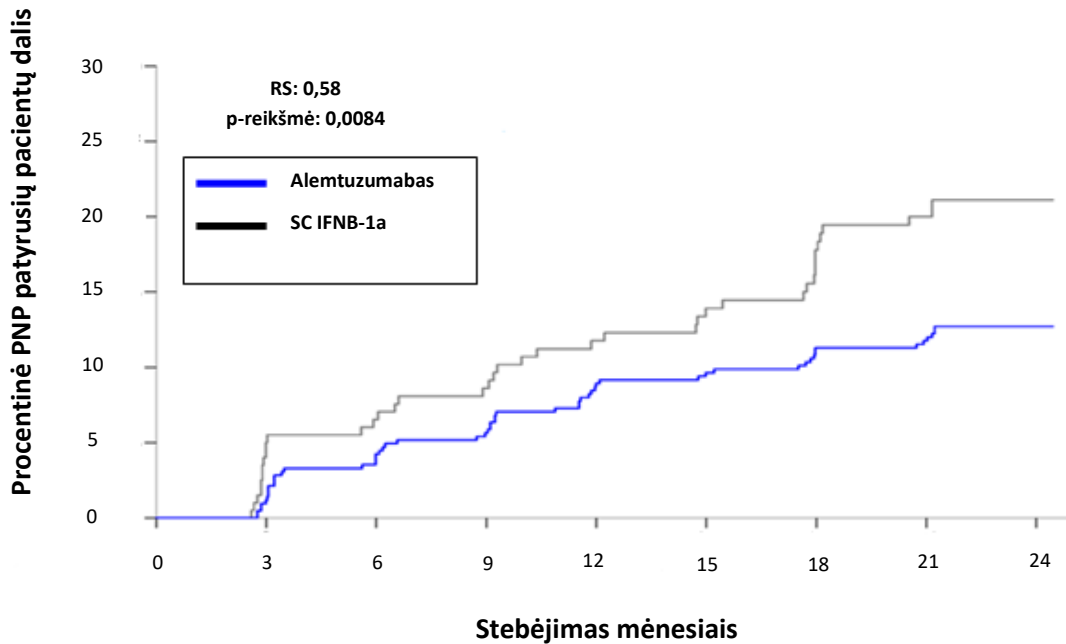
1 ir 2 tyrimų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

<b>3 lentelė: 1 ir 2 tyrimų pagrindinės klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys</b>				
	<b>1 tyrimas</b>		<b>2 tyrimas</b>	
<b>Tyrimo pavadinimas</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
<b>Klinikinės vertinamosios baigtys</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=376)</b>	<b>SC IFNB 1a (N=187)</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=426)</b>	<b>SC IFNB 1a (N=202)</b>

Atkryčio dažnis <sup>1</sup> 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 <sup>1</sup> (Patvirtintas negalios pablogėjimas [PNP] <sup>2</sup> )  Pacientų dalis, kuriems buvo 6 mėnesių PNP (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 <sup>3</sup> (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)
<b>MRI vertinamosios baigtys (0-2 metai)</b>				
MRT-T2 režime pažeidimų apimtys 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 patvirtintas negalios pablogėjimas (PNP). Tyrimo rezultatai vertinti kaip teigiami, jeigu buvo pasiekta bent viena iš dviejų vertinamųjų baigčių.</p> <p>2 PNP buvo apibrėžtas kaip vertinimo rezultato pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) padidėjimas ne mažiau kaip 1 balu nuo pradinio EDSS rezultato <math>\geq 1,0</math> (1,5 balo padidėjimas pacientams, kurių pradinis EDSS rezultatas buvo 0), kuris išliko 6 mėnesius.</p> <p>3 Apskaičiuotas, taikant mišrų modelį pasikartojantiems matavimams.</p>				



1 pav. Laikas iki 6 mėnesių patvirtinto negalios pablogėjimo 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.

