

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LEMTRADA 12 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 12 mg alemtuzumaba (*Alemtuzumabum*)/1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumabs ir monoklonāla antivielas, kas tiek ražota zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmjū olnīcu) suspensijas kultūru barotnēs, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
Dzidrs, bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens koncentrāts ar pH 7,0–7,4.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

LEMTRADA ir paredzēta pieaugušiem pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS), kuriem ir klīniski vai attēldiagnostiski apstiprināta aktīva slimība (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar LEMTRADA drīkst sākt un uzraudzīt neirologs ar pieredzi multiplās sklerozes (MS) pacientu ārstēšanā. Jābūt pieejamiem speciālistiem un aprīkojumam, kas nepieciešams visbiežāk sastopamo blakusparādību, īpaši autoimūnu stāvokļu un infekciju, savlaicīgai diagnosticēšanai un ārstēšanai.

Jābūt pieejamiem paaugstinātas jutības un/vai anafilaktisku reakciju ārstēšanas resursiem.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar LEMTRADA, jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte un pacienta rokasgrāmata, un viņi jāinformē par LEMTRADA lietošanas riskiem (skatīt arī lietošanas instrukciju).

Devas

LEMTRADA ieteicamā deva ir 12 mg/dienā, kas tiek ievadīta ar intravenozu infūziju 2 sākotnējos ārstēšanasursos, un nepieciešamības gadījumā līdz 2 papildu ārstēšanasursos.

2 kursu sākotnējā ārstēšana

- Pirmais ārstēšanas kurss: 12 mg/dienā 5 dienas pēc kārtas (kopējā deva 60 mg)
- Otrais ārstēšanas kurss: 12 mg/dienā 3 dienas pēc kārtas (kopējā deva 36 mg), ko ievada 12 mēnešus pēc pirmā ārstēšanas kursa.

Pēc vajadzības var apsvērt divus papildu ārstēšanas kursus (skatīt 5.1. apakšpunktu)

- Trešais vai ceturtais kurss: 12 mg/dienā 3 dienas pēc kārtas (kopējā deva 36 mg), ko ievada vismaz 12 mēnešus pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa MS pacientiem, kuriem ir klīniski vai attēldiagnostiski apstiprināta aktīva slimība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaistās devas nedrīkst ievadīt tajā pašā dienā, kad jāievada plānotā deva.

Pacientu kontrole

Terapija ieteicama kā 2 kursu sākotnējā ārstēšana ar līdz 2 papildu ārstēšanas kursiem nepieciešamības gadījumā (skatīt „Devas”) ar pacientu drošības kontroli no pirmā ārstēšanas kursa sākuma līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas otrajā ārstēšanas kursā. Ja zāles ievada papildu trešajā vai ceturtajā ārstēšanas kursā, drošības kontrole jāturpina līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepriekšēja ārstēšana

Jebkura ārstēšanas kursa pirmajās trīs dienās tieši pirms LEMTRADA ievadīšanas pacientiem jāveic iepriekšēja ārstēšana ar kortikosteroīdiem. Klīniskos pētījumos katra LEMTRADA ārstēšanas kursa pirmajās trīs dienās pacienti iepriekš tika ārstēti ar 1000 mg metilprednizolona.

Pirms LEMTRADA ievadīšanas var arī apsvērt iepriekšēju ārstēšanu ar antihistamīniem un/vai antipirētiskiem līdzekļiem.

Sākot ar katra ārstēšanas kursa pirmo dienu visiem pacientiem jāveic perorāla herpes infekcijas profilakse, un tā jāturpina vismaz 1 mēnesi pēc ārstēšanas ar LEMTRADA (skatīt arī „Infekcijas” 4.4. apakšpunktā). Klīniskos pētījumos pacientiem divas reizes dienā lietoja 200 mg aciklovira vai līdzvērtīgas zāles.

Gados vecāki pacienti

Klīniskos pētījumos netika iekļauti pacienti, kas vecāki par 61 gadu. Nav noteikts, vai viņu atbildes reakcija uz zālēm atšķiras no jaunākiem pacientiem.

Nieru un aknu darbības traucējumi

LEMTRADA nav pētīta pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem.

Pediātriskā populācija

LEMTRADA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar MS vecumā no 0 līdz 18 gadiem, vēl nav noteikta. Alemtuzumaba lietošana nav paredzēta multiplās sklerozes ārstēšanai bērniem no dzimšanas līdz 10 gadu vecumam. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Pirms infūzijas LEMTRADA ir jāatšķaida. Atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 4 stundu laikā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija.

Pacienti ar smagu aktīvu infekciju pirms tā ir izārstēta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

LEMTRADA nav ieteicama pacientiem ar neaktīvu slimību vai tiem, kuriem pašreizējā terapija nodrošina stabilu stāvokli.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar LEMTRADA, jāizsniedz lietošanas instrukcija, pacienta brīdinājuma kartīte un pacienta rokasgrāmata. Pirms ārstēšanas pacienti jāinformē par riskiem un ieguvumiem, kā arī kontroles vizīšu nepieciešamību no ārstēšanas sākuma līdz 48 mēnešiem pēc otrā LEMTRADA ārstēšanas kursa pēdējās infūzijas. Ja zāles ievada papildu kursā, drošības kontrole jāturpina līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas.

Autoimunitāte

Ārstēšana var izraisīt autoantivielu veidošanos un paaugstināt autoimūni mediētu stāvokļu risku, ieskaitot imūnās trombocitopēniskas purpuras (ITP), vairogdziedzera darbības traucējumu vai reti — nefropātiju (piemēram, antiglomerulu bazālās membrānas slimības) riskus. Lai gan pieejamie dati liecina, ka pēc ārstēšanas ar LEMTRADA iepriekšējie autoimūnie stāvokļi nepasliktinās, pacientiem ar citiem nekā MS iepriekšējiem autoimūniem stāvokļiem, jāievēro piesardzība.

Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)

MS kontrolētos klīniskos pētījumos (atbilstoši gada rādītājam 4,7 gadījumi /100 pacientgadiem) ITP nopietnas nevēlamās blakusparādības tika novērotas 12 (1%) ārstēto pacientu. Papildu 12 nopietni ITP gadījumi tika novēroti mediāni 6,1 gada (līdz 12 gadiem) kontroles laikā (kumulatīvais gada rādītājs 2,8 gadījumi/1000 pacientgadiem). Vienam pacientam attīstījās ITP, kas netika konstatēta, jo vēl nebija ieviesta ikmēneša asins analīžu kontroles prasība, un pacients nomira iekšējās smadzeņu asiņošanas rezultātā. 79,5% gadījumu ITP sākās 4 gadu laikā pēc pirmās ievadīšanas reizes. Tomēr dažos gadījumos ITP attīstījās pēc vairākiem gadiem. ITP simptomi var iekļaut (bet ne tikai) zilumu vieglu veidošanos, petehijas, spontānu gļotādu asiņošanu (piemēram, deguna asiņošanu un asiņu spļaušanu), smagāku nekā parasti vai neregulāru menstruālo asiņošanu. Asiņu spļaušana var arī liecināt par anti-GBM slimību (skatīt zemāk), tad jāveic atbilstoša diferenciāldiagnoze. Atgādiniet pacientam būt modram par simptomiem, kas var rasties, un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas bažas.

Pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam reizi mēnesī līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas jānosaka pilna asins aina ar diferencēšanu. Pēc šī laika posma ir jāveic testēšana, pamatojoties uz klīniskām atradēm, kas var liecināt par ITP. Ja ir aizdomas par ITP, pilna asins aina jānosaka nekavējoties.

Ja apstiprināta ITP sākšanās, nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniskā iejaukšanās, ieskaitot tūlītēju nosūtījumu pie speciālista. MS klīnisko pētījumu dati liecina, ka asins ainas kontroles prasību stingra ievērošana un izglītošana par ITP pazīmēm un simptomiem garantējusi ātrāku ITP noteikšanu un ārstēšanu, kad lielākā daļā gadījumu bijusi atbildes reakcija uz pirmās līnijas medicīnisko terapiju.

Iespējamais risks, kas saistīts ar atkārtotu ārstēšanu ar LEMTRADA pēc ITP rašanās nav zināms.

Nefropātijas

MS klīniskos pētījumos ar 6,1 gada (maksimāli 12 gadu) mediāno kontroli 6 (0,4%) pacientiem novērotas nefropātijas, ieskaitot antiglomerulu bazālās membrānas (anti-GBM) slimību, un parasti tās radās 39 mēnešu laikā pēc pēdējās LEMTRADA ievadīšanas. Klīniskos pētījumos bija 2 anti-GBM slimības gadījumi. Abi gadījumi bija nopietni, tika konstatēti agri ar klīnisko un laboratorisko uzraudzību un pēc ārstēšanas bija ar pozitīvu iznākumu.

Nefropātijas klīniskās izpausmes var ietvert seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos, hematūriju un/vai proteinūriju. Lai gan klīniskos pētījumos nav novērota, alveolāra hemorāģija, kas izpaužas kā asiņu spļaušana, tā var rasties līdz ar anti-GBM slimību. Asiņu spļaušana var arī liecināt par ITP (skatīt augstāk), tad jāveic atbilstoša diferenciāldiagnoze. Pacientam jāatgādina būt modram par simptomiem, kas var rasties, un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja rodas bažas. Anti-GBM slimība var izraisīt nieru mazspēju, kuras dēļ, ja to neārstē uzreiz, ir nepieciešama dialīze un/vai transplantācija, un tā var būt dzīvībai bīstama, ja netiek ārstēta.

Seruma kreatinīna līmenis jānosaka pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam reizi mēnesī līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas. Urīnanalīze ar mikroskopiju jāveic pirms ārstēšanas sākšanas un

pēc tam ar mēneša intervālu līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas. Novērojot klīniski nozīmīgas izmaiņas no sākuma stāvokļa seruma kreatinīnā, neizskaidrotu hematūriju un/vai proteīnūriju, nekavējoties jāveic sīkāka nefropātijas izvērtēšana, ieskaitot tūlītēju nosūtīšanu pie speciālista. Nefropātijas agrīna noteikšana un ārstēšana var samazināt slihta rezultāta risku. Pēc šī perioda jāveic pārbaudes, pamatojoties uz klīniskām atradēm, kas liecina par nefropātijām.

Iespējamais risks, kas saistīts ar atkārtotu ārstēšanu ar LEMTRADA pēc nefropātijas rašanās, nav zināms.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

MS klīniskajos pētījumos ar mediāni 6,1 gada (maksimāli 12 gadu) kontroli pēc pirmās LEMTRADA ievadīšanas reizes vairogdziedzera darbības traucējumi, ieskaitot autoimūnus vairogdziedzera darbības traucējumus, ir novēroti 36,8% pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA 12 mg. Abās ar LEMTRADA un ar interferonu bēta 1a (INFB-1a) ārstēto pacientu grupās vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamības biežums bija lielāks pacientiem, kuru anamnēzē bija vairogdziedzera darbības traucējumi. Pacientiem ar esošiem vairogdziedzera darbības traucējumiem LEMTRADA jālieto, ja iespējams ieguvums attaisno potenciālos riskus. Novērotie autoimūnie vairogdziedzera darbības traucējumi ietvēra hipertireozi vai hipotireozi. Lielākā daļa gadījumu attiecībā uz smagumu bija viegli vai vidēji. Endokrīnās sistēmas nopietni notikumi radās 4,4% pacientu ar Bazedova slimību (zināma arī kā Greivsa slimība), hipertireozi, hipotireozi, autoimūnu tireoidītu un kāksli, un radās vairāk nekā 1 pacientam. Lielākā daļa ar vairogdziedzeri saistītu notikumu tika ārstēti ar konvencionālu medicīnisko terapiju, tomēr dažiem pacientiem bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kam radās ar vairogdziedzeri saistīti notikumi, tika atļauts veikt atkārtotu ārstēšanu ar LEMTRADA. Lai gan pieredze ir ierobežota, pacientiem, kuriem tika veikta atkārtota ārstēšana, vairogdziedzera darbības traucējumu smaguma pakāpe nepaaugstinājās. Lēmums par LEMTRADA ārstēšanas turpināšanu katrā individuālā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā attiecīgā pacienta klīnisko stāvokli.

Vairogdziedzera funkcionālie testi, tādi kā vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņu noteikšana, jāveic pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem līdz 48 mēnešus pēc pēdējās infūzijas. Pēc šī laika perioda testi jāveic, pamatojoties uz klīniskām atradēm, kas var liecināt par vairogdziedzera darbības traucējumiem.

Vairogdziedzera slimība rada īpašus riskus grūtniecēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos 74% pacientu ar pozitīvu anti-tireoperoksidāzes (anti-TPO) antivielu statusu pirms ārstēšanas radās ar vairogdziedzeri saistīti notikumi, salīdzinot ar 38% pacientu, kam šis statuss bija negatīvs. Lielākai daļai (apmēram 80%) pacientu, kam pēc ārstēšanas radās ar vairogdziedzeri saistīti notikumi, pirms ārstēšanas bija negatīvs anti-TPO antivielu rezultāts. Tādēļ neatkarīgi no anti-TPO antivielu statusa pirms ārstēšanas pacientiem var rasties ar vairogdziedzeri saistītas nevēlamas blakusparādības, un viņiem ir periodiski jāveic visi testi, kā aprakstīts augstāk.

