

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 12 mg alemtuzumabi (*alemtuzumabum*) 1,2 ml-s (10 mg/ml).

Alemtuzumab on monoklonaalne antikeha, mida toodetakse imetajarakkude (hiina hamstri munasari) kultuuri suspensioonis toitainekeskkonnas rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu kuni kollakas kontsentraat pH-ga 7,0...7,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

LEMTRADA on näidustatud haigust modifitseeriva monoravina täiskasvanutele, kellel on väga aktiivne, ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, järgmistes patsiendirühmades:

- patsientidel, kellel on väga aktiivne haigus, vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga, või
- patsientidel, kellel on kiiresti progresseeruv haigus, mille puhul on 2 või enam invaliidistavat ägenemist aasta jooksul ja 1 või enam gadoliiniumiga esiletulevat kahjustuskollet aju magnetresonantsuuringul (MRT) või märkimisväärne T2-koldeleiu suurenemine võrreldes viimase MRT-uuringuga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi LEMTRADA'ga peab alustama ja jälgima haiglas, kus osutatakse intensiivravi, ning ainult neuroloogi poolt, kes on hulgiskleroosiga patsientide ravis kogenud. Käepärast peavad olema spetsialistid ning varustus kõrvaltoimete, eriti müokardi isheemia ja müokardiinfarkti, tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete, autoimmuunhaiguste ja infektsioonide diagnoosimiseks ja raviks.

Saadaval peavad olema vahendid tsütokiini vabanemise sündroomi, ülitundlikkuse ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

LEMTRADA'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ja patsiendijuhend ning neid tuleb teavitada LEMTRADA ravi riskidest (vt ka pakendi infoleht).

Annustamine

Alemtuzumabi soovituslik annus on 12 mg ööpäevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 2 ravikuurina, vajadusel koos 2 täiendava ravikuuriga.

Esmase ravi 2 ravikuuri:

- Esimene ravikuur: 12 mg ööpäevas 5 järjestikusel päeval (koguannus 60 mg)
- Teine ravikuur: 12 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna 12 kuud pärast esimest ravikuuri.

Vajadusel võib kaaluda kuni kahte täiendavat ravikuuri (vt lõik 5.1):

- Kolmas või neljas ravikuur: 12 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravikuuri (vt lõigud 4.1, 5.1).

Vahelejäätud annuseid ei tohi manustada plaanilise annusega samal päeval.

Patsientide järelkontroll

Esmaseks raviks soovitatakse 2 ravikuuri ja vajadusel kuni 2 täiendavat ravikuuri (vt annustamine) koos patsientide ohutusalase järelkontrolliga alates esimese ravikuuri alustamisest kuni vähemalt 48 kuud pärast teise ravikuuri viimast infusiooni. Kui manustatakse täiendav kolmas või neljas ravikuur, peab jätkama ohutusalast järelkontrolli vähemalt 48 kuud pärast viimast infusiooni (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroidiga vahetult enne LEMTRADA manustamist iga ravikuuri esimesel 3 päeval. Kliinilistes uuringutes said patsiendid eelravina 1000 mg metüülprednisolooni iga LEMTRADA ravikuuri esimesel 3 päeval.

Lisaks võib kaaluda premedikatsiooni antihistamiinide ja/või antipüreetikumidega enne LEMTRADA manustamist.

Kõikidele patsientidele tuleb suukaudselt manustada herpesnakkuse profülaktikat alates iga ravikuuri esimesest päevast kuni vähemalt 1 kuu pärast ravi LEMTRADA'ga (vt ka lõik 4.4, alalõik „Infektsioonid“). Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda ööpäevas või sellega samaväärset ravimit.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei osalenud patsiente vanuses üle 61 aasta. Ei ole kindlaks tehtud, kas eakad reageerivad ravile noorematest patsientidest erinevalt.

Neeru- või maksakahjustus

LEMTRADA't ei ole uuritud neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

LEMTRADA ohutus ja efektiivsus hulgiskleroosiga lastel vanuses 0...18 aastat ei ole veel tõestatud. Puudub alemtuzumabi asjakohane kasutus vastsündinutel kuni 10-aastastel lastel hulgiskleroosi ravimiseks. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

LEMTRADA't tuleb enne infusiooni lahjendada. Lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina ligikaudu 4 tunni jooksul.

Ravimiparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Raske aktiivse infektsiooniga patsiendid kuni selle täieliku taandumiseni.

Ohjamata hüpertensiooniga patsiendid.

Patsiendid, kellel on anamneesis pea- ja kaelaarterite dissektsioon.

Patsiendid, kellel on anamneesis insult.

Patsiendid, kellel on anamneesis stenokardia või müokardiinfarkt.

Teadaoleva hüübimishäirega patsiendid, ravi antiagregantidega või antikoagulantidega.

Patsiendid, kellel on lisaks hulgiskleroosile teised autoimmuunhaigused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

LEMTRADA ei ole soovitatav inaktiivse haigusega või olemasoleva raviga stabiilses faasis patsientidele.

LEMTRADA'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht, patsiendi hoiatuskaart ja patsiendijuhend. Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada ohtudest ja kasudest ning vajadusest osaleda järelkontrollis ravi alustamisest alates kuni vähemalt 48 kuud pärast LEMTRADA teise ravikuuri viimast infusiooni. Kui manustatakse täiendav ravikuur, peab jätkama ohutusosalast järelkontrolli kuni vähemalt 48 kuud pärast viimast infusiooni.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Autoimmuunsus

Ravi võib põhjustada autoantikehade teket ja suurendada riski autoimmuunvahendatud seisundite tekkeks, mis võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Teatatud on autoimmuunsetest seisunditest, sh kilpnäärme haigused, immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP), nefropaatiad (nt basaalmembraanivastane glomerulonefriit), autoimmuunne hepatiit, omandatud A-hemofiilia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, sarkoidoos ja autoimmuunentsefaliit. Turuletulekujärgselt on patsientidel täheldatud mitmeid autoimmuunseid häireid pärast ravi LEMTRADA'ga. Patsiente, kellel tekib autoimmuunsus, tuleb hinnata teiste autoimmuunvahendatud seisundite suhtes (vt lõik 4.3). Patsiendid ja arstid peavad olema teadlikud, et autoimmuunseid häireid võivad tekkida ka pärast 48-kuulist jälgimisperioodi.

Omandatud A-hemofiilia

Omandatud A-hemofiilia (VIII hüübimisfaktori vastased antikehad) juhtudest on teatatud nii kliinilises uuringus kui ka turuletulekujärgselt. Patsientidel tekivad tüüpiliselt spontaansed nahaalused hematoomid ja ulatuslikud verevalumid, kuid võivad tekkida hematuuria, ninaverejooks, seedetrakti või muud tüüpi veritsused. Kõigil selliste sümptomitega patsientidel tuleb määrata hüübimisnäitajad, sh aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (aPTT). Kui aPTT on pikenenud, tuleb patsient suunata hematoloogi vastuvõtule. Patsiente tuleb koolitada omandatud A-hemofiilia tunnuste ja sümptomite osas ja otsima kohe arstiabi, kui täheldatakse mõnda neist sümptomitest.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur

Turuletulekujärgselt on LEMTRADA'ga ravitud patsientidel teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri tekkest, sh surmaga lõppenud juhust. Trombootiline trombotsütopeeniline purpur on tõsine seisund, mis vajab kiiret hindamist ja viivitamatut ravi ning võib tekkida mitmeid kuid pärast LEMTRADA viimast infusiooni. Trombootilist trombotsütopeenilist purpurit võivad iseloomustada trombotsütopeenia, mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, neuroloogilised sümptomid, palavik ja neerukahjustus.

Autoimmuunentsefaliit

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud autoimmuunentsefaliidi juhtudest. Autoimmuunentsefaliidile on iseloomulik subakuutne algus (koos kuude jooksul toimuva kiire progressiooniga) mäluhäirete, muutunud vaimse seisundi või psühhiaatriliste sümptomitega, üldjuhul kombinatsioonis uute neuroloogiliste koldeleidudega ja krampihoogudega. Patsientidel, kellel kahtlustatakse autoimmuunentsefaliiti, tuleb diagnoosi kinnitamiseks ja teiste etioloogiate välistamiseks teha neuroloogilised piltuuringud (MRT), EEG, lumbaarpunktsioon ja sobivate biomarkerite seroloogilised uuringud (nt neuraalsed autoantikehad).

Immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP)

ITP raskeid juhte täheldati 12-l (1%) hulgiskleroosiga patsiendil, keda raviti kontrollitud kliinilistes uuringutes (vastab aastasele määrale 4,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta). Täiendavalt on täheldatud 12 rasket ITP juhtu mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul (kumulatiivne aastane määr 2,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta). Ühel patsiendil tekkis ITP, mida ei avastatud enne vereanalüüsi igakuise jälgimise nõuete rakendamist, ja patsient suri intratserebraalse verejooksu tagajärjel. 79,5%-l juhtudest algas ITP 4 aasta jooksul pärast esmakordset manustamist. Mõnel juhul algas ITP aastaid hiljem. ITP sümptomid võivad olla (loetelu pole ammendav) kergesti tekkivad verevalumid, petehhiad, spontaansed mukokutaansed verejooksud (nt ninaverejooks, verikõha) või tavapärasest vererohkemad või ebaregulaarsed menstruatsioonid. Hemoptüüs võib viidata ka anti-GBM haigusele (vt allpool) ja teha tuleb asjakohane diferentsiaaldiagnoos. Tuletage patsiendile meelde, et ta oleks tekkivate sümptomite suhtes tähelepanelik ja probleemide korral pöörduks viivitamatult arsti poole.

Enne ravi alustamist ja seejärel igakuiselt vähemalt 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni tuleb teha hemogramm koos diferentsiaalloodusega. Pärast seda perioodi tuleb laboratoorseid uuringuid teha ITP kahtluse ja kliinilise leiu alusel. ITP kahtlusel tuleb viivitamatult teha hemogramm.

Kui ITP teke leiab kinnitust, tuleb viivitamata alustada asjakohase raviga, sh kohene suunamine spetsialistile. Andmed hulgiskleroosi kliinilistest uuringutest on näidanud, et vereanalüüsi jälgimise nõuete järgimine ning ITP nähtude ja sümptomite alane koolitus on viinud ITP varasema avastamise ja ravini ning enamik juhtudest allub esimese rea ravile.

Nefropaatiad

Nefropaatiad, sh basaalmembraanivastast glomerulonefriiti (anti-GBM haigus) on täheldatud hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes 6 (0,4%) patsiendil mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul ja see tekkis üldiselt 39 kuu jooksul pärast LEMTRADA viimast manustamist. Kliinilistes uuringutes oli 2 anti-GBM haiguse juhtu. Mõlemad juhud olid tõsised, avastati varakult kliinilise ja laboratoorse jälgimise käigus ning lõppesid pärast ravi positiivselt.

Nefropaatia kliinilised tunnused võivad olla kreatiniini tõus seerumis, hematuuria ja/või proteiinuuria. Anti-GBM haiguse korral võib tekkida hemoptüüsina manifesteeruv alveolaarne verejooks, ehkki seda ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Hemoptüüs võib viidata ka ITP-le või omandatud A-hemofiiliale (vt eespool) ja teha tuleb asjakohane diferentsiaaldiagnoos. Patsientidele peab meenutama vajadust olla valvas võimalike sümptomite suhtes ning mis tahes probleemide korral pöörduda otsekohe arsti poole. Anti-GBM haigus võib põhjustada neerupuudulikkust, mis kiire ravita võib vajada dialüüsi ja/või siirdamist, ning ravimata jätmisel võib olla eluohtlik.

Enne ravi alustamist ja seejärel igakuiselt vähemalt 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni tuleb mõõta kreatiniini taset seerumis. Enne ravi alustamist ja vähemalt 48 kuu jooksul pärast viimast

infusiooni tuleb ühekuiste intervallidega teha uriinianalüüs koos mikroskoopiaga. Seerumi kreatiniinisalduse kliiniliselt olulisel muutusel algväärtusest ning seletamatu hematuuria ja/või proteinuuria korral tuleb patsienti viivitamatult edasi uurida võimaliku nefropaatia suhtes, kaasa arvatud kohene suunamine spetsialisti vastuvõtule. Nefropaatiade varane avastamine ja ravi võib halbade tulemuste riski vähendada. Pärast seda ajaperioodi tuleb laboratoorseid uuringuid teha nefropaatiale viitava kliinilise leiu alusel.