#### Patvirtintas negalios pagerėjimas (PNPg)

Laikas iki PNPg pasireiškimo pradžios buvo apibrėžtas kaip vertinimo rezultato pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) sumažėjimas ne mažiau kaip vienu balu nuo pradinio EDSS rezultato  $\geq 2$ , kuris išliko bent 6 mėnesius. PNPg yra ilgalaikio negalios mažėjimo vertinimo priemonė. 29% gydytų LEMTRADA pacientų pasiekė PNPg 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 3 metus. Pacientams buvo nustatyta EDSS nuo 0 iki 3,0, jiems pasireiškė bent du 2 klinikiniai IS epizodai per praėjusius 2 metus ir nustatytas  $\geq 1$  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  $\mu\text{g}$  ( $N=107$ ), 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 PNP 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 LEMTRADA 12 mg per parą dozę, žymiai sumažėjo EDSS įvertinimo balai (pagerėjo, palyginus su pradiniu rezultatu) per 2 metus tolesnio stebėjimo, palyginus su IFNB 1a ( $p < 0,0001$ ).

### *Ilgalaikio veiksmingumo duomenys*

4 tyrimas – tai III fazės daugiacentris atvirasis koduoto vertinimo preparato veiksmingumo ir saugumo tyrimo pratęsimas pacientams, kurie sirgo RRIS ir kurie dalyvavo 1, 2 arba 3 tyrime (ankstesniuose III ir II fazės tyrimuose). Šio tyrimo tikslas – įvertinti ilgalaikį LEMTRADA veiksmingumą ir saugumą. Tyrime pateikiami veiksmingumo ir saugumo duomenys per laikotarpį, kurio mediana – 6 metai: nuo įtraukimo į 1 ir 2 tyrimus. Tyrimo pratęsimu (4 tyrime) dalyvaujantys pacientai galėjo gauti papildomą gydymo LEMTRADA kursą (ar kursus), jei to reikėjo, esant dokumentuotam ligos aktyvumo atsinaujinimui, kuris apibrėžiamas kaip  $\geq 1$  IS atkrytis ir (arba)  $\geq 2$  nauji arba didėjantys pažeidimai galvos arba nugaros smegenyse, užfiksuoti magnetinio rezonanso tyrimuose (MRT). 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.

91,8 % pacientų, gydytų LEMTRADA 12 mg per parą 1 ir 2 tyrimuose, buvo įtraukti į 4 tyrimą. 82,7 % šių pacientų tyrimą užbaigė. Maždaug pusė (51,2 %) pacientų, kurie iš pradžių 1 arba 2 tyrimuose buvo gydomi LEMTRADA 12 mg per parą ir kurie buvo įtraukti į 4 tyrimą, gavo tik pradinius 2 gydymo LEMTRADA kursus ir negavo jokio kito ligos eigą keičiančio gydymo per 6 metų stebėjimo laikotarpį.

46,6 % pacientų, iš pradžių gydytų LEMTRADA 12 mg per parą 1 ar 2 tyrime, gavo papildomus gydymo kursus, esant dokumentuotiems IS ligos aktyvumo įrodymams (atkrytis ir (arba) pokyčiai MRT) ir gydančiam gydytojui nusprendus dėl papildomo gydymo reikalingumo. Jokiomis išskirtinėmis savybėmis pacientai, vėliau gavę vieną ar daugiau papildomų gydymo kursų, tyrimo pradžioje nepasižymėjo.

Per 6-erius metus nuo gydymo LEMTRADA pradžios toliau stebimiems pacientams IS atkryčio dažnis, smegenų pažeidimų formavimasis, užfiksuotas magnetinio rezonanso tyrimu (MRT), ir smegenų tūrio praradimas buvo tokie pat, kaip ir nustatyti gydant LEMTRADA 1-ajame ir 2-ajame tyrime, taip pat negalios vertinimo balai liko stabilūs ar pagerėjo. Įskaitant 4-ojo tyrimo stebėjimą, pacientams iš pradžių gydytiems LEMTRADA 1-ajame ir 2-ajame tyrime, nustatytasis ARR rodiklis buvo atitinkamai 0,17 ir 0,23, patvirtintas negalios pablogėjimas stebėtas 22,3 % ir 29,7 % pacientų, o PNPg buvo pasiektas 32,7 % ir 42,5 % pacientų. Kiekvienais 4-ojo tyrimo metais pacientams iš abiejų tyrimų ir toliau buvo stebima mažesnė naujų T2 židinių susiformavimo (nuo 27,4 % iki 33,2 %) arba gadolinį kaupiančių pažeidimų (nuo 9,4 % iki 13,5 %) rizika, o vidutinis metinis galvos smegenų parenchiminės frakcijos pokytis procentais svyravo nuo 0,19 % iki -0,09 %.

