

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

Katrā 1,2 ml flakonā ir 12 mg alemtuzumaba (*Alemtuzumabum*) (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 indicēta 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 kartīte un pacienta rokasgrāmata, kā arī 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 ārstēšanas kursos.

- Sākotnējais 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 sākotnējā ārstēšanas kursa.

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

Pacientu kontrole

Terapija ieteicama kā 2 ārstēšanas kursi (skatīt sadaļu „Devas”) ar pacientu drošības kontroli no ārstēšanas sākuma līdz 48 mēnešiem pēc pēdējās infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepriekšēja ārstēšana

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

Pirms LEMTRADA ievadīšanas papildus 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 sadaļu „Infekcijas” 4.4. apakšpunktā). Klīniskos pētījumos pacientiem divas reizes dienā deva 200 mg aciklovira vai līdzvērtīgu zāļu.

Gados vecāki pacienti

Klīniskos pētījumos netika iekļauti pacienti, kas vecāki par 55 gadiem. Nav noteikts, vai viņu 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, pagaidām 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.

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 kartīte un pacienta rokasgrāmata. Pirms ārstēšanas pacienti jāinformē par riskiem un ieguvumiem, kā arī kontroles vizīšu nepieciešamību 48 mēnešus pēc pēdējās LEMTRADA infūzijas.

Autoimunitāte

Ārstēšana var izraisīt autoantivielu veidošanos un paaugstināt autoimūni mediētu stāvokļu risku, tostarp imūnās trombocitopēniskas purpuras (ITP), vairogdziedzera darbības traucējumus vai reti — nefropātiju (piem., antiglomerulu bazālās membrānas slimības) riskus. Lai gan saskaņā ar pieejamiem datiem pēc ārstēšanas ar alemtuzumabu nav konstatēta iepriekšēju autoimūnu stāvokļu paasināšanās, pacientiem ar iepriekšējiem autoimūniem stāvokļiem (izņemot MS) ir jāievēro piesardzība.

Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)

MS kontrolētos klīniskos pētījumos aptuveni 1% ārstēto pacientu tika novērotas ITP nopietnas nevēlamās blakusparādības. Kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar MS, vienam pacientam attīstījās ITP, kas netika konstatēta pirms ikmēneša asins analīžu veikšanas, un pacients nomira iekšējās smadzeņu asiņošanas rezultātā. ITP parasti sākās 14 līdz 36 mēnešu laikā pēc pirmās ievadīšanas reizes. ITP simptomi var būt (bet ne tikai) viegla zilumu veidošanās, petehijas, spontāna gļotādu asiņošana (piem., deguna asiņošana un asiņu spļaušana), smagāka nekā parasti vai neregulāra menstruālā asiņošana. Asiņu spļaušana var arī liecināt par anti-GBM slimību (skatiet tālāk), un jāveic atbilstoša diferenciāldiagnoze. Atgādiniet pacientam būt uzmanīgam pret 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 klīniskās pārbaudes rezultātiem, kas liecina par ITP iespējamību. Ja ir aizdomas par ITP, pilna asins aina jānosaka nekavējoties.

Ja apstiprināta ITP sākšanās, nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniskā iejaukšanās, tostarp tūlītējs nosūtījums 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.

Nav zināms iespējamais risks, kas saistīts ar atkārtotu ārstēšanu ar LEMTRADA pēc ITP rašanās.

Nefropātijas

MS klīniskos pētījumos 0,3% pacientu novērotas nefropātijas, tostarp antiglomerulu bazālās membrānas (anti-GBM) slimība, un parasti tā radās 39 mēnešu laikā pēc pēdējās LEMTRADA ievadīšanas. Klīniskos pētījumos bija divi 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 būt seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, hematūrija un/vai proteinūrija. Lai gan klīniskos pētījumos nav novērots, alveolāra hemorāģija, kas izpaužas kā asiņu spļaušana, var rasties līdz ar anti-GBM slimību. Asiņu spļaušana var arī liecināt par ITP (skatiet iepriekš), un jāveic atbilstoša diferenciāldiagnoze. Pacientam jāatgādina būt uzmanīgam attiecībā uz 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 līmeņi 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 proteinūriju, nekavējoties jāveic sīkāka nefropātijas izvērtēšana, tostarp tūlītēja nosūtīšana pie speciālista. Nefropātijas agrīna noteikšana un ārstēšana var samazināt sliktā 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 klīniskos pētījumos autoimūni vairogdziedzera darbības traucējumi ir novēroti novērtētiem 36% pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA 12 mg, 48 mēnešu laikā pēc pirmās LEMTRADA ievadīšanas reizes. Abās, ar LEMTRADA un ar interferonu beta 1a (INFB-1a) ārstēto pacientu grupās, vairogdziedzera darbības traucējumu sastopamības biežums bija lielāks pacientiem, kuru anamnēzē bija vairogdziedzera slimības. Pacientiem ar esošiem vairogdziedzera darbības traucējumiem LEMTRADA jālieto, ja iespējamais ieguvums attaisno potenciālos riskus. Novērotie autoimūnie vairogdziedzera darbības traucējumi ietvēra hipertireozi vai hipotireozi. Vairums gadījumu attiecībā uz smagumu bija viegli vai vidēji. Pirms zāļu reģistrācijas nopietnas nevēlamās blakusparādības radās < 1% pacientu tikai ar Bazedova slimību (zināma arī kā Greivsa slimība), hipertireozi un hipotireozi, kas radās vairāk nekā 1 pacientam. Vairums vairogdziedzera darbības traucējumu tika ārstēti ar konvencionālu medicīnisko terapiju, taču dažiem pacientiem bija nepieciešama

ķirurģiska iejaukšanās. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kam radās ar vairogdziedzera darbību saistītas blakusparādības, tika atļauts veikt atkārtotu ārstēšanu ar LEMTRADA. Lai gan pieredze ir ierobežota, pacientiem, kuriem tika veikta atkārtota ārstēšana, vairogdziedzera darbības traucējumu smaguma pakāpe parasti nepaaugstinājās. Lēmums par LEMTRADA lietošanas turpināšanu katrā individuālā gadījumā jāpieņem, ņemot vērā attiecīgā pacienta klīnisko stāvokli.