Kilpnäärmehäired

Endokriinseid häireid, sh autoimmuunseid kilpnäärmehäireid täheldati 36,8%-l patsientidest, keda hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodiga alates LEMTRADA esimesest manustamisest. Kilpnäärme haigusjuhte esines sagedamini varasemate kilpnäärmehäiretega patsientidel nii LEMTRADA kui ka beeta-1a-interferooni (IFNB-1a) ravirühmades. Täheldatud autoimmuunsete kilpnäärmehäirete hulka kuulusid hüpertüreos ja hüpotüreos. Enamik juhte olid kerge kuni keskmise raskusega. Tõsiseid juhte tekkis 4,4%-l patsientidest, sh Basedow' tõbi (tuntakse ka Gravesi tõvena), hüpertüreos, hüpotüreos, autoimmuunne türeoidiit ja struuma tekkisid rohkem kui 1 patsiendil. Enamik kilpnäärme haigusjuhte said tavapärasest medikamentoosest ravi, kuid mõnel patsiendil osutus vajalikuks kirurgiline sekkumine. Turuletulekujärgselt oli mitmel patsiendil, kellel arenes biopsiaga kinnitatud autoimmuunne hepatiit, eelnevalt tekkinud autoimmuunseid kilpnäärmehäireid.

Kilpnäärme talitluse laboratoorsed uuringud, nt kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme määramine, tuleb teha enne ravi algust ja seejärel iga 3 kuu järel kuni 48 kuu möödumiseni viimasest infusioonist. Pärast seda ajaperioodi tuleb laboratoorseid uuringuid teha kilpnäärme talitlushäirele viitava kliinilise leiu alusel või raseduse korral.

Kilpnäärmehaigused on eriti ohtlikud rasedatele (vt lõik 4.6).

Kliinilistes uuringutes tekkis kilpnäärme haigusjuht 74%-l patsientidest, kellel uuringut alustades leiti anti-türeoidperoksüdaasi (anti-TPO) antikehad, võrreldes 38%-ga patsientidest, kellel uuringut alustades antikehi ei leitud. Enamikul (ligikaudu 80%) patsientidest, kellel tekkis kilpnäärme haigusjuht pärast ravi, ei olnud ravieelselt anti-TPO antikehasid. Seega võib patsiendil tekkida kilpnäärme kõrvaltoime sõltumata ravieelsest anti-TPO antikehade olemasolust ning kõikidel patsientidel tuleb perioodiliselt teha kõik uuringud ülalkirjeldatud viisil.

Tsütopeeniad

Hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes on harva teatatud võimalikest autoimmuunsetest tsütopeeniast, nt neutropeenia, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeenia. Tsütopeeniast, sh neutropeenia jälgimiseks tuleb kasutada hemogrammi tulemusi (vt ITP lõik eespool). Kui tsütopeenia leiab kinnitust, tuleb viivitamata alustada sobiva meditsiinilise sekkumisega, sh spetsialisti juurde suunamine.

Autoimmuunne hepatiit ja maksakahjustus

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud autoimmuunse hepatiidi juhtudest (sh surmaga lõppenud ja maksasiirdamist vajanud juhud) ja infektsioonidega seotud maksakahjustustest (vt lõik 4.3). Maksatalitluse hindamiseks tuleb teha uuringud enne ravi alustamist ja selle ajal igakuiselt vähemalt 48 kuu jooksul pärast viimast infusiooni. Patsiente peab teavitama autoimmuunse hepatiidi ja maksakahjustuse riskist ning nendega seotud sümptomitest.

Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos

Turuletulekujärgselt on teatatud hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi (HLH) juhtudest (sh surmaga lõppenud) LEMTRADA'ga ravitud patsientidel. HLH on patoloogilise immuunaktivatsiooni eluohtlik sündroom, mida iseloomustavad ekstreemse süsteemse põletiku kliinilised tunnused ja sümptomid. HLH iseloomulikud tunnused on palavik, hepatomegalia ja tsütopeeniad. See on seotud kõrge suremusmääraga, kui haigust varakult ei diagnoosita ega ravita. Sümptomite tekkest on teatatud mõni kuu kuni neli aastat pärast ravi alustamist. Patsientidele tuleb selgitada HLH sümptomeid ja avaldumisaega. Patoloogilise immuunaktivatsiooni varaste ilmingutega patsientide seisundit tuleb kohe hinnata ja kaaluda HLH diagnoosi.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes määratleti infusiooniga seotud reaktsioone kui mis tahes kõrvaltoimeid, mis tekkisid LEMTRADA infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Enamik neist võib olla põhjustatud tsütokiinide vabanemisest infusiooni ajal. Enamikul LEMTRADA'ga ravitud hulgiskleroosiga patsientidest tekkisid kliinilistes uuringutes 12 mg LEMTRADA manustamise ajal ja/või kuni 24 tunni jooksul pärast manustamist kerged kuni keskmised infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli esimese ravikuuri ajal suurem kui järgnevate ravikuuride ajal. Läbi kõigi saadaolevate järelkontrollide (sh patsiendid, kes said täiendavaid ravikuure) kuulusid kõige sagedamate infusiooniga seotud reaktsioonide hulka peavalu, lööve, pürektsia, iiveldus, urtikaaria, sügelus, unetus, külmavärinad, kuumahood, väsimus, düspnoe, düsgeusia, ebamugavustunne rinnus, generaliseerunud lööve, tahhükardia, bradükardia, düspepsia, pearinglus ja valu. Tõsised reaktsioonid tekkisid 3%-l patsientidest ja olid peavalu, pürektsia, urtikaaria, tahhükardia, kodade virvendusarütmia, iiveldus, ebamugavustunne rinnus ja hüpotensioon. Anafülaksia kliinilised tunnused võivad olla sarnased infusioonireaktsioonide kliiniliste tunnustega, kuid on tõsisemad või potentsiaalselt eluohtlikud. Võrreldes infusiooniga seotud reaktsioonidega on anafülaksiaga seotud reaktsioonidest teatatud harva.

Infusioonireaktsioonide leevendamiseks soovitatakse premedikatsiooni (vt lõik 4.2).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati enamikule patsientidest antihistamiine ja/või antipüreetikume vähemalt enne ühte LEMTRADA infusiooni. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad patsientidel tekkida premedikatsioonist hoolimata. LEMTRADA infusiooni ajal ja vähemalt 2 tundi pärast infusiooni on soovitatav jälgida patsiente infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Vajadusel tuleb kaaluda jälgimisaja pikendamist (haiglas). Tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide tekkel tuleb intravenoosne infusioon viivitamatult peatada. Saadaval peavad olema vahendid anafülaksia või tõsiste reaktsioonide raviks (vt allpool).

Täiskasvanueas alanud Stilli tõbi (AOSD)

Turuletulekujärgselt on teatatud täiskasvanueas alanud Stilli tõve (*Adult Onset Still's disease*, AOSD) juhtudest LEMTRADA'ga ravitud patsientidel. AOSD on harvaesinev põletikuline seisund, mis vajab kiiret hindamist ja ravi. AOSD-ga patsientidel võib esineda kombinatsioon järgmistest nähtudest ja sümptomitest: palavik, artriit, lööve ja leukotsütoos ilma infektsioonita, pahaloomulised kasvaja ja teised reumaatilised seisundid. Kui nähtude ja sümptomite puhul ei ole võimalik tuvastada muud etioloogiat, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist LEMTRADA'ga.

Teised tõsised reaktsioonid, mis on ajaliselt seotud LEMTRADA infusiooniga

Turuletulekujärgselt on harva teatatud tõsistest, mõnikord surmaga lõppenud ja ettearvamatutest erinevate organsüsteemide kõrvaltoimetest. Enamikul juhtudest oli tekkeage 1...3 päeva pärast LEMTRADA infusiooni. Reaktsioonid on tekkinud pärast mis tahes annuse manustamist ja ka pärast 2. ravikuuri. Patsiente tuleb teavitada nähtudest ja sümptomitest ning nende ilmnemise algusajast. Patsientidele peab soovitama viivitamatult otsida arstiabi, kui tekib mõni neist sümptomitest, ja võimalusest, et need tekivad hiljem.

Hemorraagiline insult

Mitmed teatatud patsientidest olid vanuses kuni 50 aastat ja neil ei olnud anamneesis hüpertensiooni, veritsushäireid ega kaasuvat ravi antikoagulantide või antiagregantidega. Mõnel patsiendil esines enne verejooksu algväärtusega võrreldes suurenenud vererõhk.

Müokardi isheemia ja müokardiinfarkt

Mitmed teatatud patsientidest olid vanuses kuni 40 aastat ja neil ei olnud südame isheemiatõve riskitegureid. Mõnel neist patsientidest täheldati ebanormaalset vererõhu tõusu ja/või südame löögisageduse kiirenemist infusiooni ajal.

Pea- ja kaelaararterite dissektsioon

Pea- ja kaelaararterite dissektsiooni juhtudest, sh mitu dissektsiooni, on teatatud nii esimestel päevadel pärast infusiooni LEMTRADA'ga kui ka hiljem, esimese kuu jooksul pärast infusiooni.

Pulmonaalne alveolaarne verejooks

Ajaliselt seotud juhud, millest teatati, ei olnud seotud basaalmembraanivastase glomerulonefriidiga (Goodpasture sündroom).

Trombotsütopeenია

Teatatud trombotsütopeeniat tekkis esimestel päevadel pärast infusiooni (erinevalt ITP-st). See oli sageli isepiirduv ja suhteliselt kerge, kuigi raskusaste ja lõpptulemus ei olnud paljudel juhtudel teada.

Perikardiit

On teatatud harvadest perikardiidi, perikardi efusiooni ja teistest perikardijuhtudest, nii osana ägedast infusioonireaktsioonist kui ka hilisema algusega.

Pneumoniit

LEMTRADA infusioone saanud patsientidel on teatatud pneumoniidist. Enamik juhtudest tekkis esimese kuu jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. Patsiente peab juhendama, et nad teataksid pneumoniidi sümptomitest, mille hulka võivad kuuluda õhupuudus, köha, vilistav hingamine, valu või pingetunne rindkeres ja hemoptüüs.

Infusioonijuhised LEMTRADA infusiooniga ajaliselt seotud tõsiste kõrvaltoimete vähendamiseks

- Infusiooniaelne hindamine:
 - Teha patsiendile elektrokardiograafia ja määrata elutähtsate näitajate algväärtused, sh südame löögisagedus ja vererõhk.
 - Teha laboratoorsed uuringud (täisvereanalüüs koos diferentsiaalloodusega, transaminaaside aktiivsus seerumis, seerumi kreatiniinisaldus, kilpnäärme talitluse uuringud ja uriinianalüüs koos mikroskoopiaga).
- Infusiooni ajal
 - Jälgida pidevalt/tihti (vähemalt üks kord tunnis) patsiendi südame löögisagedust, vererõhku ja üldseisundit.
 - Katkestada infusioon
 - Raske kõrvaltoime tekkimisel
 - Kui patsiendil tekivad kliinilised sümptomid, mis viitavad infusiooniga seotud tõsise kõrvaltoime tekkimisele (müokardi isheemia, hemorraagiline insult, pea- ja kaelaararterite dissektsioon või pulmonaalne alveolaarne verejooks)
- Infusioonijärgselt:
 - Infusioonireaktsioonide jälgimine on soovitatav vähemalt 2 tundi pärast LEMTRADA infusiooni. Patsiente, kellel on infusiooniga ajaliselt seotud tõsiste kõrvaltoimete (müokardi isheemia, hemorraagiline insult, pea- ja kaelaararterite dissektsioon või pulmonaalne alveolaarne verejooks) tekkele viitavad kliinilised sümptomid, peab hoolikalt jälgima kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Jälgimise aega tuleb pikendada (haiglaravile võtmine) vastavalt vajadusele. Patsientidele tuleb selgitada infusiooniga seotud reaktsioonide hilinenud tekkimise võimalust ja neid tuleb juhendada sümptomitest teatama ja otsima asjakohast arstiabi.
 - Trombotsüütide hulk tuleb määrata vahetult pärast infusiooni esimese infusioonikuuri 3. ja 5. päeval ja samuti vahetult pärast infusiooni iga järgneva ravikuuri 3. päeval. Kliiniliselt olulist trombotsütopeeniat tuleb jälgida kuni selle lahenemiseni. Tuleb kaaluda suunamist hematoloogi konsultatsioonile selle haldamiseks.