Lyginant su ankstesniųjų metų rezultatais, tarp pacientų, gavusių vieną ar du papildomus LEMTRADA gydymo kursus, buvo stebėtas atkryčio dažnio, MRT aktyvumo ir negalios vertinimo balų vidurkio pagerėjimas po pirmojo ar antrojo LEMTRADA pakartotinio gydymo (3-iojo ir 4-ojo kurso). Šiems pacientams ARR rodiklis sumažėjo nuo 0,79 atvejo metais prieš 3-ąjį kursą iki 0,18 atvejo praėjus metams po kurso, vidutinis EDSS balas sumažėjo nuo 2,89 iki 2,69. Pacientų, kuriems atsirado naujų ar padidėjo T2 pažeidimų skaičius, procentinė dalis sumažėjo nuo 50,8 % per metus iki 3-iojo kurso iki 35,9 % praėjus metams po kurso, o naujų gadolinį kaupiančių pažeidimų sumažėjo nuo 32,2 % iki 11,9 %. Panašus ARR ir vidutinio EDSS balo, T2 židinių ir gadolinį kaupiančių pažeidimų pagerėjimas buvo stebimas ir po 4-ojo kurso, lyginant su prieš tai buvusiais metais. Vėliau šis pagerėjimas išsilaukė, bet apie ilgalaikį veiksmingumą tvirtų išvadų daryti negalima (pvz., 3-iaisiais ir 4-iaisiais metais po papildomų gydymo kursų), nes daugelis pacientų baigė dalyvavimą tyrime prieš pasiekdami šiuos laiko intervalus.

5 ar daugiau gydymo kursų rizika ir nauda nebuvo apskaičiuota.

### *Imunogeniškumas*

Kaip ir vartojant visus vaistinius preparatus, turinčius baltymų, yra imunogeniškumo galimybė. Duomenys rodo procentinę dalį pacientų, kurių tyrimų rezultatai buvo laikomi teigiamais dėl antikūnų prieš alemtuzumabą nustatymo, naudojant imunofermenitinę analizę (ELISA), ir kuriuos patvirtino konkurentinis sujungimo tyrimas. Teigiami mėginiai buvo toliau vertinami dėl *in vitro* slopinimo naudojant srauto citometrijos analizę. IS klinikinių tyrimų metu iš pacientų buvo imami serumo mėginiai 1, 3 ir 12 mėnesį po kiekvieno gydymo kurso, siekiant nustatyti antikūnus prieš alemtuzumabą. Tyrimo metu maždaug 85 % LEMTRADA vartojusių pacientų testas dėl antikūnų prieš alemtuzumabą buvo teigiamas, o  $\geq 90\%$  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 vaistinio preparato ekspozicijos pradžios. Per 2 gydymo kursus 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. Dideli antikūnų prieš alemtuzumabą titrai, nustatyti kai kuriems pacientams, buvo susiję su nepakankamu limfocitų skaičiaus sumažėjimu po trečiojo ar ketvirtojo gydymo kursų, tačiau nebuvo nustatyta, jog antikūnai prieš alemtuzumabą turėtų aiškų poveikį LEMTRADA klinikinio veiksmingumo ar saugumo savybėms.

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 vaistinius preparatus 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. Vaistinio preparato 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 vaistinio preparato 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 karto didesnis už susidarančią ekspoziciją žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą paros dozę) neturėjo poveikio huCD52 transgeninių pelių patinų vaisingumui ir reprodukcinei 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 vaistinio preparato 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 edetatas 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

#### Praskiestas 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 flakonu.

## **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 praskiestą preparatą vartoti nedelsiant. Kiekvienas flakonas yra skirtas naudoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/869/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 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 REGISTRUOTOJUI**
- 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 REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos 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, registruotojas su kompetentinga nacionaline įstaiga suderins mokymo programą sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams.