Citopēnijas

MS klīniskos pētījumos reti ziņots par iespējamām autoimūnām citopēnijām, tādām kā neutropēnija, hemolītiskā anēmija un pancitopēnija. Lai kontrolētu citopēnijas, jāizmanto pilnas asins ainas rezultāti (skatīt augstāk sadaļā par ITP). Ja citopēnija ir apstiprināta, nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniskā iejaukšanās, ieskaitot nosūtījumu pie speciālista.

Ar infūziju saistītās reakcijas (AISR)

Klīniskos pētījumos ar infūziju saistītās reakcijas (AISR) tika definētas kā jebkura nevēlama blakusparādība, kas rodas 24 stundu laikā pēc LEMTRADA infūzijas. Lielākā daļa no tām var būt saistītas ar citokīnu izdalīšanos infūzijas laikā. MS klīniskos pētījumos lielākai daļai pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA, bija vieglas vai vidēji smagas AISR LEMTRADA 12 mg ievadīšanas laikā un/vai līdz 24 stundām pēc tās. AISR sastopamība 1. kursa laikā bija lielāka nekā nākamajosursos. Visā pieejamajā kontroles laikā, ieskaitot papildu ārstēšanas kursu pacientus, visbiežākās AISR ietvēra galvassāpes, izsitumus, pireksiju, sliktu dūšu, nātreni, niezi, bezmiegu, drebuļus, pietvīkumu,

nogurumu, aizdusu, disgeiziju, diskomfortu krūšu apvidū, ģeneralizētus izsitumus, tahikardiju, bradikardiju, dispepsiju, reiboni un sāpes. Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 3% pacientu un ietvēra galvassāpes, pīreksiju, nātreni, tahikardiju, priekškambaru mirdzēšanu, sliktu dūšu, diskomfortu krūšu apvidū un hipotensiju. Anafilakses klīniskās izpausmes var būt līdzīgas ar infūziju saistīto reakciju klīniskajām izpausmēm, taču ar tendenci būt smagākām vai potenciāli dzīvībai bīstamām. Pretstatā ar infūziju saistītām reakcijām, par reakcijām, kas saistītas ar anafilaksi, ir ziņots reti.

Pacientiem ieteicams veiktpremedikāciju, lai atvieglotu infūzijas reakciju iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lielākā daļa pacientu kontrolētos klīniskos pētījumos pirms vismaz vienas LEMTRADA infūzijas saņēma antihistamīna un/vai antipirētiskos līdzekļus. AISR pacientiem var rasties, neraugoties uz premedikāciju. LEMTRADA infūzijas laikā un 2 stundas pēc tam ieteicams novērot reakcijas uz infūziju. Ja rodas AISR, pēc nepieciešamības jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Ja ir slikta infūzijas panesamība, infūzijas ilgumu var pagarināt. Ja rodas smagas infūzijas reakcijas, jāapsver tūlītēja intravenozās infūzijas pārtraukšana. Klīniskos pētījumos ļoti reti tika novērota anafilakse vai nopietnas reakcijas, kuru dēļ ārstēšana bija jāpārtrauc.

Ārstiem ir jāņem vērā pacienta sirds anamnēze, jo ar infūziju saistītās reakcijas var ietvert sirds simptomus, tādus kā tahikardija.

Jābūt pieejamiem anafilakses vai nopietnu reakciju ārstēšanas resursiem.

Infekcijas

MS kontrolētos klīniskos pētījumos infekcijas radās 71% pacientu, kurus ārstēja ar LEMTRADA 12 mg, salīdzinājumā ar 53% pacientiem, kurus ārstēja ar subkutāni ievadītu interferonu bēta-1a [IFNB 1a] (44 µg 3 reizes nedēļā) divu gadu garumā, un attiecībā uz smagumu tās bija galvenokārt vieglas vai vidēji smagas. Infekcijas, kas biežāk radās ar LEMTRADA ārstētiem pacientiem nekā ar IFNB 1a ārstētiem pacientiem, ietvēra nazofaringītu, urīnceļu infekciju augšējo elpceļu infekciju, sinusītu, mutes dobuma herpes, gripu un bronhītu. MS kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnas infekcijas radās 2,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar LEMTRADA, salīdzinājumā ar 1% pacientu, kurus ārstēja ar IFNB-1a. Nopietnas infekcijas LEMTRADA grupā ietvēra: apendicītu, gastroenterītu, pneimoniju, *herpes zoster* un zobu infekciju. Infekcijām parasti bija tipisks ilgums, un tās izzuda pēc ierastās medicīniskās ārstēšanas.

Infekciju kumulatīvais gada rādītājs bija 0,99 ar mediāni 6,1 gada (līdz 12 gadiem) kontroli no pirmās LEMTRADA ievadīšanas reizes, salīdzinot ar 1,27 kontrolētos klīniskos pētījumos.

Klīniskos pētījumos nopietnas *varicella zoster* vīrusa infekcijas, ieskaitot primāras vējbakas un *varicella zoster* reaktivāciju biežāk radās pacientiem, kuri tika ārstēti ar LEMTRADA 12 mg (0,4%), salīdzinājumā ar IFNB-1a (0%). Pacientiem, kuri ārstēti ar LEMTRADA 12 mg, ziņots arī par dzemdes kakla cilvēka papilomas vīrusa (CPV, *HPV - human papilloma virus*) infekciju (2%), ieskaitot cervikālo displāziju. Pacientēm katru gadu ieteicams veikt CPV skrīningu.

Kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar LEMTRADA un IFNB-1a, ir ziņots par tuberkulozi. Par aktīvo un latento tuberkulozi ir ziņots 0,3% pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA, visbiežāk endēmiskos reģionos. Pirms terapijas sākšanas visi pacienti atbilstoši vietējām vadlīnijām jānovērtē attiecībā uz aktīvu vai neaktīvu (latentu) tuberkulozes infekciju.

Ir ziņots par listeriozi/*Listeria meningitis* ar LEMTRADA ārstētiem pacientiem, parasti viena mēneša laikā pēc LEMTRADA infūzijas. Lai šo infekcijas risku mazinātu, pacientiem, kuri saņem LEMTRADA, divas nedēļas pirms infūzijas, tās laikā un vismaz mēnesi pēc LEMTRADA infūzijas jāizvairās no jēlas vai nepietiekami pagatavotas gaļas, mīksto sieru un nepasterizētu piena produktu lietošanas uzturā.

MS kontrolētos klīniskos pētījumos virspusējās sēnīšu infekcijas, īpaši mutes dobuma un vagināla kandidoze, biežāk radās pacientiem (12%), kuri tika ārstēti ar LEMTRADA, nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar IFNB-1a (3%).

Pacientiem, kuri saņēma LEMTRADA infūzijas, ir ziņots par pneimonītu. Lielākā daļa gadījumu radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas ar LEMTRADA. Pacientiem jāiesaka ziņot par pneimonīta simptomiem, kas var ietvert elpas trūkumu, klepu, sēkšanu, sāpes krūtīs vai saspringumu un hemoptozi.

Ārstiem jāapsver ārstēšanas ar LEMTRADA sākšanas atlikšana pacientiem, kuriem ir aktīva infekcija, līdz atveseļošanai. Pacienti, kuri saņem LEMTRADA, jāinstruē par nepieciešamību ziņot ārstam par, infekciju simptomiem.

Sākot ar pirmo ārstēšanas dienu ar LEMTRADA, jāsāk profilakse ar iekšķīgi lietojamu pretherpes līdzekli, un tā jāturpina vismaz 1 mēnesi pēc katra ārstēšanas kursa. Klīniskos pētījumos pacientiem divas reizes dienā tika lietoti 200 mg aciklovira vai līdzvērtīgas zāles.

LEMTRADA nav ievadīta MS ārstēšanai vienlaikus ar antineoplastisku vai imūnsupresīvu terapiju vai pēc tās. Tāpat kā citu imūnmodulējošu terapiju gadījumā, apsverot LEMTRADA lietošanu, ir jāņem vērā potenciālā kombinētā iedarbība uz pacienta imūnsistēmu. LEMTRADA vienlaicīga lietošana ar kādu no šīm terapijām var paaugstināt imūnsupresijas risku.

Nav pieejami dati par LEMTRADA saistību ar B hepatīta vīrusa (HBV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) reaktivāciju, jo pacienti ar aktīvas vai hroniskas infekcijas pazīmēm tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem. Pirms LEMTRADA lietošanas sākšanas jāapsver pacientu skrīnings, kuriem pastāv augsts HBV un/vai HCV infekcijas risks, un jārikojas piesardzīgi, parakstot LEMTRADA pacientiem, kas identificēti kā HBV un/vai HCV nēsātāji, jo šiem pacientiem var būt neatgriezenisku aknu bojājumu risks saistībā ar iespējamu vīrusa reaktivāciju kā sekām iepriekš esošajam stāvoklim.

Ļaundabīgi audzēji

Tāpat kā citu imūnmodulāru terapiju gadījumā, uzsākot LEMTRADA terapiju pacientiem ar iepriekš bijušiem un/vai esošiem ļaundabīgiem audzējiem, ir jāievēro piesardzība. Pašlaik nav zināms, vai LEMTRADA paaugstina vairogdziedzera ļaundabīgo audzēju attīstības risku, jo vairogdziedzera autoimunitāte pati var būt ļaundabīgu vairogdziedzera audzēju riska faktors.

Kontracepcija

Pelēm grūsnības laikā un pēc dzemdībām tika novērota LEMTRADA placentas šķērsošana un iespējama farmakoloģiskā aktivitāte. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas kursa ar LEMTRADA jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vakcīnas

Vismaz 6 nedēļas pirms ārstēšanas ar LEMTRADA uzsākšanas, ieteicams, ka pacienti ir izpildījuši visas vakcinācijas vietējās prasības. Spēja veidot imūno atbildes reakciju uz kādu no vakcīnām pēc ārstēšanas ar LEMTRADA nav pētīta.

MS kontrolētos klīniskos pētījumos imunizācijas drošums ar dzīva vīrusa vakcīnām pēc ārstēšanas kursa ar LEMTRADA nav formāli pētīts, tāpēc vakcīnas nedrīkst ievadīt MS pacientiem, kuri nesen saņēmuši LEMTRADA ārstēšanas kursu.

Vējbaku vīrusa antivielu pārbaude/vakcinēšana

Kā jebkuru imūnmodulējošu zāļu gadījumā, pirms ārstēšanas kursa ar LEMTRADA sākšanas pacientiem, kuri nav pārslimojuši vējbakas vai nav vakcināti pret vējbaku vīrusu (VZV - *varicella zoster virus*), jāveic antivielu pārbaude pret VZV. Pirms ārstēšanas sākšanas ar LEMTRADA, jāapsver pacientu VZV vakcinēšana, kuriem antivielu pārbaudes rezultāts pret VZV bijis negatīvs. Lai VZV vakcīna pilnībā iedarbotos, ārstēšana ar LEMTRADA pēc vakcinācijas jāatliek par 6 nedēļām.

Ieteicamās laboratoriskās pārbaudes pacientu kontrolei

Laboratoriskie testi periodiski jāveic līdz 48 mēnešiem pēc pēdējā ārstēšanas kursa ar LEMTRADA, lai kontrolētu autoimūnas slimības agrīnās pazīmes:

- pilna asinsaina ar diferencēšanu (pirms ārstēšanas sākuma un pēc tam katru mēnesi);
- seruma kreatinīna līmeņa noteikšana (pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam katru mēnesi);
- urīnanalīze ar mikroskopiju (pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam katru mēnesi);
- vairogdziedzera darbības pārbaude, tāda kā vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis (pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem).

Ja pēc šī perioda ir kādas klīniskas atrades, kas var liecināt par nefropātijām vai vairogdziedzera darbības traucējumiem, nepieciešamas turpmākas pārbaudes.

Informācija par alemtuzumaba lietošanu pirms LEMTRADA reģistrācijas uzņēmuma nesponsorētos pētījumos

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības tika identificētas pirms LEMTRADA reģistrācijas alemtuzumaba lietošanas laikā, ārstējot B šūnu hronisku limfocitāri leikēmiju (*B-CLL - B-cell chronic lymphocytic leukaemia*), kā arī ārstējot citas slimības, parasti ar lielākām un biežāk lietotām devām (piemēram, 30 mg) nekā ieteicamā deva MS ārstēšanā. Tā kā par šīm reakcijām ir ziņots brīvprātīgi no nezināma lieluma populācijas, ne vienmēr iespējams ticami novērtēt to biežumu vai noteikt cēloņsaistību ar alemtuzumaba iedarbību.