Infektsioonid

Hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes kestusega kuni 2 aastat tekkisid infektsioonid 71%-l patsientidest, keda raviti 12 mg LEMTRADA'ga, võrreldes 53%-ga patsientidest, keda raviti naha alla manustatava beeta-1a-interferooniga [IFNβ-1a] (44 µg 3 korda nädalas), ja infektsioonid olid

peamiselt kerge kuni keskmise raskusega. Infektsioonid, mis tekkisid sagedamini LEMTRADA'ga ravitud patsientidel kui IFNB 1a-ga ravitud patsientidel, olid näiteks nasofarüingiit, kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit, suu herpes, gripp ja bronhiit. Tõsised infektsioonid tekkisid 2,7%-l LEMTRADA'ga ravitud patsientidest võrreldes 1%-ga patsientidest, keda raviti IFNB-1a-ga hulgiskleroosi kontrollitud kliinilistes uuringutes. LEMTRADA rühmas esinenud tõsiste infektsioonide hulka kuulusid apenditsiit, gastroenteriit, pneumoonia, *herpes zoster* ja hambainfektsioonid. Infektsioonid olid üldiselt tüüpilise kestusega ja taandusid tavapärase medikamentoose raviga.

Mediaanselt 6,1-aastase (maksimaalselt 12-aastase) jälgimisperioodi jooksul, alates esimesest kokkupuutest LEMTRADA'ga, oli infektsioonide kumulatiivne aastane määr 0,99, võrreldes 1,27-ga kontrollitud kliinilistes uuringutes.

Tõsised *varicella zoster* viirusinfektsioonid, sh esmane *varicella* ja *varicella zoster*'i reaktivatsioon, tekkisid kliinilistes uuringutes sagedamini patsientidel, keda raviti 12 mg LEMTRADA'ga (0,4%) kui IFNB-1a-ga ravimisel (0%). 12 mg LEMTRADA'ga ravitud patsientidel (2%) on teatatud ka inimese papilloomiviiruse (HPV) emakakaelainfektsioonidest, sh emakakaela düsplaasiast ja anogenitaalsetest papilloomidest. Naispatsientidel on soovitatav teha HPV sõeluuring kord aastas.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud tsütomegaloviirusinfektsioonidest, sh tsütomegaloviiruse reaktivatsioon. Enamik juhtudest tekkis 2 kuu jooksul pärast alemtuzumabi manustamist. Enne ravi alustamist peab kaaluma seroloogilise immuunstaatus määrämist vastavalt kohalikele juhisteile.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud Epstein-Barri viiruse infektsioonist, sh reaktiveerumisest ning Epstein-Barri viirushepatiidi rasketest ja mõnikord surmaga lõppenud juhtudest.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes LEMTRADA ja IFNB-1a-ga ravitud patsientidel on teatatud ka tuberkuloosist. Aktiivsest ja latentsest tuberkuloosist, sh mõned dissemineerunud tuberkuloosi juhud, on teatatud 0,3%-l LEMTRADA'ga ravitud patsientidest, enamasti endeemilistes piirkondades. Enne ravi alustamist LEMTRADA'ga tuleb kõiki patsiente uurida nii aktiivse kui ka inaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes vastavalt kohalikule ravijuhendile.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud listerioosist/listeeriameningiidist, tavaliselt ühe kuu jooksul pärast LEMTRADA infusiooni. Infektsiooniriski vähendamiseks peavad LEMTRADA'ga ravitavad patsiendid vältima termiliselt töötlemata või puudulikult töödeldud lihasaaduste, toorjuustude ja pastöriseerimata piimasaaduste tarbimist kaks nädalat enne infusiooni, ravi ajal ning vähemalt üks kuu pärast LEMTRADA infusiooni.

Hulgiskleroosi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkisid pindmised seeninfektsioonid, eriti oraalne ja vaginaalne kandidiaas, sagedamini LEMTRADA'ga ravitud patsientidel (12%) kui IFNB-1a-ga ravitud patsientidel (3%).

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamist LEMTRADA'ga edasi lükata kuni infektsiooni lahenemiseni. LEMTRADA'ga ravitavaid patsiente peab juhendama, et nad teataksid infektsioonisümptomitest arstile.

Esimesel LEMTRADA ravipäeval tuleb alustada suukaudset herpesviiruse vastast profülaktikat, mis peab kestma vähemalt 1 kuu pärast iga ravikuuri lõppu. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda päevas või sellega samaväärset ravimit.

LEMTRADA't ei ole hulgiskleroosi raviks manustatud samaaegselt antineoplastiliste või immunosupressiivsete ravimitega või pärast neid. Sarnaselt muulaadse immunomoduleeriva raviga peab LEMTRADA manustamist kaaludes arvestama võimalikku koostoimet patsiendi immuunsüsteemile. LEMTRADA samaaegne kasutamine mis tahes sellise ravimiga võib suurendada immunosupressiooni riski.

Puuduvad andmed LEMTRADA seose kohta B-hepatiidi viiruse (HBV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) reaktivatsiooniga, sest tõendatud aktiivsete või krooniliste infektsioonidega patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Tuleb kaaluda kõrge HBV ja/või HCV infektsiooniriskiga patsientide sõeluuringut enne ravi alustamist LEMTRADA'ga ja ettevaatlik tuleb olla LEMTRADA määramisel patsientidele, kes on tuvastatud kui HBV ja/või HCV kandjad, sest neil patsientidel võib olla pöördumatu maksakahjustuse risk seoses olemasoleva viiruse võimaliku reaktivatsiooniga.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Teatatud on progresseeruva PML-i harvadest juhtudest (sh surmlõppega) hulgiskleroosiga patsientidel pärast ravi alemtuzumabiga. Alemtuzumabiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida kõikvõimalike nähtude suhtes, mis võivad viidata PML-le. Eriti oluliste riskifaktorite hulka kuuluvad eelnev immunosupressiivne ravi, eriti teised hulgiskleroosi ravimid, mis võivad teadaolevalt põhjustada PML-i.

Magnetresonantsuuringu leiud võivad ilmnedagi enne kliinilisi nähte või sümptomeid. Enne ravi alustamist alemtuzumabiga ja ravimi korduval manustamisel tuleb teha magnetresonantsuuring ning hinnata PML-i nähtude suhtes. Vajadusel tuleb teha täiendavad uuringud, sh tserebrospinaalvedeliku uuring JC-viiruse DNA määramiseks ja korduvad neuroloogilised läbivaatused. Arst peab olema eriti tähelepanelik PML-le viitavate sümptomite suhtes, mida patsient ei pruugi märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid). Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma ravist sugulasi või hooldajaid, kes võivad märgata sümptomeid, millest patsient ei ole teadlik. PML-i tuleks diferentsiaaldiagnoosina kaaluda kõigil alemtuzumabiga ravitavatel hulgiskleroosiga patsientidel, kellel on neuroloogilised sümptomid ja/või uued kahjustuskolled aju magnetresonantsuuringul.

PML-i diagnoosimisel ei tohi ravi alemtuzumabiga alustada ega taasalustada.

Äge akalkuloosne koletsüstiit

LEMTRADA võib suurendada ägeda akalkuloosse koletsüstiidi riski. Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis 0,2%-l LEMTRADA'ga ravitud hulgiskleroosiga patsientidest äge akalkuloosne koletsüstiit võrreldes 0%-ga patsientidest, keda raviti IFNB-1a-ga. Turuletulekujärgselt on täiendavalt teatatud ägeda akalkuloosse koletsüstiidi juhtudest LEMTRADA'ga ravitud patsientidel. Äge sümptomite tekkeni oli vahemikus 24 tundi kuni 2 kuud pärast LEMTRADA infusiooni. Enamik patsientidest sai konservatiivset ravi antibiootikumidega ja paranes ilma kirurgilise sekkumiseta; osale patsientidest tehti koletsüstektomia. Ägeda akalkuloosse koletsüstiidi sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, kõhu valulikkus, palavik, iiveldus ja oksendamine. Äge akalkuloosne koletsüstiit on seisund, mis võib olla seotud kõrge haigestumus- ja suremusmääraga, kui seda varakult ei diagnoosita ega ravita. Ägeda akalkuloosse koletsüstiidi kahtluse korral peab patsienti viivitamatult uurima ja ravima.

Pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt muu immunomoduleeriva raviga peab olema ettevaatlik, alustades ravi LEMTRADA'ga patsientidel, kellel on olnud ja/või on pahaloomuline kasvaja. Hetkel ei ole teada, kas LEMTRADA suurendab kilpnäärme pahaloomulise kasvaja tekkeriski, sest kilpnäärme autoimmuunsus on iseseisev riskitegur kilpnäärme pahaloomuliste kasvajate tekkimiseks.

Kontratseptsioon

Hiirtel täheldati LEMTRADA platsentaarbarjääri läbimist ja potentsiaalset farmakoloogilist aktiivsust gestatsiooni ajal ja pärast poegimist. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal LEMTRADA'ga ja 4 kuud pärast ravikuuri (vt lõik 4.6).

Vaktsiinid

Patsientidel on soovitatav täita kohalikud immuniseerimisalased nõuded vähemalt 6 kuud enne ravi alustamist LEMTRADA'ga. Immuunvastuse tekkimise võimet mis tahes vaktsiinile pärast ravi LEMTRADA'ga ei ole uuritud.

Elus viirusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust pärast LEMTRADA ravikuuri ei ole hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes ametlikult uuritud ja neid vaktsiine ei tohi manustada hulgiskleroosiga patsientidele, kes on hiljuti saanud LEMTRADA ravikuuri.

Varicella zoster viiruse antikehade määramine / vaktsineerimine

Sarnaselt mis tahes immuunmoduleeriva ravimiga tuleb enne LEMTRADA ravikuuri alustamist kõikidel tuulerõugeid mittepõdenud või *varicella zoster* viiruse (VZV) vastu vaktsineerimata patsientidel määrata VZV-vastased antikehad. Enne ravi alustamist LEMTRADA'ga tuleb kaaluda puuduvate antikehadega patsientide vaktsineerimist VZV vastu. VZV vaktsinatsiooni täieliku toime tekke võimaldamiseks lükake ravi LEMTRADA'ga edasi 6 nädalaks pärast vaktsineerimist.

Patsientide jälgimiseks soovitatavad laboratoorsed uuringud

Vähemalt 48 kuu kestel pärast LEMTRADA viimast ravikuuri tuleb regulaarsete intervallidega teha kliinilisi läbivaatusi ja laboratoorseid uuringuid, et jälgida patsiente autoimmuunhaiguste varaste sümptomite suhtes:

- diferentsiaalloendusega hemogramm, transaminaaside aktiivsus seerumis ja seerumi kreatiniinisaldus (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaste intervallidega);
- uriinianalüüs koos mikroskoopiaga (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaliste intervallidega);
- kilpnäärme talitluse uuringud, nt kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme määramine (enne ravi alustamist ja seejärel iga 3 kuu järel).

Ettevõtte rahastatud uuringute väline teave alemtuzumabi kasutamise kohta enne müügiloo väljastamist LEMTRADA'le

Järgmised kõrvaltoimed on tuvastatud enne LEMTRADA müügiloo väljastamist alemtuzumabi kasutamisel B-rakulise kroonilise lümfotsüüt leukeemia (B-KLL) ja muude haiguste raviks, üldjuhul suuremates annustes (nt 30 mg) ja sagedamini kui hulgiskleroosi ravis soovituslik. Kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, mistõttu ei ole alati võimalik nende sagedust usaldusväärselt hinnata ega teha kindlaks põhjuslikku seost alemtuzumabiga.