Vairogdziedzera funkcionālie testi, piemēram, vairogdziedzeri stimulējošā hormona (VSH, *TSH - thyroid stimulating hormone*) līmeņu noteikšana, jāveic pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ik pēc trim mēnešiem līdz 48 mēnešus pēc pēdējās infūzijas. Pēc šī laika perioda testi jāveic, pamatojoties uz klīniskām atradēm, kas norāda uz vairogdziedzera darbības traucējumiem.

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

Klīniskajos pētījumos pacienta anti-tireoperoksidāzes (anti-TPO) antivielu statuss pirms ārstēšanas nebija noteicošs ar vairogdziedzera darbību saistītu nevēlamu blakusparādību attīstībai. Pusei pacientu, kuriem sākuma stāvoklī bija pozitīvs anti-TPO antivielu rezultāts, un ceturtdaļai pacientu, kuriem sākuma stāvoklī bija negatīvs anti-TPO antivielu rezultāts, radās ar vairogdziedzera darbību saistītas blakusparādības. Lielākai daļai (apmēram 80%) pacientu, kam pēc ārstēšanas radās ar vairogdziedzera darbību saistītas blakusparādības, sākuma stāvoklī bija negatīvs anti-TPO antivielu rezultāts. Tādēļ neatkarīgi no anti-TPO antivielu statusa pēc iepriekšējās ārstēšanas pacientiem var rasties ar vairogdziedzera darbību saistītas nevēlamas blakusparādības, un viņiem ir periodiski jāveic visi testi, kā aprakstīts iepriekš.

Citopēnija

MS klīniskos pētījumos reti ziņots par iespējamo autoimūno citopēniju, piemēram, neitropēniju, hemolītisko anēmiju un pancitopēniju. Lai kontrolētu citopēniju, jāizmanto pilnas asins ainas rezultāti (skatīt iepriekš sadaļu par ITP). Ja citopēnija ir apstiprināta, nekavējoties jāsāk atbilstoša medicīniskā iejaukšanās, tostarp nosūtījums pie speciālista.

Ar infūziju saistītās reakcijas (AISR)

Kontrolētos 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 kontrolētos klīniskos pētījumos vairumam pacientu, kuri ārstēti ar LEMTRADA, bija vieglas vai vidējas AISR LEMTRADA 12 mg ievadīšanas laikā un/vai līdz 24 stundām pēc tās, kas bieži bija galvassāpes, izsitumi, pireksija, slikta dūša, nātrene, nieze, bezmiegs, drebuļi, pietūkums, nespēks, aizdusa, disgeizija, diskomforts krūšu apvidū, ģeneralizēti izsitumi, tahikardija, bradikardija, dispepsija, reibonis un sāpes. nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 3% pacientu, tostarp pireksija, nātrene, priekškambaru mirdzēšana, slikta dūša, diskomforts krūšu apvidū un hipotensija. Anafilakses klīniskās izpausmes var šķist līdzīgas ar infūziju saistīto reakciju klīniskajām izpausmēm, taču būs smagākas vai potenciāli apdraudēt dzīvību. Pretstatā ar infūziju saistītām reakcijām, par reakcijām, kas saistītas ar anafilaksi, ir ziņots reti.

Pacientiem ir jāveic iepriekšēja ārstēšana, lai uzlabotu infūzijas reakciju iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vairums pacientu kontrolētos klīniskos pētījumos pirms vismaz vienas LEMTRADA infūzijas saņēma antihistamīnus un/vai antipirētiskos līdzekļus. AISR pacientiem var rasties, neraugoties uz premedikāciju. LEMTRADA infūzijas ievadīšanas 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 reakcijas uz infūziju, 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 darbības anamnēze, jo ar infūziju saistītās reakcijas var ietvert sirds darbības traucējumus, piemēram, tahikardiju. 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 subkutāni ar interferonu beta-1a [IFNB 1a] (44 mcg 3 reizes nedēļā) divu gadu garumā, un attiecībā uz smagumu tās bija galvenokārt vieglas vai vidējas. Infekcijas, kas biežāk radās ar LEMTRADA ārstētiem pacientiem nekā ar IFNB 1a ārstētiem pacientiem, bija nazofaringīts, urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts, mutes dobuma herpes, gripa un bronhīts. 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 bija, piemēram: apendicīts, gastroenterīts, plaušu karsonis, jostas roze un zobu infekcija. Infekcijām parasti bija tipisks ilgums, un tās izzuda pēc ierastās medicīniskās ārstēšanas.

Klīniskos pētījumos nopietnas *varicella zoster* vīrusa infekcijas, tostarp primāras vējbakas un *varicella zoster* reaktivācija, biežāk radās pacientiem, kuri tika ārstēti ar LEMTRADA 12 mg (0,3%), 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%), tostarp cervikālo displāziju. Sievietēm 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 risku mazinātu, pacientiem, kuri saņem LEMTRADA, vismaz mēnesi pēc LEMTRADA terapijas jāizvairās no jēlas vai nepietiekami pagatavotas gaļas, mīksto sieru un nepasterizētu piena produktu lietošanas uzturā.

MS kontrolētos klīniskos pētījumos virspusējas 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%).

Ārstiem jāapsver LEMTRADA ievadīšanas atlikšana pacientiem, kuriem ir aktīva infekcija, līdz infekcija tiek pilnībā kontrolēta.

Sākot ar pirmo ārstēšanas dienu ar LEMTRADA, jāsaņem 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 citām imunomodulārām terapijām, pieņemot lēmumu lietot LEMTRADA, 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 klīniskos pētījumos netika iesaistīti pacienti ar aktīvas vai hroniskas infekcijas pazīmēm. Pirms LEMTRADA lietošanas sākšanas jāapsver pacientu skrīnings, kuriem pastāv liels HBV un/vai HCV infekcijas risks, un jāīstojas piesardzīgi, parakstot LEMTRADA pacientiem, kas identificēti kā HBV un/vai HCV nēsātāji, jo šiem pacientiem pastāv neatgriezenisku aknu bojājumu risks saistībā ar iespējamu vīrusa reaktivāciju kā sekām iepriekš esošajam stāvoklim.