Autoimūna slimība

Autoimūnie notikumi, par kuriem ziņots ar alemtuzumabu ārstētiem pacientiem, ietver neitropēniju, hemolītisko anēmiju (ieskaitot letālu gadījumu), iegūtu hemofiliju, anti-GBM slimību un vairogdziedzera slimību. Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu, ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām autoimūna rakstura parādībām, ieskaitot autoimūnu hemolītisko anēmiju, autoimūnu trombocitopēniju, aplastisku anēmiju, Gijēna-Barē sindromu un hronisku iekaisīgu demielinizējošu poliradikuloneiropātiju. Onkoloģijas pacientam, kas ārstēts ar alemtuzumabu, ir ziņots par pozitīvu Kumbasa testa rezultātu. Onkoloģijas pacientam, kas ārstēts ar alemtuzumabu, ir ziņots par letālu transfūzijas gadījumu, kas saistīts ar transplantāta atgrūšanas slimību.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu lielākās un biežākās devās nekā lieto MS gadījumā, novērotas nopietnas un dažkārt letālas AISR, ieskaitot bronhu spazmas, hipoksiju, sinkopi, plaušu infiltrātus, akūtu respiratorā distresa sindromu, elpošanas apstāšanos, miokarda infarktu, aritmijas, akūtu sirds nepietiekamību un sirdsdarbības apstāšanos. Ir ziņots arī par smagu anafilaksi un citām paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaktisko šoku un angioedēmu.

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu lielākās un biežākās devās nekā lieto MS gadījumā, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām vīrusu, baktēriju, protozoju un sēnīšu infekcijām, ieskaitot tādas, kas radušās latentu infekciju reaktivācijas rezultātā. Pacientiem ar *B-CLL*, kuri ārstēti ar alemtuzumabu vai bez tā, ziņots par progresīvu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). PML biežums *B-CLL* pacientiem, kuri ārstēti ar alemtuzumabu, nav lielāks par fona biežumu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Pacientiem bez MS ziņots par smagām asiņošanas reakcijām.

Sirdsdarbības traucējumi

Ar alemtuzumabu ārstētiem pacientiem bez MS, kuri iepriekš ārstēti ar potenciāli kardiotoxiskiem līdzekļiem, ziņots par sastrēguma sirds mazspēju, kardiomiopātiju un samazinātu izviedes frakciju.

Ar Epstein-Barr vīrusu saistīti limfoproliferatīvi traucējumi

Ar Epstein-Barr vīrusu saistīti limfoproliferatīvi traucējumi ir novēroti uzņēmuma nesponsorētos pētījumos.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar LEMTRADA, pacientiem ar MS lietojot ieteicamo devu, nav veikti. Kontrolētā klīniskā pētījumā MS pacientiem, kuri nesen ārstēti ar bēta interferonu vai glatiramēra acetātu, ārstēšana bija jāpārtrauc 28 dienas pirms terapijas uzsākšanas ar LEMTRADA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Aptuveni 30 dienu laikā pēc katra ārstēšanas kursa seruma koncentrācija bija maza vai nenosakāma. Tāpēc sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās kursa laikā ar LEMTRADA un līdz 4 mēnešiem pēc ārstēšanas kursa jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par LEMTRADA lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Grūtniecības laikā LEMTRADA drīkst lietot tikai tad, ja iespējams ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentas barjeru; alemtuzumabs arī var šķērsot placentas barjeru un tādējādi iespējami radīt risku auglim. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai alemtuzumabs var kaitēt auglim, ja to ievada grūtniecēm, un vai tas var ietekmēt reproduktīvo spēju.

Vairogdziedzera slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu *Vairogdziedzera darbības traucējumi*) īpašu risku rada grūtniecēm. Ja grūtniecības laikā netiek ārstēta hipotireoze, pastāv paaugstināts spontānā aborta un iedarbības uz augli risks, tāds kā garīga atpalcība un pundurība. Mātēm ar Greivsa slimību mātes vairogdziedzera stimulējošā hormona receptora antivielas var tikt pārnestas uz augošu augli un izraisīt pārejošu jaundzimušā Greivsa slimību.

Barošana ar krūti

Alemtuzumabs tika konstatēts laktējošu peļu pienā un pēcnācējos.

Nav zināms, vai alemtuzumabs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Tāpēc barošana ar krūti ir jāpārtrauc katra ārstēšanās kursa laikā ar LEMTRADA un 4 mēnešus pēc katra ārstēšanas kursa pēdējās infūzijas. Tomēr ar krūti barotam zīdainim ar mātes pienu nodotās imunitātes ieguvumi var pārsniegt iespējamās alemtuzumaba iedarbības riskus.

Fertilitāte

Nav atbilstošu klīniskās drošības datu par LEMTRADA ietekmi uz fertilitāti. Apakšpētījumā ar 13 vīriešu dzimtes pacientiem, kuri ārstēti ar LEMTRADA (ar 12 mg vai 24 mg devu), netika konstatēta aspermija, azoospermija, pastāvīgi samazināts spermatozoīdu skaits, motilitātes traucējumi vai spermatozoīdu morfoloģiskās patoloģijas palielināšanās.

Ir zināms, ka CD52 ir cilvēku un grauzēju reproduktīvajos audos. Dati par dzīvniekiem liecina par ietekmi uz humanizēto peļu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), tomēr, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, potenciālā ietekme uz cilvēka fertilitāti iedarbības laikā nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par LEMTRADA ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

Lielākai daļai pacientu AISR rodas ārstēšanas ar LEMTRADA laikā vai 24 stundu laikā pēc tās.. Dažas AISR (piemēram, reibonis) var īslaicīgi ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, un ir jāievēro piesardzība, kamēr tās neizzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums klīniskajos pētījumos

Kopumā 1486 pacienti, kas tika ārstēti ar LEMTRADA (12 mg vai 24 mg), veidoja drošuma populāciju MS klīnisko pētījumu ar 6,1 gada (maksimāli 12 gadu) mediāno kontroli apkopojošā analizē, kā rezultātā ieguva 8635 drošuma kontroles pacientgads.

Vissvarīgākās nevēlamās blakusparādības ir autoimunitāte (ITP, vairogdziedzera darbības traucējumi, nefropātijas, citopēnijas), AISR un infekcijas. Tās ir aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās LEMTRADA blakusparādības ($\geq 20\%$ pacientu) bija izsitumi, galvassāpes, pireksija un elpceļu infekcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmākā tabula ir pamatota ar apkopojošiem drošuma datiem par visiem ar LEMTRADA 12 mg ārstētiem pacientiem visā pieejamajā klīnisko pētījumu kontrolē. Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 0,5\%$ pacientu, ir uzskaitītas atbilstoši reglamentējošo pasākumu medicīniskās vārdnīcas (*MedDRA*) orgānu sistēmas klasifikācijai (*SOC*) un ieteiktajiem terminiem (*PT, preferred term*). Biežums definēts pēc šādas vienošanās: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas 1., 2., 3. un 4 pētījumā $\geq 0,5\%$ pacientu, kuri ārstēti ar 12 mg LEMTRADA, un pēcreģistrācijas perioda uzraudzībā

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, herpes vīrusa infekcija ¹ herpes zoster infekcijas ²	Apakšējo elpceļu infekcijas, gastroenterīts, mutes dobuma kandidoze, vulvovagināla kandidoze, gripa, auss infekcija, pneimonija, vagināla infekcija	Zoba infekcija, zoba abscess, onihomikoze, vīrusu izraisīts gastroenterīts, smaganu iekaisums, ādas sēnīšu infekcija, tonsilīts, akūts sinusīts, baktēriju izraisīta vaginoze, celulīts, pneimonīts	Listerioze/listēriju meningīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfocitopēnija, leukopēnija	Limfadenopātija, imūnā trombocitopēniskā purpura, trombocitopēnija, palielināts leukocītu skaits, anēmija, pazemināts hematokrīta līmenis, neitrofilija, palielināts eozinofīlo leukocītu skaits	Monocitoze	

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		Citokīnu izdalīšanās sindroms	Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bazedova slimība, hipertireoze, hipotireoze	Autoimūns vairogdziedzera iekaisums, struma, pozitīvas antitireoīdās antivielas		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs*, nemiers, depresija		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*	MS recidīvs, reibonis*, hipoestēzija, parestēzija, trīce, disgeizija*	Jušanas traucējumi, hiperestēzija	
Acu bojājumi		Konjunktivīts, endokrīna oftalmopātija, neskaidra redze	Diplopija	
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo	Ausu sāpes	
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija*	Bradikardija*, sirdsklauves		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Hipotensija*, hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības		Aizdusa*, klepus, deguna asiņošana, žagas, orofaringeālas sāpes	Spiediena sajūta rīklē, rīkles kairinājums, astma, produktīvs klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Sāpesvēderā, vemšana, caureja, dispepsija*, stomatīts	Aizcietējums, gastroezofageāla refluksa slimība, smaganu asiņošana, sausa mute, disfāģija, kuņģa-zarnu trakta traucējumi, hematohēzija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene*, izsitumi*, nieze*, ģeneralizēti izsitumi	Eritēma, ekhimoze, alopecija, hiperhidroze, akne	Čulgas, svīšana naktīs, ādas bojājums, sejas pietūkums, ekzēma, dermatīts	

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu sāpes, muskuļu vājums, artralģija, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātē, muskuļu spazmas, sāpes kaklā	Muskuloskeletālās sāpes, muskuloskeletāls stīvums, muskuloskeletālas sāpes krūtīs, diskomforts ekstremitātēs	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija, hematūrija	Nefrolitiāze, ketonūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Menorāģija, neregulārs menstruālais cikls	Cervikāla displāzija, amenoreja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija*, nespēks*, drebuļi*	Diskomforts krūšu apvidū*, sāpes*, perifēra tūska, astēnija, gripai līdzīga slimība, savārgums, sāpes infūzijas vietā		
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, palielināts limfocītu skaits, pozitīvs urīna leikocītu esterāzes rezultāts	Samazināts svars, palielināts svars, samazināts eritrocītu skaits, pozitīvs baktēriju testa rezultāts, samazināta CD4/CD8 attiecība, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts vidējais šūnu apjoms	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija, ar infūziju saistīta reakcija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Ādas papiloma	

¹ Herpes vīrusa infekcijas ietver šādus PT: mutes herpes, *herpes simplex*, dzimumorgānu herpes, herpes vīrusa infekciju, dzimumorgānu *herpes simplex*, ādas herpes (*herpes dermatitis*), acu *herpes simplex*, seroloģiski pozitīvu *herpes simplex*.

² Jostas rozes (*herpes zoster*) infekcijas ietver šādus PT: *herpes zoster*, pa ādu izkaisītu *herpes zoster*, acu herpes zoster, acu herpes, neiroloģiskas *herpes zoster* infekcijas, *herpes zoster* meningītu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

1. tabulā ar zvaigznīti (*) atzīmētie termini ietver nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots kā AISR. AISR ietver arī priekšskambaru mirdzēšanu un anafilaksi, kas saistītajos gadījumos radās zem 0,5% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Drošuma profils ilgtermiņa kontrolē

Nevēlamo notikumu veids, ieskaitot nopietnību un smagumu, ko novēroja LEMTRADA ārstēšanas grupās visā pieejamajā kontroles laikā, ieskaitot pacientus, kuri saņēma papildu ārstēšanas kursus, bija līdzīgs kā aktīvos kontrolētos pētījumos. AISR sastopamība 1. kursā bija lielāka nekā nākamajosursos.

Kontrolētu klīnisko pētījumu pacientiem, kurus turpināja novērot un kuri nesaņēma papildu LEMTRADA pēc sākotnējiem 2 ārstēšanas kursiem, rādītājs (gadījumi uz cilvēkgadu) lielākajā daļā blakusparādību bija salīdzināms vai samazināts 3.-6. gados, salīdzinot ar 1. un 2. gadu. Vairogdziedzera blakusparādību rādītājs visaugstākais bija trešajā gadā un pēc tam samazinājās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kontrolētos klīniskajos pētījumos divi MS pacienti nejauši saņēma līdz 60 mg LEMTRADA (t.i., sākotnējā ārstēšanas kursa kopējo devu) vienā infūzijā, un viņiem radās nopietnas reakcijas (galvassāpes, izsitumi un vai nu hipotensija, vai sinusa tahikardija). LEMTRADA devas, kas lielākas kā klīniskajos pētījumos pārbaudītās, var palielināt ar infūziju saistīto nevēlamo blakusparādību vai to imūnās ietekmes intensitāti un/vai ilgumu.

Alemtuzumaba pārdozēšanas antidots nav zināms. Ārstēšana sastāv no zāļu lietošanas pārtraukšanas un balstterapijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: selektīvi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA34.

Darbības mehānisms

Alemtuzumabs ir rekombinanta no DNS atvasināta humanizēta monoklonāla antivielas, vērsta pret 21-28 kD šūnu virsmas glikoproteīnu CD52. Alemtuzumabs ir IgG1 kapa antivielas ar cilvēka mainīgās daļas un nemainīgiem rajoniem un komplementāri- noteicošiem rajoniem no peļveidīgo (žurkas) monoklonālās antivielas. Antivielas aptuvenais molekulārais svars ir 150 kD.