Autoimmuunhaigused

Alemtuzumabiga ravitud patsientidel teatatud autoimmuunhaiguste hulka kuuluvad neutropeenia, hemolüütiline aneemia (sh üks surmaga lõppenud juht), omandatud hemofiilia, basaalmembraanivastane glomerulonefriit ja kilpnäärmehaigused. Alemtuzumabiga ravitud ilma hulgiskleroosita patsientidel on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud autoimmuunsetest häiretest, sh autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, Guillaini-Barré sündroom ja krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia. Ühel alemtuzumabiga ravitud onkoloogilisel patsiendil teatati positiivsest Coombsi testist. Ühel alemtuzumabiga ravitud onkoloogilisel patsiendil teatati surmaga lõppenud transfusiooniga seotud transplantaat-peremehe-vastu haigusest.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Hulgiskleroosi puhul kasutatavatest annustest suuremate ja sagedamate annustega alemtuzumabiga ravimisel on ilma hulgiskleroosita patsientidel täheldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infusiooniga seotud reaktsioone, sh bronhospasm, hüpoksia, sünnikoop, kopsuinfiltiaat, äge respiratoorse distressi sündroom, hingamisseiskus, müokardiinfarkt, arütmiaid, äge südamepuudulikkus ja südameseiskus. Teatatud on ka tõsistest anafülaktilistest ja muudest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Hulgiskleroosi mittepõdevate patsientide ravimisel alemtuzumabiga suuremas annuses ja sagedamini kui hulgiskleroosi puhul on teatatud tõsistest ja mõnikord surmaga lõppenud viiruslikest, bakteriaalsetest, algloomade põhjustatud ja seeninfektsioonidest, sh latentsete infektsioonide reaktivatsioonist.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Hulgiskleroosita patsientidel on teatatud tõsistest veritsusreaktsioonidest.

Südame häired

Alemtuzumabiga ravitud hulgiskleroosita patsientidel, keda on eelnevalt ravitud potentsiaalselt kardiotoksiliste ainete, on teatatud südame paispuudulikkusest, kardiomiopatiast ja väljutusfraktsiooni langusest.

Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivsed häired

Ettevõtte rahastatud uuringute väliselt on täheldatud Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivseid häireid.

LEMTRADA sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hulgiskleroosiga patsientidele soovitatavat annust kasutades ei ole LEMTRADA'ga läbi viidud ametlikke ravimite koostoimeuuringuid. Kontrollitud kliinilises uuringus pidid hulgiskleroosiga patsiendid lõpetama eelneva ravi beetainterferooni ja glatirameeratsetaadiga 28 päeva enne ravi alustamist LEMTRADA'ga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Kontsentratsioon seerumis oli madal või tuvastamatu ligikaudu 30 päeva pärast iga ravikuuri. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid LEMTRADA ravikuuri ajal ja kuni 4 kuud pärast iga ravikuuri.

Rasedus

Alemtuzumabi kasutamise kohta rasedatel on olemas piiratud andmed. LEMTRADA't tohib rasedatele manustada ainult juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

Inimese IgG läbib teadaolevalt platsentaarbarjääri; alemtuzumab võib samuti läbida platsentaarbarjääri ja olla seega lootele potentsiaalselt ohtlik. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas alemtuzumabi manustamine rasedatele naistele võib kahjustada loodet või mõjutada reproduktiivsüsteemi.

Kilpnäärmehaigustega (vt lõik 4.4 „Kilpnäärmehäired“) kaasnevad rasedatele naistele erilised riskid. Hüpotüreooosi raseduse ajal ravimata jäämine suurendab raseduse katkemise ja loote haiguste, nt vaimse alaarengu või kääbuskasvu, tekkeriski. Gravesi tõvega emadel võivad ema kilpnääret stimuleeriva hormooni retseptori antikehad kanduda üle arenevale lootele ja põhjustada mööduvat vastsündinute Gravesi tõbe.

Imetamine

Alemtuzumabi manustamisel imetavatele emashiirtele leiti seda nende piimas ja järglaste organismis.

Ei ole teada, kas alemtuzumab eritub rinnapiima. Riski imetatavale vastsündinule või imikule ei saa välistada. Seetõttu tuleb imetamine lõpetada iga LEMTRADA ravikuuri ajaks ja 4 kuuks pärast iga ravikuuri viimast infusioonikorda. Rinnapiimaga edasi antava immuunsuse kasu imetatavale vastsündinule või imikule võib siiski üles kaaluda potentsiaalse riski kokkupuutest alemtuzumabiga.

Fertiilsus

LEMTRADA mõju kohta fertiilsusele puuduvad piisavad kliinilised ohutusalsed andmed.

Alamuuringus 13-l meessoost LEMTRADA'ga ravitud patsiendil (raviannus kas 12 mg või 24 mg) ei leitud tõendeid aspermias, azoospermias, püsivalt langenud spermatoosidide arvust, motiilsuse häiretest ega spermatoosidide morfoloogiliste kõrvalekallete suurenemisest.

CD52 sisaldub teadaolevalt inimese ja näriliste reproduktiivsüsteemi kudedes. Loomkatsed on näidanud toimet humaniseeritud hiirte fertiilsusele (vt lõik 5.3), võimalik mõju inimese fertiilsusele kokkupuuteperioodi ajal ei ole olemasolevate andmete põhjal siiski teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

LEMTRADA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Enamikul patsientidest tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis ilmnevad ravi ajal või 24 tunni jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. Mõned infusiooniga seotud reaktsioonid (nt peapööritus) võivad patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada ning nende taandumiseni tuleks olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist kliinilistes uuringutes

Kliiniliste uuringute koondandmete analüüsi ohutuspopulatsioon koosneb 1486 hulgiskleroosiga patsiendist, keda raviti LEMTRADA'ga (12 mg või 24 mg), jälgimisperioodi mediaanseks kestuseks 6,1 aastat (maksimaalselt 12 aastat), andes kogutulemuseks 8635 patsiendiaasta pikkuse ohutuse kontrollperioodi.

Olulisimad kõrvaltoimed on autoimmuunhaigused (ITP, kilpnäärmehaigused, nefropaatiad, tsütopeeniad), infusiooniga seotud reaktsioonid ja infektsioonid. Neid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Kõige tavalisemad LEMTRADA kõrvaltoimed ($\geq 20\%$ patsientidest) olid lööve, peavalu, pürektsia ja hingamisteede infektsioonid.

Kõrvaltoimete tabel

Allolev tabel põhineb kõikide kliiniliste uuringute olemasolevate järelkontrollide ohutuse koondandmetel kõikide patsientide kohta, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt ravimijärelevalve meditsiinisõnastiku (MedDRA) organsüsteemi klassidele (SOC) ja eelisterminile (PT). Esinemissagedused on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed uuringutes 1, 2, 3 ja 4 ning turuletulekujärgsest ohutusseirest, mida täheldati patsientidel, keda raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, herpesviirus-infektsioon ¹	<i>Herpes zoster</i> infektsioon ² , alumiste hingamisteede infektsioon, gastroenteriit, suu kandidiaas, vulvo-vaginaalne kandidiaas, gripp, kõrva-infektsioon, pneumoonia, vaginaal-infektsioon, hamba-infektsioon	Onühhomükoos, gingiviit, naha seen-infektsioon, tonsilliit, äge sinusiit, tselluliit, tuberkuloos, tsütomegaloviirus-infektsioon		Listerioos/ listeria-meningiit, Epstein-Barri viiruse infektsioon (sh reaktivatsioon)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)		Nahapapilloom			
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia, leukopeenia, sh neutropeenia	Lümf-adenopaatia, immuun-trombotsütopeeniline purpur, trombotsütopeenia, aneemia, hematokriti langus, leukotsütoos	Pan-tsütopeenia, hemolüütiline aneemia, omandatud A-hemofiilia	Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, trombootiline trombotsütopeeniline purpur	
Immuunsüsteemi häired		Tsütokiinide vabanemise sündroom*, ülitundlikkus, sh anafülaksia*	Sarkoidoos		
Endokriinsüsteemi häired	Basedow' tõbi, hüpertüreos, hüpötüreos	Autoimmuunne türeoidiit, sh subakuutne türeoidiit, struuma, kilpnäärme-vastaste antikehade leid			
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isu vähenemine		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Psühhiaatrilised häired		Unetus*, ärevus, depressioon			
Närvisüsteemi häired	Peavalu*	Hulgiskleroosi ägenemine, pearinglus*, hüpersteesia, paresteesia, treemor, düsgeusia*, migreen*	Sensoorsed häired, hüperesteesia, pingepeavalu, auto-immuunne entsefaliit		Hemorraagiline insult**, pea- ja kaelaarterite dissektsioon**
Silma kahjustused		Konjunktiviit, endokriinne oftalmopaatia, hägune nägemine	Diploopia		
Kõrva ja labürindi häired		Vertiigo	Kõrvavalu		
Südame häired	Tahhükardia*	Bradükardia*, palpitatsioonid*	Kodade virvendus*		Müokardi isheemia**, müokardi-infarkt**
Vaskulaarsed häired	Kuumahood*	Hüpotensioon*, hüpertensioon*			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe*, köha, ninaverejooks, luksumine, orofarüngeaalne valu, astma	Pitsitustunne kurgus*, kurguärritus, pneumoniit		Pulmonaalne alveolaarne hemorraagia**
Seedetrakti häired	Iiveldus*	Kõhuvalu, oksendamise, diarröa, düspepsia*, stomatiit	Kõhukinnisus, gastro-ösofageaalne reflukshaigus, igemete veritsus, suukuivus, düsfaagia, seedetrakti häired, veriroe		
Maksa ja sapiteede häired		Aspartaadi amino-transferaasi tõus,alaniini amino-transferaasi tõus	Koletsüstiit, sh akalkuloosne koletsüstiit ja äge akalkuloosne koletsüstiit		Autoimmuunne hepatiit, hepatiit (seoses Epstein-Barri viiruse infektsiooniga)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria*, lööve*, sügelus*, generaliseerunud lööve*	Erüteem*, ekhümoosid, alopeetsia, hüperhidroos, akne, nahakahjustus, dermatiit	Villide teke, öine higistamine, näo paistetus, ekseem, vitiliigo, koldeline alopeetsia		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasevalu, lihasnõrkus, liigesevalu, seljavalu, jäsemete valu, lihasspasmid, kaelavalu, lihaste ja luustiku valu	Lihaste ja luustiku jäikus, jäsemete düskomfort		Täiskasvanueas alanud Stilli tõbi (AOSD)
Neerude ja kuseteede häired		Proteinuuria, hematuuria	Neerukivid, ketonuuria, nefropaatiad, sh basaalmembraanivastane glomerulonefriit		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia, ebaregulaarsed menstruationsioonid	Emakakaela düsplaasia, amenorröa		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekia*, väsimus*, külmavärinad*	Ebamugavustunne rindkeres*, valu*, perifeersed tursed, asteenia, gripilaadne haigus, halb enesetunne, valu infusioonikohal			
Uuringud		Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine	Kaalulangus, kaalutõus, erütrotsüütide arvu langus, bakterileid uuringus, vere glükoosi-sisalduse suurenemine, erütrotsüütide keskmise mahu suurenemine		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Põrutus, infusiooniga seotud reaktsioon			

¹ Herpesviirusinfektsioon hõlmab järgmisi eelistamineid: suu herpes, *herpes simplex*, genitaalherpes, herpesviirusinfektsioon, suguelundite *herpes simplex*, herpesdermatiit, silmade *herpes simplex*, seroloogiliselt positiivne *herpes simplex*.

² *Herpes zoster* hõlmab järgmisi eelistamineid: *herpes zoster*, naha dissemineerunud *herpes zoster*, silmade *herpes zoster*, silmaherpes, neuroloogiline *herpes zoster* infektsioon, *herpes zoster* meningiit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tabelis 1 tärniga (*) märgitud kõrvaltoimed hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioonidena teatatud kõrvaltoimeid.

Tabelis 1 kahe tärniga (**) märgitud kõrvaltoimeid täheldati turuletulekujärgselt, enamik neist tekkis 1...3 päeva pärast LEMTRADA infusiooni mis tahes annuse manustamise järgselt ravikuuri jooksul.

Neutropeenia

Raske (sh surmaga lõppenud) neutropeenia juhtudest on teatatud 2 kuu jooksul pärast infusiooni LEMTRADA'ga.

Ohutusprofiil pikaajalisel jälgimisperioodil

Kõrvaltoimete liik, sh tõsidus ja raskus, mida täheldati LEMTRADA ravirühmades kogu olemasoleva jälgimisperioodi jooksul (sh patsiendid, kes manustasid täiendavaid ravikuure) oli sarnane toimiva kontrollravimiga uuringutes täheldatuga. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli 1. ravikuuri puhul suurem kui järgnevate ravikuuride puhul.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes jätkanud patsientidel, kes ei saanud ühtki LEMTRADA täiendavat ravikuuri pärast kahte esmast ravikuuri, oli enamiku kõrvaltoimete määr (juhte patsiendiaasta kohta) 3. kuni 6. aastal samaväärne või vähenenud, võrreldes esimese ja teise aastaga. Kilpnäärme kõrvaltoimete määr oli kõrgeim kolmandal aastal ja seejärel vähenes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati kahele hulgiskleroosiga patsiendile ühe infusiooniga kogemata kuni 60 mg LEMTRADA't (st esmase ravikuuri koguannus) ja neil tekkisid tõsised kõrvaltoimed (peavalu, lööve ja kas hüpotensioon või siinustahhükardia). Kliinilistes uuringutes testitust suuremad LEMTRADA annused võivad suurendada infusiooniga seotud kõrvaltoimete või selle immuunmõjude intensiivsust ja/või kestust.