Registruotojas 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 priemonės 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 edetatas 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 praskiedimo.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 vaistas 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. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO 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.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}  
SN: {numeris}  
NN: {numeris}

**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. PAKUOTĖS 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 kokią Jums pasireiškiančią 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 nuolatiniiais.

#### **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 imunodeficito virusu (ŽIV)
- jeigu Jums yra sunki infekcija.



## **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 išpėjamoji kortelė ir paciento vadovas su išsamesne informacija. Svarbu turėti paciento išpėjamąją 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 išpėjamąją 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 gydomiems 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)**

Dažnai 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**

Nedažnai 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 jaus 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, pasakykite gydytojui, jei sergate sunkia infekcine liga prieš pradėdami gydytis LEMTRADA, nes **gydytojas turi atidėti gydymą, kol infekcinė liga 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 taip pat labiau rizikuoja susirgti **listerijų sukeliama infekcija** (bakterine infekcija, sukeliama suvalgius užteršto maisto). Listerijų infekcija gali sukelti sunkią ligą, įskaitant meningitą, tačiau gali būti išgydoma tinkamais vaistais. Siekiant sumažinti šią riziką, reikia vengti vartoti nevirtos arba ne visiškai išvirtos mėsos, minkštų sūrių ir nepasterizuoto pieno produktų dvi savaites iki gydymo, gydymo metu ir bent vieną mėnesį po gydymo LEMTRADA.

Buvo gauta pranešimų apie LEMTRADA vartojusiems pacientams pasireiškusių pneumonitą (plaučių audinio uždegimą). Daugiausia atvejų pasireiškė per pirmąjį gydymo LEMTRADA mėnesį. Turite gydytojui pranešti, jei pasireikštų tokie simptomai, kaip dusulys, kosulys, švokštimas, krūtinės skausmas ar spaudimo pojūtis ir atsikosėjimas krauju, nes juos gali sukelti pneumonitas.

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 pradėdami 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.

- **Vakcinosis**

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 pradėdant 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.

**Pradinio gydymo metu** 5 dienas Jums bus lašinama po vieną infuziją per dieną (1 kursas) ir po metų 3 dienas po vieną infuziją per dieną (2 kursas).

Tarp šių abiejų kursų gydymo LEMTRADA nebus.

Jeigu kai kuriems pacientams po pradinių dviejų kursų pasireiškia IS ligos simptomų arba požymių, jiems galima skirti vieną arba du papildomus gydymo kursus. Papildomo gydymo kurso metu Jums bus lašinama viena infuzija per dieną 3 dienas praėjus mažiausiai metams nuo prieš tai buvusio gydymo.

Didžiausia paros dozė yra viena infuzija.

LEMTRADA Jums bus sulašinama į veną infuzijos būdu. Kiekviena infuzija užtruks apie 4 valandas. 2 gydymo kursai gali sumažinti IS aktyvumą iki 6 metų. 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 simptominį 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)** (dažnas – pasireiškia ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10): 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 pastebėjote bet kurią 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** (nedažnas – pasireiškia 1 pacientui iš 100), nustatomi atlikus kraujo tyrimus.

Visi išvardyti sunkūs šalutinio poveikio požymiai gali pasireikšti praėjus keletui metų po LEMTRADA vartojimo. **Jei pastebėjote bet kurią 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?
<b>Kraujo tyrimas</b> (siekiant diagnozuoti visus išvardytus sunkius šalutinius poveikius)	<b>Prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį gydymui pasibaigus</b>	<b>4 metus po paskutinės LEMTRADA infuzijos</b>
<b>Šlapimo tyrimas</b> (papildomas tyrimas siekiant diagnozuoti inkstų sutrikimus)	<b>Prieš pradėdant gydymą ir kas mėnesį jį užbaigus</b>	<b>4 metus po paskutinės LEMTRADA infuzijos</b>

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 ketverius metus, kaip aprašyta Jūsų paciento vadove, ir turite nešiotis su savimi paciento išpėjamą 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 požymių**