Ļaundabīgi audzēji

Tāpat kā citu imūnomodulāru terapiju gadījumā, uzsākot LEMTRADA terapiju pacientiem ar iepriekš bijušiem vai esošiem ļaundabīgiem audzējiem, ir jāievēro piesardzība. Pašlaik nav zināms, vai alemtuzumabs

paaugstina vairogdziedzera ļaundabīgo audzēju attīstības risku, jo vairogdziedzera autoimunitāte pati var būt ļaundabīgu vairogdziedzera audzēju riska faktors.

Kontracepcija

Grūsnības laikā un pēc dzemdībām pelēm tika novērota LEMTRADA placentas šķērsošana un iespējama farmakoloģiskā aktivitāte. Sievietēm reproduktīvā vecumā 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. Nav pētīta spēja veidot imūno atbildes reakciju uz kādu no vakcīnām pēc ārstēšanas ar LEMTRADA.

MS kontrolētos klīniskos pētījumos nav formāli pētīta imunizācijas drošība ar dzīva vīrusa vakcīnu pēc ārstēšanas kursa ar LEMTRADA, tāpēc vakcīnas nedrīkst ievadīt MS pacientiem, kuri nesn saņēmuši LEMTRADA ārstēšanas kursu.

Vējbaku vīrusa antivielu pārbaude/vakcinēšana

Kā jebkuru imunitāti veidojošu zāļu gadījumā, pirms ārstēšanas kursa ar LEMTRADA sākšanas pacientiem, kuri nav pārslimojuši vējbakas vai nav vakcinēti 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 uz 6 nedēļām.

Ieteicamās laboratoriskās pārbaudes pacientu kontrolei

Laboratoriskie testi periodiski jāveic 48 mēnešus 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 funkcionālā pārbaude, piemēram, vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis (pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem)

Ja pēc šī perioda ir kādas klīniskas atrades, kas norāda uz 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 leikoziju (B-CLL), kā arī ārstējot citas slimības, parasti ar lielākām un biežāk lietotām devām (piem., 30 mg) nekā ieteicamā deva MS ārstēšanā. Tā kā par šīm reakcijām ir ziņots brīvpriņķīgi no nezināma lieluma populācijas, ne vienmēr iespējams ticami novērtēt to biežumu vai noteikt cēloņsaistību ar alemtuzumaba iedarbību.

Autoimūna slimība

Autoimūnie gadījumi, par kuriem ziņots ar alemtuzumabu ārstētiem pacientiem, ir, piemēram, neitropēnija, hemolītiskā anēmija (tostarp letāls gadījums), iegūta hemofīlija, anti-GBM slimība un vairogdziedzera slimība. Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu, ir ziņots par nopietnām un dažkārt letālām autoimūna rakstura parādībām, tostarp 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 transplantāta atgrūšanas slimību.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu lielākās un biežākās devās nekā lieto multiplās sklerozes gadījumā, novērotas nopietnas un dažkārt letālas AISR, tostarp bronhu spazmas, hipoksija, sinkope, plaušu infiltrāti, akūts respiratorā distresa sindroms, elpošanas apstāšanās, miokarda infarkts, aritmijas, akūta sirds mazspēja un sirdsdarbības apstāšanās. Ir ziņots arī par smagu anafilaksi un citām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaktisko šoku un angioedēmu.

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuriem nav MS un kuri ārstēti ar alemtuzumabu lielākās un biežākās devās, nekā lieto multiplās sklerozes gadījumā, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām vīrusu, baktēriju, protozoju un sēnīšu infekcijām, tostarp par tām, kas radušās latentu infekciju reaktivācijas rezultātā. Pacientiem ar B-CLL, kuri ārstēti ar alemtuzumabu vai bez tā, ziņots par progresīvu multifokālu leukoencefalopātiju (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 izsviedes 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

Nav veikti formāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar LEMTRADA, pacientiem ar MS lietojot ieteicamo devu. MS kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem, kuri nesen ārstēti ar beta interferonu vai glatiramēra acetātu, ārstēšana bija jāpārtrauc 28 dienas pirms terapijas uzsākšanas ar LEMTRADA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Dati par LEMTRADA lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. LEMTRADA grūtniecēm drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais 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 ir pierādīta 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, piemēram, garīga atpalicība vai 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 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 alemtuzumabu (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. Datos par dzīvniekiem ir pierādīta ietekme 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

Nav veikti pētījumi par LEMTRADA ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Kopumā 1188 pacienti ar recidivējošu remitējošu multiplo sklerozi (RRMS), kas tika ārstēti ar LEMTRADA (12 mg vai 24 mg), bija drošības populācija kontrolētu klīnisku pētījumu apvienotā analizē, kura ietvēra 2363 drošības apsekošanas pacientgadus un 24 mēnešu vidējo apsekošanu.

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) ir izsitumi, galvassāpes, pīreksija un elpceļu infekcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmākā tabula ir pamatota ar apkopotajiem drošības datiem līdz 24 mēnešiem par RRMS pacientiem, kas ārstēti ar LEMTRADA 12 mg/dienā 5 dienas pēc kārtas, sākot pētījumu, un 3 dienas pēc kārtas pētījuma 12. mēnešī. Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 0,5\%$ pacientu, ir uzskaitītas atbilstoši Normatīvām darbībām paredzētās medicīniskās vārdnīcas (*MedDRA*) orgānu sistēmas klasifikācijai (*SOC*) un ieteiktajiem termiņiem (*PT*). Biežums definēts pēc šādas vienošanās: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: 1., 2. un 3. pētījuma nevēlamās blakusparādības, kas novērotas $\geq 0,5\%$ pacientu, kuri ārstēti ar 12 mg LEMTRADA