Alemtuzumabi üleannustamise vastu pole teadaolevat antidooti. Ravi seisneb ravimi manustamise peatamises ja toetavas ravis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosuppressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG06

Toimemehhanism

Alemtuzumab on rekombinantne DNA-põhine humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on suunatud rakupinna 21...28 kD glükoproteiini CD52 vastu. Alemtuzumab on IgG1 kapp antikeha, millel on inimese muutuv ja konstantne regioon ning närilise (roti) monoklonaalse antikeha komplementaarsust määratlevad regioonid. Antikeha ligikaudne molekulmass on 150 kD.

Alemtuzumab seondub rakupinna antigeeni CD52-ga, mida leidub palju T- (CD3+) ja B-lümfotsüütidel (CD19+) ning vähem loomulikel tapjarakkudel, monotsüütidel ja makrofaagidel. Neutrofiilidel, plasmarakkudel ja luuüdi tüvirakkudel on CD52 vähe või üldse mitte. Alemtuzumab toimib antikehast sõltuva rakkude tsütolüüsi ja komplemedi vahendatud lüüsi kaudu pärast seondumist T- ja B-lümfotsüütide rakupinnale.

Mehhanismi, mille kaudu LEMTRADA hulgiskleroosile ravitoimet avaldab, ei ole täielikult välja selgitatud. Uuringud viitavad siiski immunomoduleerivale toimele lümfotsüütide kulutamise ja taastekke kaudu, sh:

- Mõnede lümfotsüütide alarühmade arvu, proportsioonide ja omaduste muutumine pärast ravi
- Regulaatorsete T-rakkude alarühmade osakaalu suurenemine
- T- ja B-mälurakkude osakaalu suurenemine
- Mõõduvad toimed kaasasündinud immuunsuse komponentidele (st neutrofiilid, makrofaagid, NK-rakud)

Tsirkuleerivate B- ja T-rakkude arvu langus LEMTRADA toimet ja sellele järgnev repopulatsioon võib vähendada ägenemiste tekke võimalust, mis lõpuks aeglustab haiguse progresseerumist.

Farmakodünaamilised toimed

LEMTRADA langetab tsirkuleerivate T- ja B-lümfotsüütide arvu pärast iga ravikuuri; madalamaid väärtusi on täheldatud 1 kuu pärast ravikuuri lõppu (varaseim ravijärgne ajapunkt III faasi uuringutes). Lümfotsüütide populatsioon taastub aja jooksul ja B-rakud taastumine lõpeb tavaliselt 6 kuuga. CD3+ ja CD4+ lümfotsüütide arv tõuseb normi poole aeglasemalt ning üldjuhul ei taastu algväärtuseni 12 kuu jooksul pärast ravi. Ligikaudu 40%-l patsientidest jõudis lümfotsüütide koguarv normi alumise piirini 6 kuud pärast iga ravikuuri ja ligikaudu 80%-l patsientidest jõudis lümfotsüütide koguarv normi alumise piirini 12 kuud pärast iga ravikuuri.

Neutrofiile, monotsüüte, eosinofiile, basofiile ja loomulikke tapjarakke mõjutab LEMTRADA vaid mõõduvalt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alemtuzumabi ohutust ja efektiivsust hulgiskleroosi ravis hinnati 3 randomiseeritud, pimemeetodil hinnatud, aktiivse võrdlusravimiga kliinilises uuringus ja 1 kontrollrühmata, pimemeetodil hinnatud jätku-uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) patsientidel.

Uuringute 1, 2, 3 ja 4 uuringuplaan ja demograafilised näitajad on esitatud tabelis 2

Tabel 2: Uuringute 1, 2, 3 ja 4 uuringuplaan ja lähtenäitajad			
	Uuring 1	Uuring 2	Uuring 3
Uuringu nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Uuringuplaan	Kontrollitud, randomiseeritud, hindaja pimemeetod	Kontrollitud, randomiseeritud, hindaja ja annuse pimemeetod	Kontrollitud, randomiseeritud, hindaja pimemeetod
Haiguse anamnees	Aktiivse hulgiskleroosiga patsiendid, mis on määratletud kui vähemalt 2 haiguse ägenemist viimase 2 aasta jooksul.		Aktiivse hulgiskleroosiga patsiendid, mis on määratletud kui vähemalt 2 haiguse ägenemist viimase 2 aasta jooksul ja 1 või enam kontrasteeruvat kahjustust
Jälgimisperiood	2 aastat		3 aastat‡
Uuringupopulatsioon	Eelnevalt ravimata patsiendid	Eelneva ravi suhtes ebapiisava ravivastusega patsiendid*	Eelnevalt ravimata patsiendid
Lähtenäitajad			
Keskmine vanus (aastat)	33	35	32
Haiguse keskmine/mediaanne kestus	2,0/1,6 aastat	4,5/3,8 aastat	1,5/1,3 aastat
Hulgiskleroosi eelneva ravi keskmine kestus (≥ 1 ravimit)	Puudub	36 kuud	Puudub
%, kes olid saanud ≥ 2 eelnevat hulgiskleroosi ravikuuri	Ei ole kohaldatav	28%	Ei ole kohaldatav
EDSS-skoori keskmine lähteväärtus	2,0	2,7	1,9
Uuring 4			
Uuringu nimi	CAMMS03409		
Uuringuplaan	Kontrollimata, pimemeetodil hinnatud jätku-uuring		
<u>Uuringupopulatsioon</u>	Patsiendid, kes osalesid uuringutes CAMMS223, CAMMS323 või CAMMS32400507 (vt lähtenäitajaid ülalpool)		
<u>Jätkuperioodi</u> kestus	4 aastat		

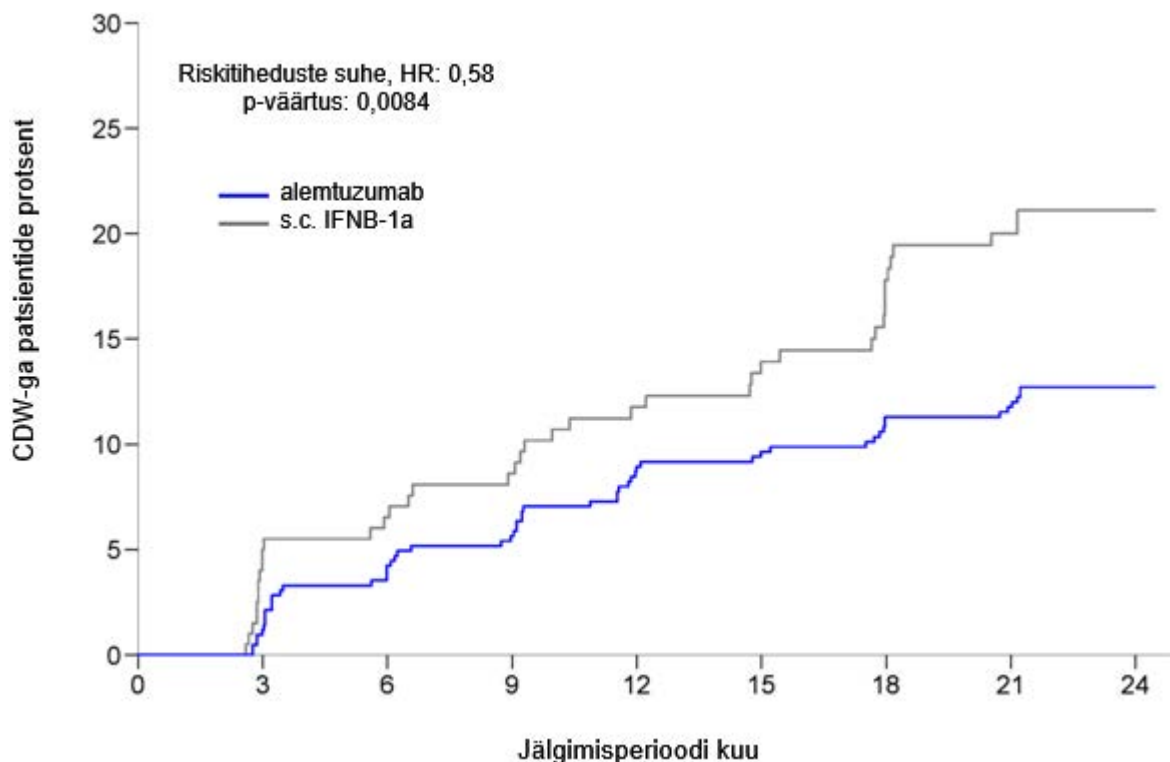
* Määratletud patsientidena, kellel on olnud vähemalt 1 ägenemine pärast vähemalt 6-kuulist ravi beetainterferooniga või glatirameeratsetaadiga.

‡ Uuringu esmast tulemusnäitajat hinnati 3. aastal. Täiendava jälgimise lisaandmed on mediaanselt 4,8 aasta (maksimaalselt 6,7) kohta.

Uuringute 1 ja 2 tulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3: Uuringute 1 ja 2 olulised kliinilised ja MRT-tulemused				
	Uuring 1		Uuring 2	
Uuringu nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Kliinilised tulemusnäitajad				
Ägenemiste määr ¹ Ägenemiste määr aasta kohta (ingl ARR) (95% CI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Sageduste suhe (95% CI) Riski vähenemine	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Puue ¹ (Puude kinnitatud süvenemine [ingl CDW]) ² Patsiendid, kellel on 6 kuu CDW (95% CI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)	0,70 (0,40; 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p = 0,0084)	
Ilma ägenemiseta patsiendid) 2. aastal (95% CI)	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)
EDSS-skoori muutus võrreldes algväärtusega 2 ³ . aastal (95% CI)	-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)
MRT tulemusnäitajad (0...2 aastat)				
MRT-T2 koldeleiu ruumala mediaanne protsentuaalne muutus	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Uute või suurenevate T2-kolletega patsiendid 2. aastal	48,5% (p = 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%
Gadoliiniumiga esiletulevate kolletega patsiendid 2. aastal	15,4% (p = 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Uute madala tihedusega T1-kolletega patsiendid 2. aastal	24,0% (p = 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Aju parenhüümifraktsiooni mediaanne protsentuaalne muutus	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	0,810
1 Esmased tulemusnäitajad: ARR & CDW. Uuring oli edukas, kui saavutati vähemalt üks kahest esmasest tulemusnäitajast. 2 Puude kinnitatud süvenemine (ingl <i>confirmed disability worsening</i> , CDW) oli määratletud vähemalt 1-punktilise tõusuna puudeseisundi laiendatud skaalal (ingl <i>expanded disability status scale</i> , EDSS) EDSS-skoori lähteväärtusest ≥ 1,0 (1,5-punktiline tõus patsientidel, kelle EDSS-skoori lähteväärtus oli 0), mis püsis 6 kuud. 3 Hinnanguline, kasutades korduvateks mõõtmisteks kombineeritud mudelit.				

Joonis 1: Aeg puude 6-kuulise kinnitatud süvenemiseni (CDW) uuringus 2



Ägenemise raskusaste

Kooskõlas toimega ägenemiste määrale näitasid uuringu 1 (CAMMS232) täiendavad analüüsid, et LEMTRADA'ga annuses 12 mg ööpäevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähenemine 61%, $p = 0,0056$) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi (vähenemine 58%, $p < 0,0001$), võrreldes IFNB-1a-ga.

Uuringu 2 (CAMMS32400507) täiendavad analüüsid näitasid, et LEMTRADA'ga annuses 12 mg ööpäevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähenemine 48%, $p = 0,0121$) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi (vähenemine 56%, $p < 0,0001$) või hospitaliseerimist (vähenemine 55%, $p = 0,0045$), võrreldes IFNB-1a-ga.