Alemtuzumabs piesaistās pie CD52, šūnu virsmas antigēna, kas lielā koncentrācijā atrodas uz T (CD3⁺) un B (CD19⁺) limfocītiem, un mazākā koncentrācijā uz galējās šūnām, monocītiem un makrofāgiem. Nedaudz vai nemaz CD52 nav konstatēts uz neitrofīliem, plazmas šūnām vai kaulu smadzeņu cilmes šūnām. Alemtuzumabs darbojas caur antivielu atkarīgu šūnu izraisītu citolīzi un ar komplementu pastarpinātu sabrukšanu, kas seko pēc šūnu virsmas piesaistīšanās T un B limfocītiem.

Mehānisms, kādā izpaužas LEMTRADA terapeitiskā ietekme uz MS, nav pilnībā izskaidrots. Taču izmeklējumi liecina par imunomodulāru ietekmi, likvidējot un atjaunojot limfocītus, ieskaitot:

- dažu limfocītu apakškopu skaita, proporciju un parametru izmaiņas pēc ārstēšanas;

- regulējošo T šūnu apakškopu palielinājumu;
- atmiņas T un B limfocītu palielinājumu;
- pārejošu ietekmi uz iedzimtās imunitātes komponentiem (t.i, neitrofilēm, makrofāgiem, NK šūnām).

LEMTRADA izraisītā cirkulējošo B un T šūnu līmeņa pazemināšanās un turpmākā atjaunošanās var samazināt recidīva potenciālu, kas rezultātā aizkavē slimības progresēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc katra ārstēšanas kursa LEMTRADA likvidē cirkulējošos T un B limfocītus ar zemākajām novērotajām vērtībām, kas rodas 1 mēnesī pēc ārstēšanas kursa (agrākais pēc-ārstēšanas laika punkts 3. fāzes pētījumos). Laika gaitā limfocīti atjaunojas ar B šūnu atjaunošanos, kas parasti tiek pabeigta 6 mēnešu laikā. CD3+ un CD4+ limfocītu skaits attiecībā uz normas robežām palielinās daudz lēnāk, bet sākuma stāvoklī parasti neatgriežas līdz 12 mēnešiem pēc ārstēšanas. Aptuveni 40% pacientu kopējais limfocītu skaits zemāko normas robežu (ZNR) sasniedza 6 mēnešos pēc katra ārstēšanas kursa, un aptuveni 80% pacientu kopējais limfocītu skaits ZNR sasniedza 12 mēnešos pēc katra kursa.

LEMTRADA tikai pārejoši ietekmē neitrofilus, monocītus, eozinofilus, bazofilus un galētājšūnas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

LEMTRADA drošums un efektivitāte pacientiem ar RRMS tika novērtēta 3 randomizētos, vērtējamam slēptos, ar aktīvu vielu saturošu salīdzināmo zāļu klīniskos pētījumos un 1 nekontrolētā, vērtējamam slēptā pagarinājuma pētījumā.

1., 2., 3. un 4. pētījuma plāns/demogrāfiskie dati un rezultāti ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula. 1., 2., 3. un 4. pētījuma plāns un sākuma stāvokļa raksturojums			
	1. pētījums	2. pētījums	3. pētījums
Pētījuma nosaukums	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Pētījuma plāns	Kontrolēts, randomizēts, vērtējamam slēpts	Kontrolēts, randomizēts, vērtējamam un devu slēpts	Kontrolēts, randomizēts, vērtējamam slēpts
Slimības vēstures	Pacienti ar aktīvu MS, kas definēta kā vismaz 2 recidīvi iepriekšējo 2 gadu laikā.		Pacienti ar aktīvu MS, kas definēta kā vismaz 2 recidīvi iepriekšējo 2 gadu laikā un 1 vai vairākiem kontrastvielu krājošiem perēkļiem
Ilgums	2 gadi		3 gadi [‡]
Pētījuma populācija	Ārstēšanu nesaņēmuši pacienti	Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz iepriekšējo terapiju*	Ārstēšanu nesaņēmuši pacienti
Sākuma stāvokļa raksturojums			
Vidējais vecums (gadi)	33	35	32
Vidējais/mediānais slimības ilgums	2,0/1,6 gadi	4,5/3,8 gadi	1,5/1,3 gadi

2. tabula. 1., 2., 3. un 4. pētījuma plāns un sākuma stāvokļa raksturojums			
	1. pētījums	2. pētījums	3. pētījums
Pētījuma nosaukums	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Iepriekšējās MS terapijas vidējais ilgums (≥ 1 lietotās zāles)	Nav	36 mēneši	Nav
%, kas saņēma ≥ 2 iepriekšējās MS terapijas	Nav piemērojams	28%	Nav piemērojams
Vidējais PISS rādītājs sākuma stāvoklī	2,0	2,7	1,9
4. pētījums			
Pētījuma nosaukums	CAMMS03409		
Pētījuma plāns	Nekontrolēts, vērtējam slēpts pagarinājuma pētījums		
Pētījuma populācija	Pacienti, kas piedalījās CAMMS223, CAMMS323 vai CAMMS32400507 (skatīt augstāk sākuma stāvokļa raksturojumu)		
Pagarinājuma ilgums	4 gadi		

* Definēts kā pacienti, kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs ārstēšanas laikā ar bēta interferonu vai glatiramēra acetātu pēc tam, kad ir veikta terapija ar zālēm vismaz 6 mēnešus.

‡ Pētījuma primārais mērķa kritērijs tika novērtēts pēc 3 gadiem. Papildu kontrole sniedza datus, pēc mediāni 4,8 gadiem (maksimāli 6,7).

3. tabulā norādīti 1. un 2. pētījuma rezultāti.

3. tabula. 1. un 2. pētījuma galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji				
	1. pētījums		2. pētījums	
Pētījuma nosaukums	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klīniskie mērķa kritēriji	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Recidīvu biežums ¹				
Recidīvu biežums gadā (RBG) (95% TI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Rādītāju attiecība (95% TI) Riska samazinājums	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Invaliditāte ¹ (Apstiprināta invaliditātes pasliktināšanās [AIP] ² Pacienti ar 6 mēnešu AIP (95% TI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Pacientu, kuriem 2. gadā nav neviena recidīva (95% TI)	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)
PISS izmaiņas no sākuma stāvokļa 2. gadā ³ (95% TI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
MRI mērķa kritēriji (0-2 gadi)				

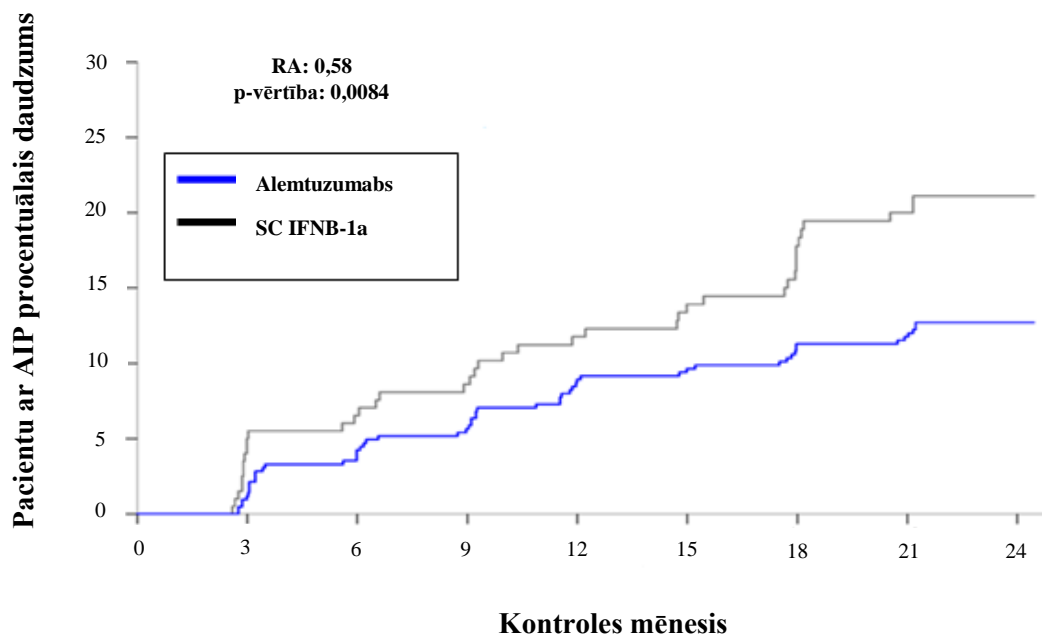
3. tabula. 1. un 2. pētījuma galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji				
	1. pētījums		2. pētījums	
Pētījuma nosaukums	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klīniskie mērķa kritēriji	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
MRI-T2 perēkļa apjoma mediānā % izmaiņa	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacienti ar jauniem vai palielinātiem T2 bojājumiem 2. gadā	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pacienti ar gadolīniju krājošiem perēkļiem 2. gadā	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Pacienti ar jauniem T1 hipointensiem bojājumiem 2. gadā	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Mediānā izmaiņa smadzeņu parenhīmas daļā (%)	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

1 Ko-primārie mērķa kritēriji: RBG un AIP. Pētījums tika atzīts par veiksmīgu, ja tika sasniegts vismaz viens no diviem ko-primārajiem mērķa kritērijiem.

2 AIP tika definēta kā palielinājums vismaz par vienu punktu $\geq 1,0$ paplašinātajā invaliditātes statusa skalā (PISS, *EDSS - expanded disability status scale*) no sākuma stāvokļa PISS rādītāja (1,5 punktu palielinājums pacientiem ar sākuma stāvokļa 0 PISS), kas saglabājās 6 mēnešus.

3 Novērtēts, izmantojot jauktu modeli atkārtotiem mērījumiem.

1. attēls. Laiks līdz 6 mēnešu apstiprinātai invaliditātes pasliktināšanai 2. pētījumā



Recidīva smagums

Salīdzinot ar recidīvu biežuma ietekmi, 1. pētījuma (CAMMS323) atbalsta analizēs tika konstatēts, ka salīdzinājumā ar IFNB-1a, lietojot LEMTRADA 12 mg/dienā, bija ievērojami mazāk ar LEMTRADA ārstētu pacientu ar smagiem recidīviem (61% samazinājums, $p=0,0056$) un ievērojami mazāk recidīvu, kam vajadzēja ārstēšanu ar steroidiem (58% samazinājums, $p<0,0001$).

2. pētījuma (CAMMS32400507) atbalsta analizēs tika konstatēts, ka salīdzinājumā ar IFNB-1a, lietojot LEMTRADA 12 mg/dienā, bija ievērojami mazāk ar LEMTRADA ārstētu pacientu ar

smagiem recidīviem (48% samazinājums, $p=0,0121$) un ievērojami mazāk recidīvu, kam vajadzēja ārstēšanu ar steroidiem (56% samazinājums, $p<0,0001$) vai hospitalizāciju (55% samazinājums, $p=0,0045$).

Apstiprināta invaliditātes uzlabošanās (AIU)

Laiks līdz AIU sākumam tika definēts kā vismaz viena punkta samazinājums paplašinātā invaliditātes statusa skalā (PISS) no sākuma stāvokļa rādītāja ≥ 2 , kas saglabājās vismaz 6 mēnešus. AIU ir ilgstoša invaliditātes uzlabojuma rādītājs. 29% pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA, 2. pētījumā sasniedza AIU, kamēr tikai 13% ar zemādā ievadīta IFNB-1a ārstēto pacientu sasniedza šo mērķa kritēriju. Atšķirība bija statistiski nozīmīga ($p=0,0002$).

3. pētījumā (2. fāzes pētījums CAMMS223) novērtēja LEMTRADA drošumu un efektivitāti pacientiem ar RRMS 3 gadu laikā. Pacientiem bija PISS 0-3,0, vismaz 2 klīniskās MS epizodes 2 iepriekšējos gados un ≥ 1 gadolīnija pastiprinātiem bojājumiem pētījuma sākumā. Pacienti nebija saņēmuši iepriekšēju MS terapiju. Pacienti tika ārstēti ar LEMTRADA 12 mg/dienā (N=108) vai 24 mg/dienā (N=108), kas ievadīta vienu reizi dienā 5 dienas 0. mēnesī un 3 dienas 12. mēnesī, vai ar zemādā ievadītu IFNB-1a 44 μg (N=107), kas ievadīts 3 reizes nedēļā 3 gadus. Četrdesmit seši pacienti saņēma ārstēšanas ar LEMTRADA trešo kursu devā 12 mg/dienā vai 24 mg/dienā 3 dienas 24. mēnesī.

3 gadus LEMTRADA samazināja 6 mēnešu AIP risku par 76% (riska attiecība 0,24 [95% TI: 0,110; 0,545], $p<0,0006$) un samazināja RBG par 67% (rādītāju attiecība 0,33 [95% TI: 0,196; 0,552], $p<0,0001$) salīdzinājumā ar zemādā ievadītu IFNB-1a. LEMTRADA deva 12 mg/dienā ievērojami samazināja PISS rādītājus (uzlaboti salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) 2 gadu kontroles laikā salīdzinājumā ar IFNB-1a ($p<0,0001$).