Orgānu sistēmas klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija	Apakšējo elpceļu infekcijas, jostas roze, gastroenterīts, mutes dobuma herpes, mutes dobuma kandidoze, vulvovagināla kandidoze, gripa, auss infekcija	Zobu infekcija, ģenitāliju herpes, onihomikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfocitopēnija, leikopēnija	Limfadenopātija	Imūnā trombocitopēniskā purpura, trombocitopēnija, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis
Imūnās sistēmas traucējumi		Citokīnu izdalīšanās sindroms	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Bazedova slimība, hipertireoze, autoimūns vairogdziedzera iekaisums, hipotireoze, palielināts vairogdziedzeris, pozitīvas antitireoīdās antivielas	
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs*, nemiers	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*	MS recidīvs, reibonis*, hipoestēzija, parestēzija, trīce, disgeizija*	Jušanas traucējumi, hiperestēzija
Acu bojājumi		Neskaidra redze	Konjunktivīts
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija*, bradikardija*, sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Hipotensija*, hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un vidēnes slimības		Aizdusa*, klepus, deguna asiņošana, orofaringeālas sāpes	Spiediena sajūta kaklā, žagas, rīkles kairinājums,
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Vēdersāpes, vemšana, caureja, dispepsija*, stomatīts	Aizcietējums, gastroezofageāla refluksa slimība, smaganu asiņošana, disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene*, izsitumi*, nieze*	Ģeneralizēti izsitumi*, eritēma, ekhimoze, alopēcija, hiperhidroze, akne	Tulznas, svīšana naktīs

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu sāpes, muskuļu vājums, artralģija, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātē, muskuļu spazmas, sāpes kaklā	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija, hematūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Menorāģija, neregulārs menstruālais cikls	Cervikāla displāzija, amenoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija*, nespēks*	Diskomforts krūšu apvidū*, drebuļi*, sāpes*, perifēra tūska, nespēks, gripai līdzīga slimība, savārgums, sāpes infūzijas vietā	
Izmeklējumi			Samazināts svars
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kontūzija	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

1. tabulā ar zvaigznīti (*) atzīmētie termini ir 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).

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 par klīniskajos pētījumos pārbaudītajām, var palielināt ar infūziju saistīto nevēlamo blakusparādību vai to imūnās ietekmes intensitāti un/vai ilgumu.

Alemtuzumaba pārdozēšanas antidots nav zināms. Ārstēšana ietver zāļu lietošanas pārtraukšanu un balstterapiju.

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, kuras mērķis ir 21-28 kD šūnu virsmas glikoproteīns 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 galētājšūnām, monocītiem un makrofāgiem. Nedaudz vai nemaz CD52 nav konstatēts uz neitrofiliem, 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, tostarp:

- Dažu limfocītu apakškopu skaita, proporciju un parametru izmaiņas pēc ārstēšanas
- Regulējošo T šūnu apakškopu palielinājums
- Atmiņas T un B limfocītu palielinājums
- Pārejoša ietekme uz iedzimtās imunitātes komponentiem (t.i, neitrofiliem, 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 mēnesi 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, vērtētājam slēptos, ar aktīvu vielu saturošu salīdzināmo zāļu klīniskos pētījumos.

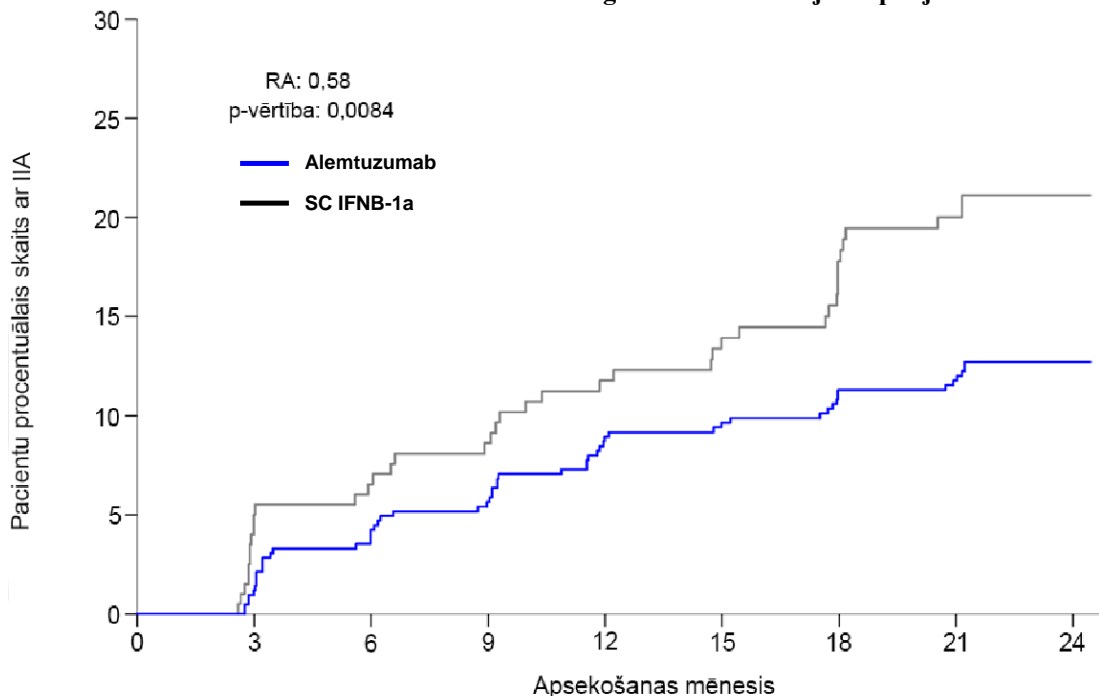
1. un 2. pētījuma plāns/demogrāfiskie dati un rezultāti ir attiecīgi parādīti 2. un 3. tabulā.