Puude kinnitatud vähenemine (ingl *confirmed disability improvement, CDI*)

Aeg CDI alguseni oli määratletud vähemalt 1-punktilise langusena puudeseisundi laiendatud skaalal (EDSS) EDSS-skoori lähteväärtusest ≥ 2 , mis püsis vähemalt 6 kuud. CDI on puude püsiva paranemise mõõt. Uuringus 2 saavutas CDI 29% LEMTRADA'ga ravitud patsientidest, kuid selle tulemuseni jõudsid ainult 13% subkutaanse IFNB-1a-ga ravitud patsientidest. Erinevus oli statistiliselt oluline ($p = 0,0002$).

Uuring 3 (II faasi uuring CAMMS223) hindas LEMTRADA ohutust ja efektiivsust RRMS-iga patsientidel 3 aasta jooksul. Patsientide EDSS-skoor oli 0...3,0, neil oli olnud vähemalt 2 hulgiskleroosi kliinilist episoodi 2 eelneval aastal ja uuringusse kaasamisel oli ≥ 1 gadoliiniumiga esiletulev kolle. Patsientidel ei olnud hulgiskleroosi varem ravitud. Patsiente raviti LEMTRADA'ga 12 mg ööpäevas ($N = 108$) või 24 mg ööpäevas ($N = 108$), manustatuna üks kord ööpäevas uuringu alguskuul (kuu 0) 5 päeva ja 12. kuul 3 päeva, või subkutaanse IFNB-1a-ga ($N = 107$), manustatuna subkutaanselt annuses 44 μg 3 korda nädalas 3 aasta jooksul. Nelikümmend kuus patsienti said kolmanda ravikuuri LEMTRADA'ga 12 mg ööpäevas või 24 mg ööpäevas 24. kuu 3 päeval.

3. aastaks oli LEMTRADA vähendanud 6 kuu CDW riski 76% võrra (riskitiheduste suhe, HR 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) ja vähendanud ägenemiste määra aasta kohta (ingl *annualised relapse rate, ARR*) 67% võrra (määra suhe 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$), võrreldes subkutaanse IFNB-1a-ga. LEMTRADA'ga 12 mg ööpäevas olid EDSS-skoorid (algväärtusega võrreldes paranenud) oluliselt madalamad 2 jälgimisaasta jooksul, võrreldes IFNB-1a-ga ($p < 0,0001$).

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga patsientide alarühmas, kus eelneval aastal oli 2 või enam ägenemist ja vähemalt 1 gadoliiniumiga esiletulev T1-kolle, oli retsidiivide määr aasta kohta 0,26 (95% CI: 0,20; 0,34) LEMTRADA ravirühmas (n = 205) ja 0,51 (95% CI: 0,40; 0,64) IFNB-1a rühmas (n = 102; p < 0,0001). See analüüs hõlmab ainult III faasi uuringute (CAMMS324 ja CAMMS323) andmeid, sest II faasi ja III faasi uuringute MRT algoritmid olid erinevad. Need tulemused on saadud tagasivaatava analüüsiga ja neid tuleb tõlgendada ettevaatusega.

Pikaajalise efektiivsuse andmed

Uuring 4 oli III faasi mitmekeskuseline, avatud, pimemeetodil hinnatud efektiivsuse ja ohutuse jätku-uuring RRMS-iga patsientidele, kes osalesid uuringutes 1, 2 või 3 (enne III ja II faasi uuringuid), et hinnata LEMTRADA pikaajalist efektiivsust ja ohutust. Uuring näitas efektiivsust ja ohutust mediaanselt 6 aasta kohta alates kaasamisest uuringutesse 1 ja 2. Jätku-uuringu (uuring 4) patsiendid võisid saada LEMTRADA täiendava(d) ravikuuri(de) pärast haiguse dokumenteeritud ägenemist, mida defineeriti kui vähemalt üks hulgiskleroosi ägenemine ja/või ≥ 2 uut või laienevat kahjustuskollet ajus või seljaajus magnetresonantsuuringus (MRT). Täiendava(te) kuuri(de)na manustati LEMTRADA't 12 mg ööpäevas 3 järjestikusel päeval (koguanus 36 mg) vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravikuuri.

91,8% patsientidest, kes uuringutes 1 ja 2 said ravi LEMTRADA'ga annuses 12 mg, kaasati uuringusse 4. Neist läbis uuringu 82,7%. Ligikaudu pooled (51,2%) patsientidest, keda algselt raviti uuringutes 1 või 2 LEMTRADA'ga annuses 12 mg ja kes kaasati uuringusse 4, said ainult 2 esmast ravikuuri LEMTRADA'ga ja ei manustanud teisi haigust modifitseerivaid ravimeid 6-aastase jälgimisperioodi jooksul.

46,6% patsientidest, keda algselt raviti LEMTRADA'ga annuses 12 mg ööpäevas uuringutes 1 ja 2, said täiendavaid ravikuure pärast hulgiskleroosi aktiivsuse dokumenteeritud tõendamist (ägenemine ja/või MRT) ja raviarsti kordusravi otsust. Ükski parameeter uuringusse kaasamisel ei võimaldanud määratleda patsiente, kes hiljem võiksid vajada ühte või enam täiendavat ravikuuri.

6 aasta vältel pärast esimest ravi LEMTRADA'ga oli järelkontrollis jätkavatel patsientidel hulgiskleroosi ägenemiste määr, magnetresonantsuuringus leitud aju kahjustuskolde moodustumine ja aju ruumala vähenemine samaväärne LEMTRADA raviefektiga uuringutes 1 ja 2, nagu ka valdavalt stabiilsed või paranenud puudeskoorid. Jätku-uuringus 4 oli patsientidel, keda raviti LEMTRADA'ga uuringutes 1 ja 2, vastavalt ARR 0,17 ja 0,23; CDW 22,3% ja 29,7%, sellal kui CDI saavutati 32,7%-l ja 42,5%-l. Uuringu 4 igal aastal püsis mõlema eelneva uuringu patsientidel uute T2-kollete (27,4% kuni 33,2%) või gadoliiniumiga esiletulevate kollete (9,4% kuni 13,5%) moodustumise madal risk ja aju parenhümifraktsiooni mediaanne protsentuaalne muutus aastast oli vahemikus 0,19% kuni -0,09%.

Patsientidel, kes said ühe või enama täiendava ravikuuri LEMTRADA'ga, täheldati ägenemiste määra, magnetresonantsuuringus ilmneva aktiivsuse ja keskmiste puudeskooride paranemist pärast esimest või teist kordusravi LEMTRADA'ga (3. ja 4. ravikuur) võrreldes eelneva aasta ravitulemustega. Neil patsientidel vähenes ARR tasemelt 0,79 kolmandale ravikuurile eelneval aastal tasemele 0,18 ühe aasta pärast ja keskmine EDSS-skoor tasemelt 2,89 tasemele 2,69. Uue või suurenevate T2-kolletega patsientide osakaal vähenes tasemelt 50,8% kolmandale ravikuurile eelneval aastal tasemele 35,9% ühe aasta pärast ja uute gadoliiniumiga esiletulevate kollete protsent tasemelt 32,2% tasemele 11,9%. Samasugust paranemist eelneva aastaga võrreldes täheldati pärast 4. ravikuuri ARR, keskmise EDSS-skoori ja T2-kollete ning gadoliiniumiga esiletulevate kollete osas. Need paranemised püsisid, kuid pikaajalise efektiivsuse (nt 3 ja 4 aastat pärast täiendavaid ravikuure) kohta ei saa teha kindlaid järeldusi, sest paljud patsiendid lõpetasid uuringu enne seda.

5 või enama ravikuuri kasud ja ohud ei ole kindlaks tehtud.

Immunogeensus

Sarnaselt kõigi terapeutiliste valkudega on võimalik immunogeensus. Andmed näitavad patsientide protsenti, kelle analüüsitulemused peeti alemtuzumabivastaste antikehade suhtes positiivseks, kasutades ensüüm-seotud immunosorbentanalüüsi (ELISA) ja kinnitamiseks konkureeriva sidumise analüüsi. Positiivseid proove hinnati täiendavalt voolutsütomeetrilise analüüsi abil inhibitsiooni suhtes *in vitro*.

Hulgiskleroosi kontrollitud kliinilistes uuringutes osalevatelt patsientidelt koguti 1., 3. ja 12. kuul pärast iga ravikuuri algust seerumiproovid, et määrata alemtuzumabivastaseid antikehi. Ligikaudu 85%-l LEMTRADA'ga ravitud patsientidest leiti uuringu vältel alemtuzumabivastased antikehad ja $\geq 90\%$ -l neist patsientidest leiti antikehad, mis inhibeerisid alemtuzumabi seondumist *in vitro*. Patsientidel, kellel tekkisid alemtuzumabivastased antikehad, juhtus see 15. kuuks alates esimesest manustamisest. Alemtuzumabivastaste või inhibeerivate alemtuzumabivastaste antikehade olemasolu ning efektiivsuse vähenemise, farmakodünaamika muutumise või kõrvaltoimete, sh infusiooniga seotud reaktsioonide tekke vaheline seos puudus kahe ravikuuri jooksul. Mõnel patsiendil täheldatud alemtuzumabivastaste antikehade kõrget tiitrit on seostatud lümfotsüütide mittetäieliku ammendumisega kolmanda või neljanda ravikuuri järgselt, kuid alemtuzumabivastastel antikehadel ei olnud selget mõju LEMTRADA kliinilisele efektiivsusele või ohutusprofiilile. Antikehade leid sõltub suurel määral analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Lisaks võivad täheldatavat antikehade (sh inhibeerivate antikehade) leidu analüüsis mõjutada mitmed tegurid, sh analüüsi meetodika, proovide käsitlemine, proovide kogumise aeg, samaaegselt võetavad ravimid ja kaasuvad haigused. Neil põhjustel võib LEMTRADA-vastaste antikehade esinemise võrdlemine teiste ravimpreparaatide vastaste antikehade esinemisega olla eksitav.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama alemtuzumabiga läbi viidud uuringute tulemusi vastsündinute kuni 10-aastaste laste hulgiskleroosi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet peatanud kohustuse esitada LEMTRADA'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (RRMS) korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alemtuzumabi farmakokineetikat hinnati kokku 216-l RRMS-iga patsiendil, kes said intravenoosseid infusioone kas 12 mg ööpäevas või 24 mg ööpäevas 5 järjestikust päeva ja seejärel 3 järjestikust päeva 12 kuud pärast esialgset ravikuuri. Kontsentratsioonid seerumis suurenesid ravikuuri iga järgneva annusega ja kõrgeimaid mõõdetud kontsentratsioone täheldati pärast ravikuuri viimast infusiooni. Manustades 12 mg ööpäevas oli keskmine C_{max} 3014 ng/ml esmase ravikuuri 5. päeval ja 2276 ng/ml teise ravikuuri 3. päeval. Alfa-poolväärtusaeg oli ligikaudu 4...5 päeva ja oli ravikuuride vahel võrreldav, viies madala või tuvastamatu kontsentratsioonini seerumis ligikaudu 30 päeva pärast iga ravikuuri.

Alemtuzumab on valk, mille eeldatav metaboolne rada on lagundamine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks laialtlevinud proteolüütiliste ensüümide toimel. Klassikalisi biotransformatsiooni uuringuid ei ole läbi viidud.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha järeldusi vanuse, rassi ega soo mõjust alemtuzumabi farmakokineetikale. Alemtuzumabi farmakokineetikat ei ole uuritud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi korral 55-aastastel ja vanematel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogeensus ja mutageensus

Alemtuzumabi kantserogeense või mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Fertiilsus ja reproduktsioon

Ravil alemtuzumabiga, manustatuna intravenoosselt annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas 5 järjestikust päeva (AUC 7,1 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku ööpäevase annuse korral), polnud mõju isaste huCD52 transgeensete hiirte fertiilsusele ja reproduktiivsele sooritusvõimele. Normaalse spermatooside arv oli kontrollrühmadega võrreldes oluliselt langenud

(< 10%) ja kõrvalekalletega spermatooside arv (lahtitunud pead või peade puudumine) oli oluliselt tõusnud (kuni 3%). Need muudatused ei mõjutanud siiski fertiilsust ja neid peeti seega mittekahjulikeks.

Emastel hiirtel, kellele annustati alemtuzumabi intravenoosselt kuni 10 mg/kg ööpäevas (AUC 4,7 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku ööpäevase annuse korral) 5 järjestikusel päeval enne metsikut tüüpi isashiirega kokkupanekut, oli kollaskehade ja implantatsioonikohtade keskmine arv hiire kohta oluliselt madalam kui kandeainet saanud loomadel. Tiinetel hiirtel, kellele manustati 10 mg/kg ööpäevas, täheldati gestatsiooni kaaluübe vähenemist kandeainet saanud kontrollrühma suhtes.