- 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: širdies susitraukimų dažnio pokyčiai, galvos skausmas, bėrimas, viso kūno išbėrimas, karščiavimas, dilgėlinė, šaltkrėtis, niežulys, veido ir kaklo paraudimas, nuovargis, pykinimas
- **Infekcijos**: kvėpavimo takų infekcijos, pvz., sloga ir sinusų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, *herpes* infekcijos, įskaitant ir juostinę pūslelinę
- Baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų, leukocitų) skaičiaus sumažėjimas
- Skydliaukės sutrikimai, tokie kaip pernelyg didelis arba per mažas skydliaukės aktyvumas

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

- **Reakcijos į infuziją**, pasireiškiančios infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos: sutrikęs virškinimas, sunkumas krūtinėje, skausmas, svaigulys, pakitęs skonis, nemiga, sunkumas kvėpuoti arba dusulys, sumažėjęs kraujospūdis, infuzijos vietos skausmas
- **Infekcijos**: kosulys, ausų infekcija, panašūs į gripą simptomai, bronchitas, plaučių uždegimas, burnos pienligė arba makšties pienligė, juostinė pūslelinė, lūpų pūslelinė, patinusios arba padidėjusios liaukos, gripas
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių, tokių kaip neutrofilai, eozinofilai (skirtingo tipo kraujo ląstelės), skaičius, anemija, sumažėjusi procentinė raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus dalis, lengvai atsirandančios ar didelės kraujosruvos arba kraujavimas, limfmazgių patinimas
- nugaros, kaklo, rankų arba kojų skausmas, raumenų skausmas, raumenų spazmai, sąnarių skausmas, burnos arba gerklės skausmas
- burnos / dantenų / liežuvio uždegimas
- bendras diskomfortas, silpnumas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, virusinis gastroenteritas (skrandžio gripas), žagsulys
- kepenų tyrimų rodmenų pakitimai
- rėmuo
- pakitimai, nustatomi atliekant tyrimus: kraujas arba baltymai šlapime, suretėjęs širdies plakimas, nereguliarus arba nenormalus širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis, sutrikusi inkstų funkcija, šlapime nustatomos baltosios kraujo ląstelės
- sumušimas
- IS atkrytis
- drebulys, jutimų praradimas, deginimo arba dilgčiojimo pojūtis
- autoimuninis per didelis arba per mažas skydliaukės aktyvumas, skydliaukės antikūnai arba gūžys (kakle matoma išvešėjusi skydliaukė)
- rankų ir (arba) kojų tinimas
- regėjimo sutrikimai, konjunktyvitas, akių liga, susijusi su skydliaukės liga
- sukimosi pojūtis arba pusiausvyros praradimas
- nerimas, depresija
- neįprastai gausios, užsitęsios arba nereguliarios mėnesinės
- aknė, odos paraudimas, gausus prakaitavimas, odos spalvos pokyčiai
- kraujavimas iš nosies, mėlynės
- plaukų slinkimas

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

- **Infekcijos**: dantų infekcija, dantų abscesas, skrandžio ir žarnyno uždegimas, dantenų uždegimas, nagų grybelis, tonzilių uždegimas, ūminis sinusitas, bakterinė odos infekcija, pneumonitas
- atleto pėda
- sustiprėjęs imuninis atsakas
- makšties tepinėlio pakitimai, bakterinė makšties infekcija
- padidėjęs jautrumas, jutimo sutrikimai, tokie kaip tirpimas, dilgčiojimas ir skausmas
- dvejinimasis akyse

- ausies skausmas
- sunkus rijimas, gerklės sudirgimas, astma, produktyvus kosulys
- sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas, padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių dydis
- vidurių užkietėjimas, rūgštis iš virškinimo trakto atpylimas į stemplę, burnos sausmė
- kraujavimas iš tiesiosios žarnos
- dantenų kraujavimas
- sumažėjęs apetitas
- pūslės, naktinis prakaitavimas, veido patinimas, dermatitas, egzema, odos pažeidimas
- raumenų ir kaulų skausmas, sustingimas, rankų ar kojų diskomfortas, krūtinės ląstos raumenų skausmas
- akmenys inkstuose, ketonų išsiskyrimas į šlapimą
- susilpnėjusi imuninė sistema
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius: monocitozė

**Dažnis nežinomas** (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- listeriozė / listerinis meningitas

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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Pastebėjus, kad skystyje yra dalelių ir (arba) flakone esančio skysčio spalva pakitusi, šio vaisto vartoti negalima.