2. tabula: klīniskā pētījuma plāns un 1. un 2. pētījuma sākuma stāvokļa raksturojums		
	1. pētījums	2. pētījums
Pētījuma nosaukums	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Pētījuma plāns		
Slimības vēsture	Pacienti ar aktīvu MS, kas definēta kā vismaz 2 recidīvi iepriekšējo 2 gadu laikā.	
Apsekošana	2 gadi	
Pētījuma populācija	Ārstēšanu nesaņēmuši pacienti	Pacienti ar neatbilstošu atbildes reakciju uz iepriekšējo terapiju*
Sākuma stāvokļa raksturojums		
Vidējais vecums (gadi)	33	35
Vidējais/mediānais slimības ilgums	2/1,6 gadi	4,5/3,8 gadi
Iepriekšējās MS terapijas vidējais ilgums (≥ 1 lietotās zāles)	Nav	36 mēneši
%, kas saņēma ≥ 2 iepriekšējās MS terapijas	Nav piemērojams	28%
Vidējais PISS rādītājs sākuma stāvoklī	2,0	2,7

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

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 ² (invaliditātes ilgstoša akumulācija [IIA] ¹ ≥ 6 mēneši) Pacienti ar 6 mēnešu IIA (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 Novērtējums (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)				
MRI-T2 bojātās vietas apjoma vidējās izmaiņas (%)	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacientu daļa ar jauniem vai palielinātiem T2 bojājumiem 2. gadā	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Pacienti ar gadolīnija pastiprinātiem bojājumiem 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%
Vidējās izmaiņas smadzeņu parenhīmas daļā (%)	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Ko-primārie mērķa kritēriji: RBG un IIA. Pētījums tiek atzīts par veiksmīgu, ja tiek sasniegts vismaz viens no diviem ko-primārajiem mērķa kritērijiem.</p> <p>2 Laiks līdz IIA (invaliditātes ilgstoša akumulācija; <i>SAD - sustained accumulation of disability</i>) sākumam tika definēts kā vismaz viena punkta palielinājums paplašinātā invaliditātes statusa skalā (PISS, <i>EDSS - expanded disability status scale</i>) sākuma stāvokļa PISS rādītājam ≥ 1,0 (1,5 punktu palielinājums pacientiem ar 0 sākuma stāvokļa PISS), kas palika nemainīgs 6 mēnešus.</p>				

1. attēls: Laiks līdz 6 mēnešu invaliditātes ilgstošai akumulācijai 2. pētījumā



Recidīva smagums

Salīdzinot ar recidīvu biežuma ietekmi, 1. pētījuma (CAMMS323) atbalsta analīzēs 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 analīzēs 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, $p=0,0045$).

Invaliditātes ilgstoša samazināšana (IIS; SRD - sustained reduction of disability)

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

3. pētījumā (2. fāzes pētījums CAMMS223) novērtēja LEMTRADA drošumu un efektivitāti pacientiem ar RRMS 5 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 zemādas 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 gados LEMTRADA samazināja 6 mēnešu IIA risku par 76% (riskā 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 zemādas ievadītu IFNB-1a. Alemtuzumaba deva 12 mg/dienā ievērojami samazināja PISS rādītājus (uzlaboti salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) 2 gadu laikā pēc apsekošanas salīdzinājumā ar IFNB-1a ($p<0,0001$).

5 gados LEMTRADA samazināja IIA risku par 69% (riska attiecība 0,31 [95% TI: 0,161, 0,598], $p=0,0005$) un samazināja RBG par 66% (rādītāju attiecība 0,34 [95% TI: 0,202, 0,569], $p<0,0001$) salīdzinājumā ar zemādas ievadītu IFNB-1a.

LEMTRADA klīnisko pētījumu atklātā apsekošanā daži pacienti saņēma papildu ārstēšanu “pēc nepieciešamības” ar LEMTRADA, ņemot vērā dokumentētos pierādījumus par atsākušos MS slimības aktivitāti. Papildu LEMTRADA kursos tika ievadīta deva 12 mg/dienā 3 dienas pēc kārtas (kopējā deva 36 mg) vismaz 12 mēnešus pēc sākotnējā ārstēšanas kursa. > 2 ārstēšanas kursu ieguvumi un riski nav pilnībā noteikti, bet rezultāti liecina, ka drošības profils līdz ar papildu kursiem nemainās. Ja ir nepieciešami papildu ārstēšanas kursi, tie ir jāveic vismaz 12 mēnešus pēc iepriekšējā kursa.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Datus norādīts to pacientu skaits, 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; 92% 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. Nebija saistības starp antivielu pret alemtuzumabu vai inhibējošo antivielu pret alemtuzumabu klātbūtni un efektivitātes samazinājumu, izmaiņām farmakodinamikā, vai nevēlamu blakusparādību rašanos, tostarp ar infūziju saistītām reakcijām.

Antivielu sastopamības biežuma vērtība ir ļoti atkarīga no analīzes jutīguma un specifiskuma. Turklāt novēroto antivielu (tostarp inhibējošo antivielu) pozitivitāti analīzēs var ietekmēt vairāki faktori, tostarp analīzes metodoloģija, paraugu apstrāde, paraugu savākšanas laiks, vienlaicīgi lietotas zāles un pamatslimība. Šo iemeslu dēļ antivielu pret LEMTRADA sastopamības biežuma salīdzinājums ar antivielu sastopamības biežumu 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 pediatriskās 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; lielākā novērotā koncentrācija bija 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 veikt 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 mutagēnēze

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

Fertilitāte un reproduktivitāte

Ārstēšana 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), neatstāja nekādu ietekmi uz fertilitāti un reproduktivitāti vīriešu dzimtes huCD52 ģenētiski modificētām pelēm. Normālo spermatozoīdu 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 apaugļotām 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, pasargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Koncentrāts.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasadēt.

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 daļiņas vai koncentrātam mainījusies krāsa.

Nekratīt flakonus pirms lietošanas.

Intravenozai ievadīšanai ievielciet 1,2 ml LEMTRADA no flakona šļircē, izmantojot aseptisku metodi. Injicējiet 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā infūzijai vai glikozes (5%) šķīdumā infūzijai. 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. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI 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

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts 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.

Papildināts 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.

- **Riska mazināšanas papildu 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.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam 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;
- veselības aprūpes speciālistu rokasgrāmata;
- recepti izrakstošā ārsta kontrolsaraksts;
- pacienta rokasgrāmata;
- pacienta brīdinājumu karte.

VAS rokasgrāmatā ir aplūkoti tālāk norādītie galvenie aspekti.