Ilgtermiņa efektivitātes dati

4. pētījums bija 3. fāzes, daudzcentru, atklāts, vērtētajam slēpts, efektivitātes un drošuma pagarināts pētījums pacientiem ar RRMS, kuri piedalījās 1., 2. vai 3. pētījumā (pirms 3. un 2. fāzes pētījumiem), lai izvērtētu Lemtrada ilgtermiņa efektivitāti un drošumu. Pētījums uzrāda efektivitāti un drošumu mediāni 6 gados kopš 1. un 2. pētījuma sākuma. Pagarinājuma pētījumā (4. pētījums) pacienti varēja pēc vajadzības saņemt papildu LEMTRADA ārstēšanas kursu(-s) atbilstoši dokumentētai slimības aktivitātes atjaunošanai, kas definēta kā ≥ 1 MS recidīvs un/vai ≥ 2 jauni vai palielinājušies galvas vai muguras smadzeņu perēkļi, kas konstēti magnētiskās rezonanses attēlveidošanā (MRI). Papildu LEMTRADA kursā(-os) tika ievadīta deva 12 mg/dienā 3 dienas pēc kārtas (kopējā deva 36 mg) vismaz 12 mēnešus pēc iepriekšējā ārstēšanas kursa.

91,8% pacientu, kas 1. un 2. pētījumā ārstēti ar 12 mg LEMTRADA, tika iekļauti 4. pētījumā. 82,7% no šiem pacientiem pabeidza pētījumu. Apmēram puse (51,2%) pacientu, kas tika iekļauti 4. pētījumā un 1. vai 2. pētījumā sākotnēji tika ārstēti ar LEMTRADA 12 mg/dienā, saņēma tikai sākotnējos 2 LEMTRADA kursus un visus 6 kontroles gadus nekādu citu slimību modificējošu ārstēšanu.

46,6% pacientu, kuri 1. vai 2. pētījumā sākotnēji tika ārstēti ar LEMTRADA 12 mg/dienā, saņēma papildu kursus atbilstoši dokumentētiem MS slimības aktivitātes (recidīvs un/vai MRI) pierādījumiem un ārstējošā ārsta lēmumam ārstēt atkārtoti. Pētījuma sākumā nebija raksturojošu datu, lai noteiktu pacientus, kam vēlāk būtu jāsaņem viens vai vairāki papildu kursi.

6 gadu laikā no sākotnējās ārstēšanas ar LEMTRADA pacienti, kuru kontrole turpinājās, uzrādīja 1. un 2. pētījumam atbilstošus MS recidīva, smadzeņu perēkļu veidošanās MRI un smadzeņu apjoma zuduma rādītājus, kā arī galvenokārt stabilus vai uzlabotus invaliditātes rādītājus. Ieskaitot 4. pētījuma kontroli, pacientiem, kuri sākotnēji 1. un 2. pētījumā tika ārstēti ar LEMTRADA, RBG bija attiecīgi 0,17 un 0,23, AIP bija 22,3% un 29,7%, bet 32,7% un 42,5% sasniedza AIU. Katrā 4. pētījuma gadā pacienti no abiem pētījumiem turpināja uzrādīt zemu jaunu T2 (27,4% līdz 33,2%) vai gadolīniju krājošu bojājumu (9,4% līdz 13,5%) risku, un mediānās gada procentuālās izmaiņas smadzeņu parenhīmas frakcijā bija robežās no 0,19% līdz 0,09%.

Starp pacientiem, kuri saņēma vienu vai divus papildu LEMTRADA ārstēšanas kursus, salīdzinājumā ar iepriekšējā gada rezultātiem novēroja recidīvu rādītāja, MRI aktivitātes un vidējā invaliditātes rādītāja uzlabojumu pēc pirmās vai otrās atkārtotās ārstēšanas ar LEMTRADA (3. un 4. kurss). Šiem pacientiem RBG samazinājās no 0,79 gadā pirms 3. kursa līdz 0,18 pēc gada, un vidējais PISS rādītājs no 2,89 līdz 2,69. Pacientu procentuālā attiecība ar jauniem vai palielinātiem T2 perēkļiem samazinājās no 50,8% gadā pirms 3. kursa līdz 35,9% gadu pēc tam, un jauni gadolīniju krājošie perēkļi no 32,2% līdz 11,9%. Līdzīgu RBG, vidējā PISS rādītāja un T2 un gadolīniju krājošo perēkļu uzlabojumu salīdzinājumā ar iepriekšējo gadu novēroja pēc 4. kursa. Šis uzlabojums turpmāk saglabājās, taču attiecībā uz ilgtermiņa efektivitāti nevar izdarīt stingrus secinājumus (piemēram, 3 un 4 gadus pēc papildu ārstēšanas kursiem), jo daudzi pacienti pabeidza pētījumu pirms šī laika sasniegšanas.

5 vai vairāku ārstēšanas kursu ieguvumi un riski nav noteikti.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Datos norādīts pacientu procentuālais daudzums, kuru testu rezultāti tika uzskatīti par pozitīviem attiecībā uz antivielām pret alemtuzumabu, izmantojot enzīmsaistīto imunosorbenta analīzi (ELISA), un apstiprināti ar konkurējošu piesaistes analīzi. Pozitīvie paraugi tika izvērtēti sīkāk, lai noteiktu *in vitro* kavējumu, izmantojot plūsmas citometrijas analīzi. Pacientiem MS kontrolētos klīniskos pētījumos tika ņemti seruma paraugi 1., 3. un 12. mēnesī pēc katra ārstēšanas kursa, lai noteiktu antivielas pret alemtuzumabu. Aptuveni 85% pacientu, kuri tika ārstēti ar LEMTRADA, pētījuma laikā uzrādīja pozitīvu rezultātu uz antivielām pret alemtuzumabu; $\geq 90\%$ no šiem pacientiem uzrādīja arī pozitīvu rezultātu uz antivielām, kas kavēja LEMTRADA saistīšanos *in vitro*. Pacientiem, kuriem attīstījās antivielas pret alemtuzumabu, tas notika 15 mēnešu laikā pēc sākotnējās pakļaušanas iedarbībai. 2 ārstēšanas kursu laikā nebija saistības starp antivielu pret alemtuzumabu vai inhibējošo antivielu pret alemtuzumabu klātbūtni un efektivitātes samazinājumu, izmaiņām farmakodinamikā vai nevēlamu blakusparādību rašanos, ieskaitot ar infūziju saistītas reakcijas. Dažiem pacientiem, novērotais augstais antivielu titrs pret alemtuzumabu bija saistīts ar nepilnīgu limfocītu izsīkumu pēc trešā vai ceturtā ārstēšanas kursa, bet nebija skaidra antivielu pret alemtuzumabu ietekme uz LEMTRADA klīnisko efektivitāti un drošuma profilu.

Antivielu sastopamības vērtība ir ļoti atkarīga no analīzes jutīguma un specifiskuma. Turklāt novēroto antivielu (ieskaitot inhibējošās antivielas) pozitivitāti analīzēs var ietekmēt vairāki faktori, ieskaitot analīzes metodoloģiju, paraugu apstrādi, paraugu savākšanas laiku, vienlaicīgi lietotas zāles un pamatslimību. Šo iemeslu dēļ antivielu pret LEMTRADA sastopamības salīdzinājums ar antivielu sastopamību pret citām zālēm var būt maldinošs.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar alemtuzumabu multiplās sklerozes ārstēšanai bērniem vecumā no dzimšanas līdz 10 gadiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus LEMTRADA vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar RRMS (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

LEMTRADA farmakokinētika tika novērtēta kopumā 216 pacientiem ar RRMS, kuri saņēma intravenozas infūzijas 12 mg/dienā vai 24 mg/dienā 5 dienas pēc kārtas, kam sekoja 3 dienas pēc kārtas 12 mēnešus pēc sākotnējā ārstēšanas kursa. Seruma koncentrācija palielinājās ar katru sekojošo devu ārstēšanas kursa laikā ar lielāko novēroto koncentrāciju pēc pēdējās ārstēšanas kursa infūzijas. Pēc 12 mg/dienā ievadīšanas vidējais C_{maks} 3014 ng/ml bija sākotnējā ārstēšanas kursa 5. dienā un 2276 ng/ml otrā ārstēšanas kursa 3. dienā. Alfa pusperiods bija aptuveni 4–5 dienas un bija

salīdzināms starp kursiem, pēc kuriem radās maza vai nenosakāma seruma koncentrācija aptuveni 30 dienu laikā pēc katra ārstēšanas kursa.

Alemtuzumabs ir proteīns, kura paredzamais metaboliskais ceļš ir sadalīšanās līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm plaši izplatītu proteolītisku fermentu ietekmē. Klasiski biotransformācijas pētījumi nav veikti.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, nevar izdarīt secinājumus par rases un dzimuma ietekmi uz LEMTRADA farmakokinētiku. LEMTRADA farmakokinētika nav pētīta 55 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kanceroģenēze un mutaģenēze

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu alemtuzumaba kanceroģenēzes un mutaģenēzes potenciālu.

Fertilitāte un reproduktivitāte

Ārstēšanai ar intravenozi ievadītu alemtuzumabu devās līdz 10 mg/kg/dienā, kas ievadītas 5 dienas pēc kārtas (AUC 7,1 reizes lielāks nekā pie iedarbības uz cilvēku, lietojot ieteicamo dienas devu), nebija nekādas ietekmes uz fertilitāti un reproduktivitāti vīriešu dzimtes huCD52 ģenētiski modificētām pelēm. Normālo spermatozooīdu skaits bija ievērojami samazināts (<10%) salīdzinājumā ar kontroli un patoloģiskās spermas (atvienotām galviņām vai bez galviņām) daudzums procentuāli ievērojami palielināts (līdz 3%). Taču šīs izmaiņas neietekmēja fertilitāti un tāpēc tika uzskatītas par nekaitīgām.

Sieviešu dzimtes pelēm, kurām tika intravenozi lietota alemtuzumaba deva līdz 10 mg/kg/dienā (AUC 4,7 reizes lielāks nekā pie iedarbības uz cilvēku, lietojot ieteicamo dienas devu) 5 dienas pēc kārtas pirms pārošanās ar savvaļas vīriešu dzimtes pelēm, vidējais dzelteno ķermenīšu skaits un implantēšanas vietas uz vienu peli bija ievērojami samazinātas salīdzinājumā ar nesējvielu ārstētiem dzīvniekiem. Grūsnām pelēm, kurām tika lietota deva 10 mg/kg/dienā, tika novērots samazināts grūsnības svara pieaugums salīdzinājumā ar kontroli ar nesējvielu.

Grūsnu peļu, kas pakļautas alemtuzumaba intravenozu devu līdz 10 mg/kg/dienā (AUC 2,4 reizes lielāks nekā pie iedarbības uz cilvēku, lietojot ieteicamo devu 12 mg/dienā) iedarbībai 5 dienas pēc kārtas grūsnības laikā, reproduktīvās toksicitātes pētījumā konstatēja nozīmīgu mātīšu skaita palielinājumu ar mirušām vai resorbētām visām apauglotām šūnām līdztekus mātīšu skaita samazinājumam ar dzīvotspējīgiem augļiem. Lietojot devas līdz 10 mg/kg/dienā, netika novērotas nekādas ārējas, mīksto audu vai skeleta kroplības vai izmaiņas.

Grūsnības laikā un pēc dzemdībām pelēm tika novērota alemtuzumaba placentas šķērsošana un iespējama farmakoloģiskā aktivitāte. Pētījumos ar pelēm, grūsnības laikā lietojot devu 3 mg/kg/dienā 5 dienas pēc kārtas (AUC 0,6 reizes lielāks nekā pie iedarbības uz cilvēku, lietojot ieteicamo devu 12 mg/dienā), mazuļiem novēroja limfocītu skaita izmaiņas. Laktācijas laikā alemtuzumaba iedarbībai pakļauto mazuļu kognitīvā, fiziskā un seksuālā attīstība netika ietekmēta, lietojot alemtuzumaba devas līdz 10 mg/kg/dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (E339)

Dinātrija edetāta dihidrāts

Kālija hlorīds (E508)

Kālija dihidrogēnfosfāts (E340)

Polisorbāts 80 (E433)

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Koncentrāts

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

Konstatēta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā 8 stundas 2°C - 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ieteicams lietot nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 8 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Koncentrāts.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

LEMTRADA tiek piegādāta caurspīdīgā 2 ml stikla flakonā ar butilkaučuka aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar plastmasas noraujamu vāciņu.

Iepakojuma lielums: kartona kastīte ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas jāpārbauda, vai flakona saturā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietot, ja šķīdumā ir vielas daļiņas vai koncentrātam mainījusies krāsa. Nekratīt flakonus pirms lietošanas.