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.

**Registruotojas**

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 registruotojo atstovą:



**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

**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 reguliarų 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 lygiavertčio 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 praskiedus. 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**

### **MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū) SĀLYGŪ KEITIMO PAGRINDAS**

## Mokslinės išvados

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

Alemtuzumabas veikia per nuo antikūnų priklausomą ląstelių citolizę ir komplemento medijuojamą lizę, įvykstančią ląstelių paviršiuje susijungus su T ir B limfocitais, dėl ko sumažėja cirkuliuojančių B ir T limfocitų kiekis bei padidėja infekcijų pasireišimo ar esamų infekcijų pablogėjimo rizika. Remiantis veikimo mechanizmu ir biologine aktyvių infekcijų pasunkėjimo tikimybe, rekomenduojama pridėti naują kontraindikaciją gydymą alemtuzumabu pradėti tiems pacientams, kuriems yra sunki aktyvi infekcija, kol ji nepaėjo.

Remiantis peržiūrėto periodo duomenimis, buvo nustatytas priežastinis listeriozės / listerinio meningito pasireišimo prieš pradedant gydymą ir jo metu ryšys su alemtuzumabo vartojimu. Iš viso buvo pranešta apie 26 sunkius su listerioze susijusius atvejus, iš jų poregistraciniu laikotarpiu nustatytas mirties atvejis, kurio priežastinio ryšio su alemtuzumabu atmesti negalima. Be to, šios peržiūros metu buvo atliktas laiko iki listeriozės pasireišimo įvertinimas. Pranešime apie atvejį paminėta, kad kaip ir daugeliu kitų listeriozės atvejų, simptomai prasidėjo staiga po paskutiniosios alemtuzumabo infuzijos, kas leidžia teigti, jog pacientas galėjo jau būti užsikrėtęs bakterija prieš alemtuzumabo infuzijas. Žinoma, kad invazinės listeriozės inkubacinis periodas yra įvairus (mediana 8 dienos, intervalas 1-67 dienos). Tais atvejais, kai pažeidžiama centrinė nervų sistema (CNS), šis periodas yra trumpesnis (mediana 9 dienos, intervalas 1-14 dienų) (*Goulet et al.* 2013). Kitame tyrime nustatyta, kad inkubacinio periodo mediana yra 11 dienų ir 90 % atvejų pasireiškia per 28 dienas. Remiantis šiuo pastebėjimu ir dėl ilgo listerijos užkrato inkubacinio periodo, kuris paprastai yra dvi savaitės, *PRAC* rekomenduoja prie jau esančio įspėjimo apie tai, kad reikia vengti galimai listerijomis užteršto maisto vartoti mėnesį po alemtuzumabo vartojimo, pridėti įspėjimą, jog tokio maisto reikia vengti ir dvi savaites iki alemtuzumabo infuzijos ir atliekant alemtuzumabo infuziją.

Remiantis peržiūrėto periodo duomenimis, nustatytas priežastinis ryšys tarp pneumonito ir gydymo alemtuzumabu. Klinikinių tyrimų metu 6 iš 1 217 (0,5 %) LEMTRADA gydytų pacientų pasireiškė skirtingo sunkumo pneumonitas. Buvo padidėjusio jautrumo pneumonito su fibroze atvejų. Kadangi buvo gauta papildomų pranešimų apie atvejus, daugiausiai iš poregistracinio stebėjimo, iš kurių keletas pasireiškė praėjus mažiau nei mėnesiui (n=18) po gydymo alemtuzumabu, tai paskatino registruotoją pridėti informacijos, įspėjančios apie pneumonito išsivystymo galimybę alemtuzumabu gydomiems pacientams.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl alemtuzumabo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) 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 (-ų) sąlygas.