1. Ar LEMTRADA lietošanu saistītie riski, t.i.:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP);
 - nefropātija, tostarp antiglomerulu bazālās membrānas slimība (anti-GBM slimība);
 - vairogdziedzera darbības traucējumi.
2. Ieteikumi, kā samazināt šos riskus, nodrošinot pienācīgas pacientu konsultācijas, pārraudzību un pārvaldību.
3. Sadaļa “Bieži uzdotie jautājumi”.

Recepti izrakstošā ārsta kontrolsarakstā ir aplūkoti tālāk norādītie galvenie aspekti:

1. Pacienta sākotnējā skrīninga vajadzībām veicamo testu saraksts.
2. Vakcinācijas kurss, kas veicams 6 nedēļas pirms ārstēšanas.
3. Premedikācija, vispārējais veselības stāvoklis, kā arī grūtniecības un kontracepcijas pārbaudes uzreiz pēc ārstēšanas.
4. Pārraudzības darbības ārstēšanas gaitā un 4 gadu laikā 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 risku samazināšanas pasākumus.

Pacienta rokasgrāmatā ir aplūkoti tālāk norādītie galvenie aspekti:

1. Ar LEMTRADA lietošanu saistītie riski, t.i.:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP);
 - nefropātija, tostarp antiglomerulu bazālās membrānas slimība (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. Pārraudzības grafika plānošanas ieteikumi.

Pacienta brīdinājumu kartē ir norādīta tālāk norādītā pamatinformācija:

1. Brīdinājuma paziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kas jebkurā situācijā sniedz ārstniecības pakalpojumus pacientam, tostarp ārkārtas situācijās, par to, ka pacients ir ārstēts ar LEMTRADA.
2. Brīdinājums par to, ka ārstēšana ar LEMTRADA var palielināt šādus riskus:
 - imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP);
 - nefropātija, tostarp antiglomerulu bazālās membrānas slimība (anti-GBM slimība);
 - vairogdziedzera darbības traucējumi;
 - nopietnas infekcijas.
3. LEMTRADA recepti izrakstošā ārsta kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA 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, dinātrija edetāta dihidrāts, E508, E340, E433, nātrija 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

Der. līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt un nekraītīt.

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

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

<Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

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, kas pieaugušajiem tiek izmantots 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. Tās var arī būt noderīgas 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 beta interferonu.

Kas ir multiplā skleroze?

MS ir autoimūna slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (smadzenes un muguras smadzenes) darbību. Multiplās sklerozes 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 iedarbojas

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.

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 brīdinājumu karte un pacienta rokasgrāmata ar plašāku informāciju. Ārstēšanas laikā un 4 gadus pēc pēdējās LEMTRADA infūzijas ir svarīgi saglabāt pacienta kartīti, jo blakusparādības var rasties daudzus gadus pēc ārstēšanas. Kad Jums tiek veikta medicīniska ārstēšana, pat ja tā nav MS ārstēšana, uzrādiet pacienta brīdinājumu karti ārstam.

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

• Autoimūnie stāvokļi

LEMTRADA terapija var paaugstināt autoimūno stāvokļu risku. Tie ir stāvokļi, kad imūnā sistēma kļūdaini uzbrūk organismam. Tālāk 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 rokasgrāmātā**.

○ Imūnā trombocitopēniskā purpura (ITP)

Retāk 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 slimības (piemēram, anti-GBM slimība)

Reti pacientiem ir bijušas ar autoimunitāti saistītas problēmas ar **nierēm**, piemēram, antiglomerulu bazālās membrānas slimība (anti-GBM slimība). Nieru slimību 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** autoimūnie traucējumi, ietekmējot tā spēju veidot un kontrolēt hormonus, kam ir svarīga nozīme vielmaiņā.

LEMTRADA var izraisīt dažādus vairogdziedzera darbības traucējumu veidus, tostarp:

- **pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris** (hipertireoze), kad vairogdziedzeris izdala pārāk daudz hormonu;
- **nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris** (hipotireoze), kad vairogdziedzeris neizdala pietiekami daudz hormonu;

Vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmes un simptomi aprakstīti 4. punktā.

Ja attīstās vairogdziedzera darbības traucējumi, vairumā gadījumu Jums būs jāārstējas visu atlikušo dzīvi ar zālēm, kas kontrolē vairogdziedzera darbību; dažos gadījumos vairogdziedzeris ir jāizņem.

Ir svarīgi, lai vairogdziedzera darbības traucējumi tiktu pienācīgi ārstēti, īpaši ja Jums iestājas grūtniecība pēc LEMTRADA lietošanas. Neārstējot vairogdziedzera darbības traucējumus, var nodarīt kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam, kā arī bērnam pēc piedzimšanas.

○ Citi autoimūnie stāvokļi

Reti pacientiem ir autoimūnie stāvokļi, kas saistīti ar **eritrocītiem vai limfocītiem**. Tos var diagnosticēt ar asins analīzēm, kas tiks regulāri veiktas pēc LEMTRADA terapijas. Ja Jums

rodas kāds no šiem stāvokļiem, ārsts Jūs par to informēs un veiks piemērotus ārstēšanas pasākumus.

- **Infūzijas reakcijas**

Vairumam 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**

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

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

Tāpat, ja jums būs infekcija pirms ārstēšanas sākšanas ar LEMTRADA, **ārsts apsvērs ārstēšanas atlikšanu, līdz infekcija būs kontrolēta vai izārstēta**.

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

Turklāt ir iespējamas infekcijas, kas var radīt **dzemdes kakla patoloģiju**. Tāpēc ieteicams visām sievietēm katru gadu veikt skrīningu, piemēram, dzemdes kakla uztriepi. Ārsts paskaidros, kādas pārbaudes Jums būs nepieciešamas.

Pacienti, kurus ārstē ar LEMTRADA, pakļauti arī augstākam riskam saslimt ar listeriozi/*Listeria meningitis*. Lai šo risku mazinātu, Jums vismaz mēnesi pēc terapijas ar LEMTRADA jāizvairās no jēlas vai nepietiekami pagatavotas gaļas, mīksto sieru un nepasterizētu piena produktu lietošanas uzturā.