Intravenozai ievadīšanai ievelciet 1,2 ml LEMTRADA no flakona šļircē, izmantojot aseptisku metodi. Injicējiet 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijām vai glikozes (5%) šķīdumā infūzijām. Šīs zāles nedrīkst atšķaidīt ar citiem šķīdinātājiem. Maiss ir uzmanīgi jāapgriež, lai sajauktu šķīdumu.

LEMTRADA nesatur pretmikrobu konservantus, tāpēc ir jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti. Ieteicams atšķaidīto šķīdumu ievadīt nekavējoties. Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South

Oxford
OX4 2SU
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/869/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 12. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Lielbritānija

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma,
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms zāļu laišanas apgrozībā katrā konkrētā dalībvalstī ar nacionālo kompetento iestādi jāaskaņo veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem paredzēta izglītojoša programma.

RAĪ jānodrošina, lai pēc apspriešanas un saskaņošanas ar nacionālām kompetentām iestādēm katrā dalībvalstī, kurā tirgo LEMTRADA, uzsākot tirdzniecību un pēc tam visiem ārstiem, kas varētu izrakstīt LEMTRADA, tiek nodrošināts aktuālais ārstu izglītojošais komplekts, kura elementi ir šādi:

- zāļu apraksts;
- VAS rokasgrāmata;
- kontrolsaraksts ārstam, kurš izraksta recepti,;
- pacienta rokasgrāmata;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

VAS rokasgrāmatā ir aplūkoti tālāk norādītie galvenie aspekti.

1. ar LEMTRADA lietošanu saistīto risku apraksts, t.i.:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP),
 - nefropātija, ieskaitot antiglomerulu bazālās membrānas slimību (anti-GBM slimība),
 - vairogdziedzera darbības traucējumi;
2. ieteikumi, kā samazināt šos riskus, nodrošinot pienācīgas pacientu konsultācijas, kontroli un pārvaldību;
3. sadaļa “Bieži uzdotie jautājumi”.

Kontrolsarakstā ārstam, kurš izraksta recepti ir aplūkoti šādi galvenie aspekti:

1. pacienta sākotnējā skrīninga vajadzībām veicamo testu saraksts;
2. vakcinācijas kurss, kas jāpabeidz 6 nedēļas pirms ārstēšanas;
3. premedikācija, vispārējais veselības stāvoklis, kā arī grūtniecības un kontracepcijas pārbaudes tieši pirms ārstēšanas;
4. kontroles pasākumi ārstēšanas laikā un 4 gadus pēc pēdējā ārstēšanas kursa;
5. īpaša atsauce uz to, ka pacients ir informēts un izprot nopietnu autoimūno traucējumu, infekciju un ļaundabīgo audzēju rašanās riskus, kā arī minēto risku samazināšanas pasākumus.

Pacienta rokasgrāmatā ir aplūkoti šādi galvenie aspekti:

1. ar LEMTRADA lietošanu saistīto risku apraksts, t.i.:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP),
 - nefropātijas, ieskaitot antiglomerulu bazālās membrānas slimību (anti-GBM slimība),
 - vairogdziedzera darbības traucējumi,
 - nopietnas infekcijas;
2. autoimūno risku pazīmju un simptomu apraksts;

3. ieteicamās rīcības apraksts gadījumos, kad parādās attiecīgo risku pazīmes un simptomi (piemēram, Kā sazināties ar ārstu).
4. kontroles grafika plānošanas ieteikumi.

Pacienta brīdinājumu kartītē ir norādīta šāda pamatinformācija:

1. brīdinājuma paziņojums VAS, kuri jebkurā situācijā sniedz ārstniecības pakalpojumus pacientam, ieskaitot ārkārtas situācijās, par to, ka pacients ir ārstēts ar LEMTRADA;
2. ka ārstēšana ar LEMTRADA var paaugstināt šādus riskus:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP),
 - nefropātijas, ieskaitot antiglomerulu bazālās membrānas slimību (anti-GBM slimība),
 - vairogdziedzera darbības traucējumi,
 - nopietnas infekcijas;
3. ārsta, **kurš izrakstījis LEMTRADA recepti**, kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE/IEPAKOJUMĀ 1 FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LEMTRADA 12 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
alemtuzumabum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs 1,2 ml flakons satur 12 mg alemtuzumaba (10 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

E339, dinātrijs edetāta dihidrāts, E508, E340, E433, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
12 mg/1,2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Ievadīt 8 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāt ledusskapī.
Nesasadēt un nekratīt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/869/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARĶĒJUMS/FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

LEMTRADA 12 mg sterils koncentrāts
alemtuzumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

LEMTRADA 12 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Alemtuzumabs (*alemtuzumabum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir LEMTRADA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LEMTRADA ievadīšanas
3. Kā tiks ievadīta LEMTRADA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LEMTRADA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LEMTRADA un kādam nolūkam to lieto

LEMTRADA satur aktīvo vielu alemtuzumabu, ko pieaugušajiem lieto tādas multiplās sklerozes (MS) formas ārstēšanai, ko sauc par recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS). LEMTRADA neārstē multiplo sklerozi, bet var samazināt multiplās sklerozes recidīvu skaitu. Tā var arī būt noderīga multiplās sklerozes pazīmju un simptomu palēnināšanā vai novēršanā. Klīniskos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar LEMTRADA, bija mazāk recidīvu un mazāka invaliditātes pasliktināšanās iespējamība salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēti, vairākas reizes nedēļā injicējot bēta interferonu.

Kas ir multiplā skleroze?

MS ir autoimūna slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (smadzenes un muguras smadzenes).. MS gadījumā imūnā sistēma kļūdaini uzbrūk aizsargapvalkam (mielīnam) ap nervu šķiedrām, izraisot iekaisumu. Ja iekaisums izraisa simptomus, to bieži sauc par “uzbrukumu” vai “recidīvu”. RRMS pacientiem ir recidīvi, kam seko atveseļošanās periodi.

Jums radušos simptomus nosaka tā centrālās nervu sistēmas daļa, kas tiek skarta. Šī iekaisuma laikā radītie nervu bojājumi var būt atgriezeniski, bet, slimībai progresējot, bojājumi var akumulēties un kļūt pastāvīgi.

Kā LEMTRADA darbojas

LEMTRADA pielāgo Jūsu imūno sistēmu, ierobežojot tās uzbrukumus nervu sistēmai.

2. Kas Jums jāzina pirms LEMTRADA ievadīšanas

NELIETOJIET LEMTRADA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alemtuzumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija;
- ja Jums ir smaga infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LEMTRADA ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Pēc ārstēšanas kursa ar LEMTRADA Jums var būt paaugstināts citu autoimūno stāvokļu attīstības vai nopietnu infekciju rašanās risks. Ir svarīgi izprast šos riskus un zināt, kā tos uzraudzīt. Jums tiks iedota pacienta brīdinājuma kartīte un pacienta rokasgrāmata ar sīkāku informāciju. Ārstēšanas laikā un 4 gadus pēc pēdējās LEMTRADA infūzijas ir svarīgi saglabāt pacienta brīdinājuma kartīti, jo blakusparādības var rasties daudzus gadus pēc ārstēšanas. Kad Jums tiek veikta medicīniska ārstēšana, pat ja tā nav MS ārstēšana, uzrādiet pacienta brīdinājuma kartīti ārstam.

Pirms sākat ārstēšanos ar LEMTRADA, ārsts veiks asins analīzes. Šīs analīzes tiek veiktas, lai redzētu, vai drīkstat lietot LEMTRADA. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar LEMTRADA ārsts vēlēšies arī pārliecināties, vai Jums nav kādi noteikti medicīniskie stāvokļi vai traucējumi.

• Autoimūnie stāvokļi

Ārstēšana ar LEMTRADA var paaugstināt autoimūno stāvokļu risku. Tie ir stāvokļi, kad imūnā sistēma kļūdaini uzbrūk organismam. Zemāk sniegta informācija par dažiem īpašiem stāvokļiem, kas novēroti MS pacientiem, kuri ārstēti ar LEMTRADA.

Autoimūnie stāvokļi var rasties daudzus gadus pēc ārstēšanas ar LEMTRADA. Tāpēc 4 gadus pēc pēdējās infūzijas regulāri jāveic asins un urīna analīzes. Analīzes jāveic pat tad, ja jūtaties labi un MS simptomi tiek kontrolēti. Turklāt ir noteiktas pazīmes un simptomi, kas Jums jānosaka pašam. Sīkāka informācija par pazīmēm un simptomiem, analīzēm un veicamajiem pasākumiem sniegta 4. punktā — *Autoimūnie stāvokļi*.

Noderīgāka informācija par šiem autoimūnajiem stāvokļiem (un to pārbaudi) atrodama **LEMTRADA pacienta rokasgrāmata**.

○ Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)

Bieži pacientiem attīstījušies maza trombocītu skaita izraisīti **asiņošanas traucējumi**, ko sauc par imūno trombocitopēnisko purpuru (ITP). Tā ir jānosaka un jāārstē agri, citādi iedarbība var būt **nopietna vai pat letāla**. ITP pazīmes un simptomi aprakstīti 4. punktā.

○ Nieru slimība (tāda kā anti-GBM slimība)

Reti pacientiem ir bijušas ar autoimunitāti saistītas problēmas ar **nierēm**, tādas kā antiglomerulu bazālās membrānas slimība (anti-GBM slimība). Nieru slimības pazīmes un simptomi aprakstīti 4. punktā. Ja slimība netiek ārstēta, tā var izraisīt nieru mazspēju, kam nepieciešama dialīze vai transplantācija, un var izraisīt nāvi.

○ Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ļoti bieži pacientiem ir bijuši **vairogdziedzera** autoimūni traucējumi, ietekmējot tā spēju veidot un kontrolēt hormonus, kam ir svarīga nozīme vielmaiņā.

LEMTRADA var izraisīt dažādus vairogdziedzera darbības traucējumu veidus, ieskaitot:

- **pārmērīgi aktīvu vairogdziedzera** (hipertireoze), kad vairogdziedzerais producē pārāk daudz hormonu;
- **nepietiekami aktīvu vairogdziedzera** (hipotireoze), kad vairogdziedzerais neproducē pietiekami daudz hormonu.

Vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmes un simptomi aprakstīti 4. punktā.

Ja attīstās vairogdziedzera darbības traucējumi, lielākā daļā gadījumu Jums būs jāārstējas visu atlikušo dzīvi ar zālēm, kas kontrolē vairogdziedzera darbības traucējumus, un dažos gadījumos vairogdziedzerais ir jāizņem.

Ir ļoti svarīgi, lai vairogdziedzera darbības traucējumi tiktu pienācīgi ārstēti, īpaši ja Jums iestājas grūtniecība pēc LEMTRADA lietošanas. Neārstēti vairogdziedzera darbības

traucējumi var nodarīt kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam vai kaitēt bērnam pēc piedzimšanas.

- **Citi autoimūnie stāvokļi**

Retāk pacientiem ir autoimūnie stāvokļi, kas saistīti ar **eritrocītiem vai limfocītiem**. Tos var diagnosticēt ar asins analīzēm, kas tiks regulāri veiktas pēc ārstēšanas ar LEMTRADA. Ja Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem, ārsts Jūs par to informēs un veiks piemērotus ārstēšanas pasākumus.

- **Infūzijas reakcijas**

Lielākai daļai pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA, ir blakusparādības infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas. Lai mazinātu infūzijas reakcijas, ārsts Jums dos citas zāles (skatiet 4. punktu — *Infūzijas reakcijas*).

- **Infekcijas**

Pacientiem, kuri ārstēti ar LEMTRADA, ir paaugstināts risks iegūt **nopietnu infekciju** (skatiet 4. punktu — *Infekcijas*). Kopumā infekcijas var ārstēt ar standarta zālēm.

Lai mazinātu inficēšanās iespēju, ārsts pārbaudīs, vai citas lietotās zāles var ietekmēt Jūsu imūno sistēmu. Tāpēc ir **svarīgi izstāstīt ārstam par visām zālēm, ko lietojat**.

Tāpat, pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir nopietna infekcija pirms Jūs uzsākat ārstēšanu ar LEMTRADA, jo **ārstam jāapsver ārstēšanas atlikšana, līdz infekcija būs izārstēta**.

Ar LEMTRADA ārstēti pacienti ir pakļauti augstākam herpes infekcijas riskam (piemēram, **mutēs herpes**). Ja pacientam kādreiz jau ir bijusi herpes infekcija, viņam ir paaugstināts risks vēl vienas attīstībai. Pastāv arī iespējamība pirmoreiz inficēties ar herpes vīrusu. Ieteicams ārstam izrakstīt zāles, kas samazina iespēju inficēties ar herpes vīrusu; šīs zāles jālieto tajās dienās, kad tiek ārstēti ar LEMTRADA, un vienu mēnesi pēc ārstēšanas.

Turklāt ir iespējamās infekcijas, kas var izraisīt **dzemdes kakla patoloģiju**. Tāpēc ieteicams visām sievietēm katru gadu veikt skrīningu, tādu kā dzemdes kakla uztriepi. Ārsts paskaidros, kādas pārbaudes Jums būs nepieciešamas.