Reproduktiivtoksilisuse uuring tiinetel hiirtel, kellele manustati alemtuzumabi intravenoosselt kuni 10 mg/kg ööpäevas (AUC 2,4 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku annuse korral 12 mg ööpäevas) 5 järjestikusel päeval gestatsiooni ajal, näitas selliste emasloomade arvu olulist tõusu, kelle kõik looted surid või resorbeerusid, koos kaasuva eluvõimeliste loodetega emasloomade arvu langusega. Annustega kuni 10 mg/kg ööpäevas ei täheldatud ühtki välist, pehmekoe või skeleti väärengut või muutust.

Hiirtel täheldati alemtuzumabi platsentaarbarjääri läbimist ja potentsiaalset farmakoloogilist aktiivsust gestatsiooni ajal ja pärast poegimist. Loomkatses hiirtega, kellele manustati alemtuzumabi 3 mg/kg ööpäevas (AUC 0,6 korda suurem süsteemsest saadavusest inimesel soovitusliku annuse korral 12 mg ööpäevas) 5 järjestikusel päeval gestatsiooni ajal, täheldati järglastel lümfotsüütide arvu muutusi. Alemtuzumabi manustamine annuses kuni 10 mg/kg ööpäevas laktatsiooni ajal ei mõjutanud järglaste kognitiivset, füüsilist ja sugulist arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (E339)
Dinaatriumedetaatdihüdraat
Kaaliumkloriid (E508)
Kaaliumdivesinikfosfaat (E340)
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kontsentraat

4 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kontsentraat

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

LEMTRADA on saadaval läbipaistvas 2 ml klaasviaalis, millel on butüülkummist kork ja plastikust eemaldatava kattega alumiiniumist sulgur.

Pakendi suurus: 1 viaal karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb viaali sisu kontrollida tahkete osiste ja värvuse muutuste suhtes. Mitte kasutada, kui esineb tahkeid osiseid või kui kontsentraadi värvus on muutunud.

Mitte raputada viaale enne kasutamist.

Intravenosseks manustamiseks tõmmata viaalist süstlasse 1,2 ml LEMTRADA't, kasutades aseptilist tehnikat. Süstida 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusesse või glükoosi (5%) infusioonilahusesse. Seda ravimit ei tohi lahjendada teiste lahustitega. Lahuse segamiseks tuleb infusioonikotti õrnalt ümber pöörata.

Valmistatud lahuse steriilsuse tagamiseks tuleb olla hoolikas. Soovitatav on lahjendatud ravimpreparaat manustada kohe. Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/869/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. juuli 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Koolitusprogramm

Enne igas liikmesriigis turustamist peab müügiloa hoidja koos pädeva siseriikliku asutusega kokku leppima tervishoiutöötajate ja patsientide koolitusprogrammi koostamises.

Müügiloa hoidja tagab, et pärast kokkuleppe saavutamist pädevate siseriiklike asutustega igas liikmesriigis, kus LEMTRADA't turustatakse, antakse kõikidele arstidele, kes kavatsevad LEMTRADA't välja kirjutada, nii turustamise käivitamisel kui pärast seda, uuendatud arsti koolituspakett, mis sisaldab järgmisi elemente:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Tervishoiutöötaja juhend
- Ravimi määraja kontrollnimekiri
- Patsiendijuhend
- Patsiendi hoiatuskaart

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmist teavet:

1. Ravi LEMTRADA'ga peab alustama ja jälgima haiglas, kus on käepärast intensiivravi, ning ainult neuroloogi poolt, kes on hulgiskleroosiga patsientide ravis kogenud.
2. LEMTRADA kasutamisega seotud riskide kirjeldus, nimelt:
 - immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP);
 - nefropaatiad, sealhulgas basaalmembraanivastane glomerulonefriit (ingl anti-GBM);
 - kilpnäärmehäired;
 - tõsised infektsioonid;
 - teised sekundaarsed autoimmuunsed või immuunsüsteemi haigused, sh hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, autoimmuunne hepatiit, omandatud A-hemofiilia, täiskasvanueas alanud Stilli tõbi (AOSD) ja autoimmuunentsefaliit (AIE);
 - LEMTRADA infusiooniga ajaliselt seotud tõsised reaktsioonid, sh müokardi isheemia, hemorraagiline insult, pea- ja kaelaarterite dissektsioon ja pulmonaalne alveolaarne verejooks, trombotsütopeenia;
 - trombootiline trombotsütopeeniline purpur;
 - progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia.
3. Soovitused selle kohta, kuidas neid riske läbi patsiendi asjakohase nõustamise, jälgimise ja juhendamise leevendada.
4. Korduma kippuvate küsimuste osa

Ravimi määraja kontrollnimekiri peab sisaldama järgmist teavet:

1. patsiendi esmasel uurimisel teostatavad uuringud;
2. vaktsineerimiskuur, mis peab olema teostatud 6 nädalat enne ravi algust;
3. premedikatsiooni, tervise üldseisundi ja raseduse ning rasestumisvastaste vahendite kasutamise kontroll enne ravi algust;
4. infusioonijuhised (enne, selle ajal ja pärast), et vähendada LEMTRADA infusiooniga ajaliselt seotud tõsiste kõrvaltoimete riski;
5. tegevuste jälgimine ravi ajal ja vähemalt 48 kuu jooksul pärast viimast ravikuuri;

6. konkreetne viide sellele, et patsient on informeeritud ja saab aru tõsiste autoimmuunhaiguste, infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate riskidest ja nende vähendamise meetmetest.

Patsiendijuhend peab sisaldama järgmist põhiteavet:

1. LEMTRADA kasutamisega seotud riskide kirjeldus, nimelt:
 - immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP);
 - nefropaatiad, sealhulgas basaalmembraanivastane glomerulonefriit (ingl anti-GBM);
 - kilpnäärmehäired;
 - tõsised infektsioonid;
 - teised sekundaarsed autoimmuunsed või immuunsüsteemi haigused, sh hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, autoimmuunne hepatiit, omandatud A-hemofiilia, täiskasvanueas alanud Stilli tõbi (AOSD) ja autoimmuunentsefaliit (AIE);
 - LEMTRADA infusiooniga ajaliselt seotud tõsised reaktsioonid, sh müokardi isheemia, hemorraagiline insult, pea- ja kaelaarterite dissektsioon ja pulmonaalne alveolaarne verejooks, trombotsütopeenia;
 - trombootiline trombotsütopeeniline purpur;
 - progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia.
2. autoimmuunhaiguste tunnuste ja sümptomite kirjeldus,
3. prima tegevusviisi kirjeldus juhul, kui need tunnused ja sümptomid patsiendil väljenduvad (nt kuidas arstiga ühendust saada),
4. soovitusel jälgimiskava planeerimiseks

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist üldteavet:

1. hoiatusteade patsienti igal ajal ravivatele tervishoiutöötajatele, kaasa arvatud erakorralise ravi korral, et patsienti on ravitud LEMTRADA'ga;
 2. et ravi LEMTRADA'ga võib suurendada järgmiste seisundite riski:
 - immuunvahendatud reaktsioonid, nagu kilpnäärmehäired, immuuntrombotsütopeeniline purpur (ITP), nefropaatiad, sh basaalmembraanivastane glomerulonefriit, autoimmuunne hepatiit, omandatud A-hemofiilia ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, trombootiline trombotsütopeeniline purpur, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia;
 - tõsised infektsioonid;
 - LEMTRADA infusiooniga ajaliselt seotud tõsised reaktsioonid, sh müokardi isheemia, hemorraagiline insult, pea- ja kaelaarterite dissektsioon ja pulmonaalne alveolaarne verejooks, trombotsütopeenia.
 3. LEMTRADA'ga ravi määraja kontaktandmed
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Lemtrada'ga ravitud patsientide suremuse esinemissageduse uurimiseks võrreldes vastava patsiendipopulatsiooniga peab müügiloa hoidja esitama müügiloajärgse ohutusuuringu tulemused, milles võrreldi Lemtrada't adekvaatse kontrollrühmaga.	III kvartal 2024

Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Lemtrada infusiooniga ajaliselt lähedaste kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete ja immuunvahendatud kõrvaltoimete riski vähendamiseks kasutatavate meetmete efektiivsuse hindamiseks peab müügiloa hoidja esitama ravimi kasutamise uuringu tulemused.	III kvartal 2024
---	---------------------

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND/PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
alemtuzumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 12 mg alemtuzumabi 1,2 ml-s (10 mg/ml).

3. ABIAINED

E339, dinaatriumedetaatdihüdraat, E508, E340, E433, naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon

1 viaal

12 mg/1,2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Pärast lahendamist manustada 8 tunni jooksul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda. Mitte raputada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/869/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT/VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

LEMTRADA 12 mg steriilne kontsentraat
alemtuzumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

LEMTRADA 12 mg infusioonilahuse kontsentraat alemtuzumab (*alemtuzumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on LEMTRADA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist
3. Kuidas LEMTRADA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas LEMTRADA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on LEMTRADA ja milleks seda kasutatakse

LEMTRADA toimeaine on alemtuzumab, mida kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (ingl *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) raviks täiskasvanutel. LEMTRADA ei ravi hulgiskleroosist terveks, kuid võib hulgiskleroosi ägenemiste arvu vähendada. See võib samuti aeglustada mõnede hulgiskleroosi nähtude ja sümptomite teket või põhjustada nende taandumist. Patsientidel, keda kliinilistes uuringutes raviti LEMTRADA'ga, oli vähem haiguse ägenemisi ja puude süvenemine oli vähem tõenäoline võrreldes patsientidega, keda raviti beetainterferooniga, mida süstiti mitu korda nädalas. LEMTRADA't kasutatakse, kui teie hulgiskleroos on väga aktiivne vaatamata sellele, et teid on ravitud vähemalt ühe teise haigust modifitseeriva ravimiga, või kui teie hulgiskleroos süveneb kiiresti.

Mis on hulgiskleroos?

Hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi (aju ja seljaaju) mõjutav autoimmuunhaigus. Hulgiskleroosi korral ründab immuunsüsteem ekslikult närvikiude ümbritsevat kaitsekihti (müeliini), põhjustades põletikku. Kui põletik põhjustab sümptomeid, siis nimetatakse seda sageli atakiks või ägenemiseks. RRMS-i põdevatel patsientidel järgnevad ägenemistele taastumisperioodid.

Kogetavad sümptomid olenevad sellest, millist kesknärvisüsteemi osa haigus haarab. Põletiku tekitatud närvikahjustus võib olla pöörduv, kuid haiguse süvenedes võivad kahjustused süveneda ja püsivaks muutuda.

Kuidas LEMTRADA toimib

LEMTRADA mõjutab immuunsüsteemi, et piirata selle rünnakuid närvisüsteemi vastu.

2. Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist

LEMTRADA't ei tohi kasutada

- kui olete alemtuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui olete nakatunud inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV);
- kui põete tõsist infektsioonhaigust;
- kui teil on mõni järgnevalt loetletud seisunditest:
 - o lisaks hulgiskleroosile mõni teine autoimmuunhaigus;
 - o ohjamata kõrge vererõhk;
 - o aju varustavate veresoonte seina varasem rebend;
 - o varasem insult;
 - o varasem südameatakk või valu rindkeres;
 - o varasem veritsushäire.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne LEMTRADA manustamist pidage nõu oma arstiga. Pärast LEMTRADA ravikuuri võib teil olla suurem risk teiste autoimmuunsete seisundite või tõsiste infektsioonide tekkeks. On oluline, et mõistaksite riske ja seda, kuidas nende avaldumist tähele panna. Teile antakse patsiendi hoiatuskaart ja lisateabega patsiendijuhis. On tähtis, et hoiate patsiendi hoiatuskaarti endaga ravi ajal ja 4 aasta jooksul pärast viimast LEMTRADA infusiooni, sest kõrvaltoimed võivad ilmuda mitu aastat pärast ravi. Näidake patsiendi hoiatuskaarti arstile, kui te saate ravi, isegi tegemist ei ole hulgiskleroosi raviga.