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

Ja esat **B vai C hepatīta infekcijas** pārnēsātājs (šīs infekcijas skar aknas), pirms LEMTRADA terapijas 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 LEMTRADA terapijas. Ārsts īpaši apsvērs vakcinēšanos pret vējbakām, ja Jums tādas nekad nav bijušas. Visas vakcīnas jāievada vismaz 6 nedēļas pirms LEMTRADA ārstēšanas kursa sākšanas.

Ja nesen 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 tās nav pētītas 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 plānojat lietot (tostarp par visām vakcīnām un augu izcelsmes zālēm).

Neskaitot LEMTRADA, pastāv arī citas zāles (tostarp 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 LEMTRADA terapijas sākšanas.

Grūtniecība

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

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

Ja Jums iestājas grūtniecība pēc LEMTRADA lietošanas 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 līdz 4 mēnešiem pēc katra ārstēšanas kursa. Taču pastāv 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 labākais 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 blakusparādības rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc LEMTRADA infūzijas, 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 vaicāriet ārstam.

Pirmā ārstēšanas kursa laikā Jūs saņemsiet vienu infūziju dienā 5 dienas (1. kurss).

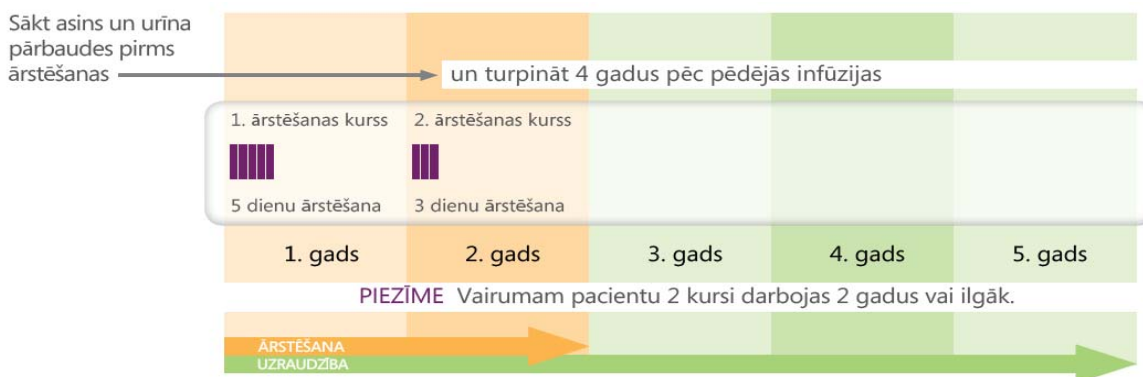
Pēc viena gada Jūs saņemsiet vienu infūziju dienā 3 dienas (2. kurss).

Starp abiem kursiem netiek veikta ārstēšana ar LEMTRADA.

Maksimālā dienas deva ir viena infūzija.

LEMTRADA ievadīs kā infūziju vēnā. Katra infūzija ilgs aptuveni 4 stundas. Vairumam pacientu pēc 2 ārstēšanas kursiem uz 2 gadiem samazinās MS aktivitāte. 4 gadus pēc pēdējās infūzijas ir regulāri jāveic blakusparādību uzraudzība un analīzes.

Lai Jūs varētu labāk izprast ārstēšanas ietekmes ilgumu un nepieciešamo kontroles vizīšu ilgumu, skatiet attēlu tālāk.



Kontrole pēc ārstēšanas ar LEMTRADA

Pēc LEMTRADA terapijas Jums būs regulāri jāveic analīzes, lai nodrošinātu visu iespējamo blakusparādību nekavējošu noteikšanu un ārstēšanu. Šīs pārbaudes jāturpina līdz 4 gadiem 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, piemēram, 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 ir, piemēram, šādi:

- **ITP (asiņošanas traucējumi)** (retāk — var skart līdz 1 lietotājam no 100): var izpausties kā nelieli izkaisīti plankumi uz ādas sarkanā, rozā 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 traucējumi** (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 rasties asiņu izklepošana;

Ja novērojat kādu no šīm asiņošanas vai nieru darbības traucējumu pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai informētu par simptomiem. Ja nevarat sazināties ar ārstu, meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību.

- **vairogdziedzera darbības traucējumi** (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 traucējumi** (reti — var skart līdz 1 lietotājam no 1000), ko nosaka ar asins analīzēm.

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

Analīžu kopsavilkums, kas jāveic autoimūno stāvokļu noteikšanai

Analīze	Kad?	Cik ilgi?
Asins analīze (visu iepriekš 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 pazīmes, ārsts veiks vairāk analīžu. Jums arī jāturpina novērošana attiecībā uz blakusparādību pazīmēm un simptomiem pēc četrus gadu perioda, kā norādīts pacienta rokasgrāmatā, kā arī Jums jāturpina nēsāt līdz pacienta brīdinājumu karte.

Cita **svarīga blakusparādība ir paaugstināts infekciju risks** (skatiet tālāk informāciju par to, cik bieži pacientiem rodas infekcijas). Vairumā gadījumu tās ir vieglas, bet var rasties **nopietnas infekcijas**.

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

- drudzis un/vai drebuļi
- palielināti limfmezgli

Lai palīdzētu mazināt dažu infekciju risku, ārsts var apsvērt vakcīnas ievadīšanu pret vējbakām un/vai citu vakcīnu ievadīšanu, kas pēc viņa domām nepieciešamas (skatīt 2. punktu: *Kas 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** (skatiet tālāk informāciju par to, cik bieži tās rodas pacientiem), kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas. Vairumā gadījumu tās ir vieglas, bet ir iespējamas dažas nopietnas reakcijas. Dažkārt var rasties alerģiskas 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 sāktas citas terapijas. 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**.