Pacienti, kurus ārstē ar LEMTRADA, pakļauti arī augstākam riskam saslimt ar **listeriju infekciju** (bakteriāla infekcija, ko izraisa piesārņotas pārtikas ieēšana). Listeriju infekcija var izraisīt nopietnu slimību, ietverot meningītu, bet to var ārstēt ar atbilstošām zālēm. Lai šo risku mazinātu, Jums divas nedēļas pirms ārstēšanas ar LEMTRADA, ārstēšanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanas ar LEMTRADA jāizvairās no jēlas vai nepietiekami pagatavotas gaļas, mīksto sieru un nepasterizētu piena produktu lietošanas uzturā.

Ar LEMTRADA ārstētiem pacientiem ziņots par pneimonītu (plaušu audu iekaisumu). Lielākā daļa gadījumu radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas ar LEMTRADA. Jums jāziņo savam ārstam par tādiem simptomiem kā elpas trūkums, klepus, sēkšana, sāpes krūtīs vai saspringums un asiņu atkrēpošana, jo tos var izraisīt pneimonīts.

Ja dzīvojat apvidū, kur **tuberkulozes** infekcija ir bieži sastopama, Jums var būt paaugstināts risks inficēties ar tuberkulozi. Jūsu ārsts nokārtos tuberkulozes skrīninga veikšanu

Ja esat **B vai C hepatīta infekcijas** nēsātājs (šīs infekcijas skar aknas), pirms ārstēšanas ar LEMTRADA nepieciešama īpaša piesardzība, jo nav zināms, vai ārstēšana var izraisīt hepatīta infekcijas uzliesmojumu, kas pēc tam var bojāt aknas.

- **Iepriekš diagnosticēts vēzis**

Ja Jums iepriekš ir bijis diagnosticēts vēzis, lūdzu, informējiet par to savu ārstu.

- **Vakcīnas**

Nav zināms, vai LEMTRADA ietekmē atbildes reakciju uz vakcīnu. Ja neesat pabeidzis standarta obligāto vakcīnu kursu, Jūsu ārsts apsvērs, vai Jums tas ir jāpabeidz pirms ārstēšanas ar LEMTRADA. Ārsts īpaši apsvērs vakcinēšanos pret vējbakām, ja Jums tādas nekad nav bijušas. Visas vakcīnas jāievada vismaz 6 nedēļas pirms LEMTRADA ārstēšanas kursa sākšanas.

Ja nesēn esat ārstējies ar LEMTRADA, Jūs NEDRĪKSTAT saņemat noteiktus vakcīnu veidus (**dzīva vīrusa vakcīnas**).

Bērni un pusaudži

LEMTRADA nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tā nav pētīta MS pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un LEMTRADA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (ieskaitot jebkādu vakcināciju un augu izcelsmes zāles).

Bez LEMTRADA pastāv arī citas zāles (ieskaitot zāles MS vai citu stāvokļu ārstēšanai), kas var ietekmēt imūno sistēmu un tādējādi arī Jūsu spēju cīnīties ar infekcijām. Ja saņemat šādas zāles, Jūsu ārsts var lūgt pārtraukt šo zāļu lietošanu pirms ārstēšanas ar LEMTRADA sākšanas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Sievietēm reproduktīvā vecumā katra ārstēšanas kursa laikā ar LEMTRADA un 4 mēnešus pēc katra ārstēšanas kursa ar LEMTRADA jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja Jums iestājas grūtniecība pēc ārstēšanas ar LEMTRADA un grūtniecības laikā rodas vairogdziedzera darbības traucējumi, nepieciešama īpaša piesardzība. Vairogdziedzera darbības traucējumi var būt kaitīgi bērnam (skatīt 2. punktu *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā – autoimūnie stāvokļi*).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai LEMTRADA var tikt pārnesta uz bērna organismu ar mātes pienu, bet tāda iespējamība pastāv. Tāpēc nav ieteicams barot bērnu ar krūti ārstēšanās kursa laikā ar LEMTRADA un 4 mēnešus pēc katra ārstēšanas kursa. Taču var būt arī ieguvumi no mātes piena (kas var pasargāt bērnu no infekcijām), tāpēc konsultējieties ar ārstu, ja plānojat barot bērnu ar krūti. Ārsts Jums ieteiks, kas ir pareizi Jums un Jūsu bērnam.

Fertilitāte

Ārstēšanas kursa laikā un 4 mēnešus pēc tā Jūsu organismā var būt LEMTRADA. Nav zināms, vai šajā laikā LEMTRADA ietekmē fertilitāti. Konsultējieties ar ārstu, ja plānojat grūtniecību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daudziem pacientiem infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc LEMTRADA infūzijas rodas blakusparādības, un dažas no tām, piemēram, reibonis, var padarīt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu nedrošu. Ja rodas šādas blakusparādības, pārtrauciet šīs darbības, līdz jūtaties labāk.

LEMTRADA satur kāliju un nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol **kālija** (39 mg) vienā infūzijas devā, t. i., būtībā tās ir kāliju nesaturošas.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol **nātrija** (23 mg) vienā infūzijas devā, t. i., būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā tiks ievadīta LEMTRADA

Jūsu ārsts paskaidros, kā LEMTRADA tiks ievadīta. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Sākotnējā ārstēšana, ko Jūs saņemsiet, sastāvēs no vienas infūzijas dienā 5 dienas (1. kursā) un vienas infūzijas dienā 3 dienas pēc viena gada (2. kursā).

Starp abiem kursiem netiek veikta ārstēšana ar LEMTRADA.

Daži pacienti, ja viņiem pēc sākotnējiem diviem kursiem ir MS slimības simptomi vai pazīmes, var saņemt vienu vai divus papildu ārstēšanas kursus. Papildu ārstēšanas kurss sastāvēs no vienas infūzijas dienā 3 dienas, ko ievadīs vismaz gadu pēc iepriekšējās ārstēšanas.

Maksimālā dienas deva ir viena infūzija.

LEMTRADA ievadīs kā infūziju vēnā. Katra infūzija ilgs aptuveni 4 stundas. Divi ārstēšanas kursi var samazināt MS aktivitāti līdz 6 gadiem. 4 gadus pēc pēdējās infūzijas ir regulāri jāveic blakusparādību uzraudzība un analīzes.

Lai Jums palīdzētu labāk izprast ārstēšanas ietekmes ilgumu un nepieciešamo kontroles vizīšu ilgumu, skatiet attēlu zemāk.



***PIEZĪME:** Pacientu kontroles pētījums 6 gadus pēc pirmās infūzijas (1. kursā) liecina, ka lielākai daļai pacientu pēc sākotnējās ārstēšanas 2. kursiem turpmāka ārstēšana nav vajadzīga.

Kontrole pēc ārstēšanas ar LEMTRADA

Kad būsiet saņēmis LEMTRADA, Jums vajadzēs regulāri veikt analīzes, lai nodrošinātu visu iespējamo blakusparādību nekavējošu noteikšanu un ārstēšanu. Šīs pārbaudes jāturpina 4 gadus pēc pēdējās infūzijas, un tās ir aprakstītas 4. punktā – *Vissvarīgākās blakusparādības*.

Ja esat saņēmis LEMTRADA vairāk, nekā noteikts

Pacientiem, kuri netīšām vienas infūzijas laikā ir saņēmuši pārāk lielu LEMTRADA devu, ir bijušas nopietnas reakcijas, tādas kā galvassāpes, izsitumi, zems asinsspiediens vai paātrināta sirdsdarbība. Lielākas devas nekā ieteicamā var izraisīt nopietnākas un ilgākas infūzijas reakcijas (skatīt 4. punktu) vai stiprāku ietekmi uz imūno sistēmu. Ārstēšana sastāv no LEMTRADA ievadīšanas pārtraukšanas un simptomu ārstēšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vissvarīgākās blakusparādības ir **autoimūnie stāvokļi**, kas aprakstīti 2. punktā un ietver:

- **ITP (asiņošanas traucējumi)** (bieži — var skart līdz 1 lietotājam no 10): var izpausties kā nelieli izkaisīti plankumi uz ādas sarkanā, sārtā vai purpurkrāsā; viegla zilumu veidošanās; grūtāk apturama asiņošana no iegriezuma, smagāki, ilgāki vai biežāki menstruālie cikli salīdzinājumā ar normu; asiņošana starp menstruālajiem cikliem; asiņošana no smaganām vai deguna, kas notiek pirmo reizi vai prasa vairāk laika nekā parasti, lai to apturētu; vai asiņu izklepošana;
- **nieru darbības traucējumus** (reti — var skart līdz 1 lietotājam no 1000): var izpausties kā asinis urīnā (urīns var būt sarkanā vai tējas krāsā) vai kā pietūkums kājās vai pēdās. Tas var izraisīt arī plaušu bojājumus, kā rezultātā var būt asiņu izklepošana;

Ja novērojat kādu no šīm asiņošanas vai nieru darbības traucējumu pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai ziņotu par simptomiem. Ja nevarat sazināties ar ārstu, jāmeklē neatliekamā medicīniskā palīdzība.

- **vairogdziedzera darbības traucējumus** (ļoti bieži — var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10): var izpausties kā pārmērīga svīšana; neizskaidrojams svara zudums vai pieaugums; acu pietūkums; nervozitāte; ātra sirdsdarbība; aukstuma sajūta; noguruma pastiprināšanās; vai agrāk nebijis aizcietējums;
- **eritrocītu un limfocītu darbības traucējumus** (retāk — var skart līdz 1 lietotājam no 100), ko nosaka ar asins analīzēm.

Visas šīs nopietnās blakusparādības var sākties daudzus gadus pēc LEMTRADA saņemšanas. **Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai par tiem ziņotu.** Jums arī būs regulāri jāveic asins un urīna analīzes, lai gadījumā, ja rodas kāds no šiem stāvokļiem, tie tiktu nekavējoties ārstēti.

Analīžu kopsavilkums, kas jāveic autoimūno stāvokļu noteikšanai

Analīze	Kad?	Cik ilgi?
Asins analīze (visu augstāk minēto svarīgo nopietno blakusparādību noteikšanai)	Pirms ārstēšanas sākšanas un katru mēnesi pēc ārstēšanas	Līdz 4 gadiem pēc pēdējās LEMTRADA infūzijas
Urīna analīze (papildu analīze, lai noteiktu nieru darbības traucējumus)	Pirms ārstēšanas sākšanas un katru mēnesi pēc ārstēšanas	Līdz 4 gadiem pēc pēdējās LEMTRADA infūzijas

Ja pēc šī perioda Jums ir ITP, nieru vai vairogdziedzera darbības traucējumu simptomi, ārsts veiks vairāk analīžu. Jums arī jāturpina novērošana attiecībā uz blakusparādību pazīmēm un simptomiem pēc četrus gadu perioda, kā norādīts pacienta rokasgrāmatā, un Jums jāturpina nēsāt līdz pacienta brīdinājuma kartīte.

Cita blakusparādība ir **paaugstināts infekciju risks** (skatīt zemāk informāciju par to, cik bieži pacientiem rodas infekcijas). Lielākā daļā gadījumu tās ir vieglas, bet var rasties **nopietnas infekcijas**.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm infekcijas pazīmēm:

- drudzis un/vai drebuļi
- pietūkuši dziedzeri

Lai palīdzētu pazemināt dažu infekciju risku, ārsts var apsvērt vakcinēšanu pret vējbakām un/vai citas vakcinācijas, kas pēc viņa domām nepieciešamas (skatīt 2. punktu: *Kas Jums jāzina pirms*

LEMTRADA ievadīšanas — vakcīnas). Ārsts var arī parakstīt zāles mutes herpes ārstēšanai (skatīt 2. punktu: *Kas jāzina pirms LEMTRADA ievadīšanas — Infekcijas*).

Visbiežāk sastopamās blakusparādības ir infūzijas reakcijas (skatīt zemāk informāciju par to, cik bieži tās rodas pacientiem), kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas. Lielākā daļā gadījumu tās ir vieglas, bet ir iespējamās dažas nopietnas reakcijas. Dažkārt var rasties alergiskas reakcijas.

Lai mazinātu infūzijas reakcijas, ārsts Jums dos zāles (kortikosteroīdus) pirms katras no pirmajām 3 LEMTRADA kursa infūzijām. Lai ierobežotu šīs reakcijas, pirms infūzijas vai simptomu rašanās gadījumā var tikt sākota cita ārstēšana. Turklāt infūzijas laikā un 2 stundas pēc infūzijas pabeigšanas Jūs tiksiet novērots. Nopietnu reakciju gadījumā infūzijas ātrums var tikt palēnināts vai pat tā var tikt pārtraukta.

Sīkāku informāciju par šiem gadījumiem skatiet **LEMTRADA pacienta rokasgrāmatā**.