Tālāk minētas **blakusparādības**, kas var rasties

Ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

- **Infūzijas reakcijas**, kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas: galvassāpes, izsitumi, drudzis, slikta dūša, nātrene, nieze, sejas un kakla apsārtums, nogurums
- **Infekcijas**: elpceļu infekcijas, piemēram, saaukstēšanās vai deguna blakusdobumu infekcijas, cistīts
- Balto asinsķermenīšu (limfocītu) skaita samazinājums

Bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 10)

- **Infūzijas reakcijas**, kas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas: sirdsdarbības ātruma pārmaiņas, gremošanas traucējumi, drebuļi, diskomforts krūtīs, sāpes, reibonis, garšas izmaiņas, miega traucējumi, elpošanas grūtības vai elpas trūkums, izsitumi pa visu ķermeni, zems asinsspiediens
- **Infekcijas**: klepus, auss infekcija, gripai līdzīga slimība, bronhīts, plaušu karsonis, mutes piena sēne vai vaginālā kandidoze, jostas roze, vējbakas, mutes herpes, pietūkuši vai palielināti limfmezgli
- Sāpes ievadīšanas vietā, sāpes mugurā, kaklā, rokās vai kājās, muskuļu sāpes, muskuļu spazmas, sāpes locītavās, sāpes mutē vai rīklē
- Mutes/smaganu/mēles iekaisums
- Vispārīgs diskomforts, vājums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, kuņģa darbības traucējumi
- Grēmas
- Patoloģija, ko var konstatēt izmeklējumu laikā: asinis vai olbaltumvielas urīnā, palēnināta sirdsdarbība, neregulāra vai normai neatbilstoša sirdsdarbība, augsts asinsspiediens
- MS recidīvs
- Trīce, jušanas zudums, dedzinoša vai durstoša sajūta
- Pārmērīgi aktīvs vai nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris vai kākslis (vairogdziedzera pietūkums kaklā)
- Roku un/vai kāju pietūkums
- Redzes problēmas
- Nemiers
- Normām neatbilstoši smags, ilgstošs vai neregulārs menstruālais cikls
- Akne, ādas apsārtums, pārmērīga svīšana
- Deguna asiņošana, zilumi
- Matu izkrišana

Retāk sastopamas nevēlamās blakusparādības (var skart līdz 1 lietotājam no 100)

- **Infekcijas**: ģenitāliju herpes, acu infekcija, zobu infekcija
- Asinsreces traucējumi, anēmija
- Atlēta pēda
- Normām neatbilstoša vaginālā uztriepe
- Depresija
- Pastiprināta jutība
- Rīšanas grūtības
- Žagas
- Samazināts svars
- Aizcietējums
- Smaganu asiņošana
- Normām neatbilstoša aknu analīze
- Čulgas

Uzrādiet pacienta brīdinājumu karti un šo lietošanas instrukciju visiem ārstējošajiem ārstiem, ne tikai neirologam.

Šī informācija ir arī atrodama arī pacienta brīdinājumu kartē 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 “Der. līdz./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, lai novērstu iespējamo mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkstētu pārsniegt 8 stundas no 2°C līdz 8°C temperatūrā, pasargājot 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Lai palīdzētu izglītot pacientus saistībā ar iespējamām blakusparādībām un norādījumiem, kā rīkoties noteiktu blakusparādību gadījumā, ir pieejami tālāk minētie riska mazināšanas pasākumi:

1. Pacienta 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 recepti izrakstošā ārsta kontrolsaraksts

Skatiet zāļu aprakstu (pieejams iepriekš minētajā EMA tīmekļa vietnē).

Informācija par sagatavošanos LEMTRADA ievadīšanai un pacienta uzraudzība

- Pirmajās trīs jebkura ārstēšanas kursa dienās pacientiem tieši pirms LEMTRADA ievadīšanas 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 lietojamais pretherpes līdzeklis. Klīniskajos pētījumos divas reizes dienā pacientiem tika doti 200 mg aciklovira vai līdzvērtīgas zāles.
- Pilnīgi sākuma stāvokļa testi un skrīnings aprakstīts zāļu apraksta 4. apakšpunktā.
- Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai flakona saturā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdumā pamanāt 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 infūzijai vai glikozes (5%) šķīdumā infūzijai. 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, lai novērstu iespējamu mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkstētu pārsniegt 8 stundas no 2°C līdz 8°C temperatūrā, pasargājot no gaismas.
- Jāievēro procedūras par atbilstošu rīkošanos ar zālēm un iznīcināšanu. Izšķakstījumi un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.
- Pēc katras infūzijas 2 stundas pacientam ir jānovēro reakcijas saistībā ar infūziju. Ja nepieciešams, var sākt simptomātisku ārstēšanu — skatiet zāļu aprakstu. Līdz 4 gadiem pēc pēdējās infūzijas katru mēnesi turpiniet veikt analīzes attiecībā uz autoimūnajiem stāvokļiem. Sīkākai informācijai skatiet LEMTRADA veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatu vai skatiet zāļu aprakstu (pieejams iepriekš minētajā EMA tīmekļa vietnē).

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Nemot 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:

Listerioze/Listeria meningitis

Zāles, kurām piemīt modulējoša ietekme uz imūno sistēmu, piemēram, Lemtrada, var būt saistītas ar paaugstinātu oportūnistisku infekciju risku. Konstatēti kopumā 5 gadījuma ziņojumi (visi no ES). Vienam ar alemtuzumabu ārstētam, klīniskā pētījumā CAMMS223 iekļautam MS slimniekam attīstījās listēriju meningīts, četri bija spontāni ziņojumi par sistēmisku listeriozi vai *Listeria monocytogenes* meningītu pēcreģistrācijas periodā.

Bradikardija kā ar infūziju saistīta nevēlama blakusparādība

Klīniskos pētījumos ziņots par 71 bradikardijas gadījumu (55 pacientiem) (divi no šiem gadījumiem bija novērtēti kā būtiski, bet pārējie kā mazāk būtiski). Šajos pētījumos alemtuzumaba iedarbībai bija pakļauti kopumā 1505 pacienti. Vēl par 39 bradikardijas gadījumiem (8 no kuriem bija novērtēti kā būtiski, bet pārējie kā mazāk būtiski) informācija iegūta no alemtuzumaba pēcreģistrācijas ziņojumiem, kas saņemti uz 2015. gada 01. maiju. Katrs no 10 būtiskajiem, ar bradikardiju saistītajiem gadījumiem radās saistībā ar infūzijas izraisītām reakcijām.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ norādītos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešamas izmaiņas alemtuzumabu saturošu zāļu informācijā. Tika atjaunināta informācija zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā un atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos.

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.