Jums var rasties šādas **blakusparādības**.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- **Infūzijas reakcijas**, kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas: sirdsdarbības ātruma izmaiņas, galvassāpes, izsitumi, izsitumi pa visu ķermeni, drudzis, nātrene, drebuļi, nieze, sejas un kakla apsārtums, nogurums, slikta dūša
- **Infekcijas**: elpceļu infekcijas, tādas kā saaukstēšanās vai deguna blakusdobumu infekcijas, urīnceļu infekcijas, herpes infekcijas, ieskaitot jostas rozes (herpes zoster) infekcijas
- Balto asinsķermenīšu (limfocītu, leukocītu) skaita samazinājums
- Vairogdziedzera darbības traucējumi, tādi kā pārāk aktīvs vai par maz aktīvs vairogdziedzēris

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 10)

- **Infūzijas reakcijas**, kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas: gremošanas traucējumi, diskomforts krūtīs, sāpes, reibonis, garšas izmaiņas, miega traucējumi, elpošanas grūtības vai elpas trūkums, zems asinsspiediens, sāpes infūzijas vietā
- **Infekcijas**: klepus, auss infekcija, gripai līdzīga slimība, bronhīts, plaušu karsonis, mutes piena sēne vai vaginālā kandidoze, jostas roze (herpes zoster), mutes herpes, pietūkuši vai palielināti dziedzeri, gripa
- Palielināts balto asins šūnu skaits, tādu kā neitrofilu, eozinofilu (dažāda veida asins šūnas) anēmija, sarkano asins šūnu procentuāls samazinājums, viegla vai pārmērīga zilumu veidošanās vai asiņošana, limfmezglu pietūkums
- Sāpes mugurā, kaklā vai rokās un kājās, muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, sāpes locītavās, sāpīga mute vai rīkle
- Mutes/smaganu/mēles iekaisums
- Vispārīgs diskomforts, vājums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, kuņģa darbības traucējumi, žagas
- Normai neatbilstoši aknu darbības rādītāji
- Grēmas
- Neatbilstība normai, ko var konstatēt izmeklējumu laikā: asinis vai olbaltumvielas urīnā, palēnināta sirdsdarbība, neregulāra vai normai neatbilstoša sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, nieru darbības traucējumi, baltās asins šūnas urīnā
- Kontūzija
- MS recidīvs
- Trīce, jušanas zudums, dedzinoša vai durstoša sajūta
- Autoimūns pārmērīgi aktīvs vai nepietiekami aktīvs vairogdziedzēris vai kākslis (vairogdziedzera pietūkums kaklā)
- Roku un/vai kāju pietūkums
- Redzes traucējumi, konjunktivīts, ar vairogdziedzera slimību saistīta acu slimība
- Griešanās sajūta vai līdzsvara zudums
- Nemiers, depresija

- Normām neatbilstoši smags, ilgstošs vai neregulārs menstruālais cikls
- Akne, ādas apsārtums, pārmērīga svīšana, ādas krāsas izmaiņas
- Deguna asiņošana, zilumi
- Matu izkrišana

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 100)

- **Infekcijas:**zodu infekcija, zobu abscess, vēdera gripa, smaganu iekaisums, nagu sēnīte, mandeļu iekaisums, akūts sinusīts, bakteriāla ādas infekcija, pneimonīts
- Atlēta pēda
- Pārmērīga imūnā atbilde
- Normām neatbilstoša vaginālā uztriepe, bakteriāla vagināla infekcija
- Pastiprināta jutība, jušanas traucējumi, tādi kā nejutīgums, durstīšanas sajūta un sāpes
- Redzes dubultošanās
- Sāpes ausī
- Rīšanas grūtības, rīkles kairinājums, astma, produktīvs klepus
- Samazināts svars, palielināts svars, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, glikozes līmeņa asinīs paaugstināšanās, sarkano asins šūnu izmēra palielināšanās
- Aizcietējums, skābes atvilkis, sausa mute
- Taisnās zarnas asiņošana
- Smaganu asiņošana
- Samazināta ēstgriba
- Čulgas, svīšana naktīs, sejas pietūkums, dermatīts, ekzēma, ādas bojājums
- Muskuļu un kaulu sāpes, stīvums, diskomforts rokās un kājās, krūšu kurvja muskuļu sāpes
- Nierakmeņi, ketonvielu izdalīšanās urīnā
- Novājinātā/vāja imūnā sistēma
- Palielināts balto asins šūnu skaits: monocitoze

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Listerioze/listerija, meningīts

Parādiet pacienta brīdinājuma kartīti un šo lietošanas instrukciju visiem ārstējošajiem ārstiem, ne tikai neirologam.

Šī informācija ir atrodama arī pacienta brīdinājuma kartītē un pacienta rokasgrāmatā, ko Jums iedevis ārsts.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LEMTRADA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Zāles ir ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas iespējama mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 8 stundas no 2°C līdz 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt flakona šķīdumā daļiņas vai flakonā esošā šķīduma krāsas izmaiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LEMTRADA satur

- Aktīvā viela ir alemtuzumabs.
Katrā 1,2 ml flakonā ir 12 mg alemtuzumaba.
- Citas sastāvdaļas ir šādas:
 - nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (E339),
 - dinātrija edetāta dihidrāts;
 - kālija hlorīds (E508);
 - kālija dihidrogēnfosfāts (E340);
 - polisorbāts 80 (E433);
 - nātrija hlorīds;
 - ūdens injekcijām.

LEMTRADA ārējais izskats un iepakojums

LEMTRADA ir dzidrs, bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts), kas iepildīts stikla flakonā ar aizbāzni.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Lai palīdzētu izglītēt pacientus par iespējamām blakusparādībām un norādījumiem, kā rīkoties noteiktu blakusparādību gadījumā, ir pieejami zemāk minētie riska mazināšanas materiāli:

1. Pacienta brīdinājuma kartīte Pacientam, lai iesniegtu citiem veselības aprūpes speciālistiem un viņus brīdinātu par LEMTRADA lietošanu šim pacientam.
2. Pacienta rokasgrāmata. Sīkāka informācija par autoimūnām reakcijām, infekcijām un cita informācija.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

-
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Informācija par riska mazināšanu — autoimūnie stāvokļi

- Ir ļoti svarīgi, lai pacients izprastu nepieciešamību periodiski veikt analīzes (4 gadus pēc pēdējās infūzijas) pat tad, ja pacients ir asimptomātisks un viņa MS slimība ir labi kontrolēta.
- Kopā ar pacientu Jums ir jāizplāno un jāveic periodiska uzraudzība.
- Neatbilstības gadījumā pacientiem var būt nepieciešama sīkāka konsultācija, lai uzsvērtu plānoto kontroles analīžu izlaišanas riskus.
- Jums jākontrolē viņu analīžu rezultāti un jābūt modram attiecībā uz nevēlamo blakusparādību simptomiem.
- Kopā ar pacientu pārskatiet LEMTRADA pacienta rokasgrāmatu un lietošanas instrukciju. Atgādiniet pacientam būt modram attiecībā uz simptomiem, kas saistīti ar autoimūnajiem stāvokļiem, un raīžu gadījumā meklēt medicīnisko palīdzību.

Ir pieejami arī izglītojoši materiāli veselības aprūpes speciālistiem:

- LEMTRADA veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata
- LEMTRADA apmācības modulis
- LEMTRADA kontrosaraksts ārstam, kurš izraksta recepti,

Papildu informāciju izlasiet zāļu aprakstā (pieejams augstāk minētajā EMA tīmekļa vietnē).

Informācija par sagatavošanos LEMTRADA ievadīšanai un pacienta uzraudzība

- Pirmajās 3 jebkura ārstēšanas kursa dienās pacientiem tieši pirms LEMTRADA infūzijas ir jānodod kortikosteroīdi. Pirms LEMTRADA ievadīšanas var arī apsvērt iepriekšēju ārstēšanu ar antihistamīniem un/vai antipirētiskiem līdzekļiem.
- Ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc ārstēšanas visiem pacientiem jālieto iekšķīgi lietojams pretherpes līdzeklis. Klīniskajos pētījumos pacientiem divas reizes dienā tika lietoti 200 mg aciklovīra vai līdzvērtīgas zāles.
- Pilnīgi sākuma stāvokļa testi un skrīnings aprakstīts zāļu apraksta 4. apakšpunktā.
- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai flakona saturā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdumā pamanāt vielas daļiņas vai krāsas izmaiņas. **NEKRATIET FLAKONUS PIRMS LIETOŠANAS.**
- Izmantojiet aseptiskas metodes, lai ievilkto 1,2 ml LEMTRADA no flakona, un ievadiet 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā infūzijām vai glikozes (5%) šķīdumā infūzijām. Maiss

ir uzmanīgi jāapgriež, lai sajauktu šķīdumu. Tā kā zāles nesatur konservantus, jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu sagatavotā šķīduma sterilitāti.

- Aptuveni 4 stundu laikā ievadiet LEMTRADA infūzijas šķīdumu intravenozi.
- Citas zāles nedrīkst pievienot LEMTRADA infūzijas šķīdumam vai vienlaikus ievadīt, izmantojot to pašu intravenozo līniju.
- Zāles ieteicams izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas iespējama mikrobioloģiskā piesārņojuma riska dēļ. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkstētu pārsniegt 8 stundas no 20C līdz 80C temperatūrā, sargājot no gaismas.
- Jāievēro procedūras par atbilstošu rīkošanos ar zālēm un iznīcināšanu. Izšļakstījumi un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.
- Pēc katras infūzijas pacients ir jānovēro 2 stundas saistībā ar infūzijas reakcijām. Ja nepieciešams, var sākt simptomātisku ārstēšanu — skatiet zāļu aprakstu. Līdz 4 gadiem pēc pēdējās infūzijas katru mēnesi turpiniet veikt analīzes attiecībā uz autoimūnajiem stāvokļiem. Papildu informācijai skatiet LEMTRADA veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatu vai izlasiet zāļu aprakstu (pieejams augstāk minētajā EMA tīmekļa vietnē).

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par alemtuzumaba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Alemtuzumabs darbojas, izmantojot no antivielām atkarīgu šūnu citolīzi un komplementa mediētu līzi pēc šūnu virsmas piesaistīšanās T un B limfocītiem, kam seko cirkulējošo B un T šūnu līmeņa pazemināšanās, paaugstinot infekciju risku vai pasliktinot esošās infekcijas. Pamatojoties uz darbības mehānismu un aktīvo infekciju pasliktināšanās bioloģisko ticamību, ir ieteicams pievienot kontraindikāciju uzsākt ārstēšanu ar alemtuzumabu pacientiem ar smagu aktīvu infekciju pirms tā ir izārstēta.

Pamatojoties uz pārskata perioda datiem, starp listeriozi/*listeria meningitis* un ārstēšanu ar alemtuzumabu ir noteikta cēloņsakarība gan pirms ārstēšanas uzsākšanas, gan tās laikā. Saistībā ar listeriozi kopumā tika ziņots par 26 būtiskiem notikumiem, starp kuriem tika identificēts viens letāls gadījums pēcreģistrācijas periodā, kur nevarēja izslēgt cēloņsakarību ar alemtuzumabu. Turklāt šajā pārskatā tika novērtēts listeriozes sākšanās laiks. Ziņojumā par gadījumu minēts, ka, tāpat kā lielākajā daļā citu listeriozes gadījumu, simptomi sākās strauji pēc pēdējās alemtuzumaba infūzijas, kas liecina, ka pacienti varēja būt inficēti ar baktērijām jau pirms alemtuzumaba infūzijas. Konstatēts, ka invazīvās listeriozes inkubācijas periods ir plašs (mediāni 8 dienas, 1-67 dienu robežās). Gadījumos, kad ir iesaistīta centrālā nervu sistēma (CNS), periods ir šaurāks (mediāni 9 dienas, 1-14 dienu robežās) (*Goulet et al.*, 2013). Citā pētījumā mediānais inkubācijas periods ir 11 dienas, un 90% gadījumu tas ir 28 dienu laikā. Pamatojoties uz šo novērojumu un *Listeria* infekcijas izraisītāju plašā inkubācijas perioda dēļ, kas parasti ir divas nedēļas, PRAC iesaka pašreizējā brīdinājumiem pievienot jaunu, ka no iespējami ar listērijām inficētiem pārtikas produktiem jāizvairās ne tikai vienu mēnesi pēc alemtuzumaba infūzijas, bet arī divas nedēļas pirms infūzijas un tās laikā.

Pamatojoties uz pārskata perioda datiem, konstatēta cēloņsakarība starp pneimonītu un ārstēšanu ar alemtuzumabu. Klīniskajos pētījumos 6 no 1 217 (0,5%) ar LEMTRADA ārstētiem pacientiem bija dažāda smaguma pneimonīts. Ir bijuši paaugstinātas jutības pneimonīta ar fibrozi gadījumi. Ziņotie papildu gadījumi, lielākā daļā pēcreģistrācijas periodā, no kuriem daži novēroti mazāk nekā mēnesi (n=18) pēc ārstēšanas ar alemtuzumabu, reģistrācijas apliecības īpašnieku ir mudinājuši pievienot informāciju, lai brīdinātu par pneimonīta atīstības iespējamību ar alemtuzumabu ārstētiem pacientiem.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par alemtuzumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur alemtuzumabu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.