Teie arst määrab teile vereanalüüsid enne ravi alustamist LEMTRADA'ga. Need analüüsid näitavad, kas võite LEMTRADA't manustada. Teie arst tahab samuti veenduda, et teil ei ole teatud meditsiinilisi seisundeid või häireid, enne kui alustate ravi LEMTRADA'ga.

• Autoimmuunsed seisundid

Ravi LEMTRADA'ga võib suurendada autoimmuunsete seisundite riski. Need on seisundid, mille korral teie immuunsüsteem ründab ekslikult teie keha. Järgnevalt on esitatud teave mõnede spetsiifiliste seisundite kohta, mida on täheldatud LEMTRADA'ga ravitud hulgiskleroosiga patsientidel.

Autoimmuunsed seisundid võivad avalduda mitu aastat pärast ravi LEMTRADA'ga. Seetõttu on vajalikud regulaarsed vere- ja uriinianalüüsid kuni 4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni. Analüüsid on vajalikud ka siis, kui tunnete end hästi ja hulgiskleroosi sümptomid on kontrolli all. Need on teatud nähud ja sümptomid, mille suhtes peate ise tähelepanelik olema. Need seisundid võivad avalduda ka pärast 4 aasta möödumist, mistõttu peate jätkama nähtude ja sümptomite jälgimist ka siis, kui teile ei ole vaja enam teha igakuiseid vere- ja uriinianalüüse. Nähtude ja sümptomite, analüüside ja vajalike tegevuste üksikasju on kirjeldatud lõikudes 2 ja 4 – *autoimmuunsed seisundid*.

Nende autoimmuunsete seisundite (ja analüüside) kohta leiate abistavat teavet **LEMTRADA patsiendijuhisest**.

o Omandatud A-hemofiilia

Aeg-ajalt on patsientidel tekkinud **veritsushäire**, mida põhjustavad VIII hüübimisfaktori (vere normaalseks hüübimiseks vajaliku valk) vastased antikehad; seda nimetatakse omandatud A-hemofiiliaks. Seda seisundit peab kohe diagnoosima ja ravima. Omandatud A-hemofiilia sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4.

o Immuutrombotsütopeeniline purpur (ITP)

Sageli on patsientidel tekkinud vereliistakute vähesusest tingitud **veritsushäire**, mida nimetatakse immuutrombotsütopeeniliseks purpuriks (ITP). Seda tuleb varakult diagnoosida ja ravida, sest muidu võivad tagajärjed olla **tõsised või lõppeda surmaga**. ITP nähte ja sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4.

o Neeruhaigus (nt anti-GBM haigus)

Harva on patsientidel ilmnenu autoimmuunsusega seotud **neeruprobleemid**, nagu basaalmembraanivastane glomerulonefriit (anti-GBM haigus). Neeruhaiguse nähte ja

sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4. Ravimata jätmisel võib see põhjustada neerupuudulikkust, mis võib vajada dialüüsravi või siirdamist ning võib põhjustada surma.

O **Kilpnäärmehäired**

Väga sageli on patsientidel tekkinud **kilpnäärme** autoimmuunne häire, mis mõjutab kilpnäärme võimet ainevahetuse jaoks olulisi hormone toota või kontrollida.

LEMTRADA võib põhjustada erinevat tüüpi kilpnäärmehäireid, sh

- **Kilpnäärme ületalitlust** (hüpertüreooosi), kui kilpnääre toodab liiga palju hormone
- **Kilpnäärme alatalitlust** (hüpotüreooosi), kui kilpnääre ei tooda piisavalt palju hormone.

Kilpnäärmehäirete nähte ja sümptomeid on kirjeldatud lõigus 4.

Kilpnäärmehäire tekkimisel tuleb seda enamikul juhtudest kogu elu ravimitega kontrolli all hoida ning mõnel juhul on tarvis kilpnääre eemaldada.

Kilpnäärmehäire õige ravi on väga oluline, eriti kui rasestute pärast ravi LEMTRADA'ga. Ravimata kilpnäärmehäire võib kahjustada teie sündimata last või vastsündinut.

O **Maksapõletik**

Mõnel patsiendil on tekkinud maksapõletik pärast LEMTRADA manustamist. Maksapõletikku saab diagnoosida vereanalüüsiga, mida teile tehakse regulaarselt pärast ravi LEMTRADA'ga. Teavitage oma arsti, kui teil tekib üks või mitu järgnevatest sümptomitest: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus, naha või silmavalgete kollasus, tume uriin või tavapärasest kergemini tekkiv veritsus või verevalumid.

O **Trombootiline trombotsütopeeniline purpur**

LEMTRADA võib põhjustada verehüübimishäiret, mida nimetatakse trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuriks. Verehüübed moodustuvad veresoontes ja see võib juhtuda kogu organismis. Pöörduge kohe arstile, kui teil on mis tahes järgnevad sümptomid: naha või suu verevalumid, mis võivad ilmned punaste täpikestena koos seletamatu äärmise väsimuse, palaviku, segasuse, kõnemuutustega või ilma; naha või silmade kollasus (kollatõbi); uriini vähesus, tume uriin. Soovitav on pöörduda kiiresti arsti poole, sest trombootiline trombotsütopeeniline purpur võib lõppeda surmaga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

O **Sarkoidoos**

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud immuunsüsteemi häirest (sarkoidoos). Sümptomite hulka võivad kuuluda püsiv kuiv köha, õhupuudus, valu rindkeres, palavik, lümfisõlmede paistetus, kaalukaotus, nahalööbed ja hägune nägemine.

O **Autoimmuunentsefaliit**

Pärast LEMTRADA manustamist võib tekkida autoimmuunentsefaliit (immuunvahendatud peaaugu häire). Selle seisundi korral võivad esineda sümptomid, nagu käitumuslikud ja/või psühhiaatrilised muutused, lühiajaline mälukaotus või krambihood. Sümptomid võivad sarnaneda hulgiskleroosi ägenemisele. Kui teil tekib üks või mitu sellist sümptomit, võtke ühendust oma arstiga.

O **Teised autoimmuunsed seisundid**

Aeg-ajalt on patsientidel tekkinud autoimmuunsed seisundid, mis hõlmavad **vere puna- või valgeliblesid**. Neid saab diagnoosida vereanalüüsiga, mida teile tehakse regulaarselt pärast ravi LEMTRADA'ga. Kui teil tekib mõni neist seisunditest, teavitab arst teid sellest ja rakendab asjakohast ravi.

- **Infusioonireaktsioonid**

Enamikul LEMTRADA'ga ravitavatest patsientidest tekivad kõrvaltoimed infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Infusioonireaktsioonide vähendamiseks määrab arst teile teise ravimi (ravimid), (vt lõik 4 – *infusiooniga seotud reaktsioonid*).

- **Teised tõsised reaktsioonid, mis ilmnevad varsti pärast LEMTRADA infusiooni**

Mõnel patsiendil on pärast LEMTRADA infusiooni tekkinud tõsiseid või eluohtlikke reaktsioone, kaasa arvatud kopsuverejooks, südamelihase infarkt, ajuinsult või aju varustavate veresoonte rebend. Reaktsioonid võivad tekkida pärast mis tahes annust ravikuuri jooksul. Enamikul juhtudest tekkisid reaktsioonid 1...3 päeva jooksul pärast infusiooni. Arst jälgib teie elutähtsaid näitajaid, kaasa arvatud vererõhku, enne infusiooni ja selle ajal. Otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgnevatest sümptomitest: hingamisraskus, veriköha, valu rindkeres, näo halvatus, järsku tekkinud tugev peavalu, ühe kehapoole nõrkus, kõneraskused või valu kaelas.

- **Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos**

Ravi LEMTRADA'ga võib suurendada ohtu vere valgeliblede ülemääraseks aktivatsiooniks koos seonduva põletikuga (hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos), mis võib lõppeda surmaga, kui seda varakult ei diagnoosita ega ravita. Kui teil tekib mitmeid sümptomeid, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve, võtke kohe ühendust oma arstiga.

- **Täiskasvanueas alanud Stilli tõbi (AOSD)**

AOSD on harvaesinev seisund, mis võib põhjustada hulgiorganpõletikku paljude sümptomitega, nagu palavik > 39 °C, mis kestab üle ühe nädala, valu, jäikus koos paljude liigese tursega või ilma ja/või nahalööve. Kui teil tekib kombinatsioon nendest sümptomitest, pöörduge otsekohe oma arsti poole.

- **Infektsioonid**

LEMTRADA'ga ravitaval patsiendil on suurem risk **tõsise infektsiooni** tekkeks (vt lõik 4 – *infektsioonid*). Üldiselt saab infektsioone ravida tavapäraste ravimitega.

Infektsiooni tekkevõimaluse vähendamiseks kontrollib teie arst, kas teised ravimid, mida võtate, võivad immuunsüsteemi mõjutada. Seetõttu **on oluline teavitada arsti kõikidest ravimitest, mida võtate**.

Samuti teatage enne LEMTRADA'ga ravi alustamist oma arstile, kui te põete tõsist infektsioonhaigust; sel juhul **lõkkab arst ravi edasi kuni infektsiooni lahenemiseni**.

LEMTRADA't kasutaval patsiendil on suurem oht herpesinfektsiooni (nt **ohatis**) tekkeks. Kui patsiendil on varem olnud herpesinfektsioon, suureneb oht järgmise tekkeks. Herpesinfektsioon võib ilmuda ka esmakordselt. Arstil on soovitatav määrata ravim herpesinfektsiooni tekkimise riski vähendamiseks, mida tuleb võtta LEMTRADA ravipäevadel ja ühe kuu jooksul pärast ravi.

Lisaks võivad tekkida infektsioonid, mis põhjustavad **muutusi emakakaelas**. Seetõttu soovitatakse kõikidele naispatsientidele iga-aastast sõeluuringut, nt emakakaela äige uuringut. Arst selgitab teile, mis proove te peate tegema.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud **tsütomegaloviiruseks** nimetatava viiruse põhjustatud infektsioonidest. Enamik juhtudest tekkis kahe kuu jooksul pärast alemtuzumabi manustamist. Õelge kohe oma arstile, kui teil on infektsiooninähud, nagu palavik või paistes lümfisõlmed.

LEMTRADA'ga ravitaval patsiendil on olnud infektsioone viiruse tõttu, mida nimetatakse **Epsteini-Barri viiruseks (EBV)**, kaasa arvatud raske maksapõletiku juhud, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Teavitage kohe oma arsti, kui teil on nakkuse sümptomid, näiteks palavik, lümfisõlmede paistetus või väsimus.

LEMTRADA'ga ravitaval patsiendil on suurem oht nakatuda **listerioosi** (bakteriaalne nakkushaigus, mida põhjustab saastunud toidu söömine). Listerioos võib põhjustada tõsist haigestumist, sh meningiiti, kuid on asjakohaste ravimitega ravitav. Selle riski vähendamiseks peate

vältima termiliselt töötlemata või puudulikult töödeldud lihasaaduste, toorjuustude ja pastöriseerimata piimasaaduste tarbimist kaks nädalat enne ravi alustamist, ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast LEMTRADA manustamist.

Kui elate piirkonnas, kus esineb sageli **tuberkuloosi** infektsioone, võib teil olla suurem tuberkuloosi infektsiooni tekkerisk. Arst suunab teid tuberkuloosi sõeluuringule.

Kui olete **B- või C-hepatiidi infektsiooni** kandja (need mõjutavad maksa), tuleb enne ravi LEMTRADA'ga olla eriti ettevaatlik, sest ei ole teada, kas ravi võib aktiveerida hepatiidi infektsiooni, mis võib kahjustada teie maksa.

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on harva tekkinud ajupõletik, mida nimetatakse PML-iks (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia). PML-ist on teatatud patsientidel, kellel on täiendavad ohutegurid, eriti hulgiskleroosi varasem ravi PML-iga seostatud ravimitega.

PML võib põhjustada raske puude nädalate või kuude jooksul ja olla surmav.

Sümptomid võivad sarnaneda hulgiskleroosi ägenemisega ja hõlmata jäsemete progresseeruvat nõrkust või kohmakust, nägemishäireid, kõneraskusi või mõtlemise, mälu ja suunataju muutusi, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutusi. Oluline on teavitada oma ravist sugulasi või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest te ei ole teadlik. Pöörduge kohe oma arstile, kui teil tekivad PML-ile viitavad sümptomid.

- **Pneumoniit ja perikardiit**

LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud pneumoniidist (kopsukoe põletik). Enamik juhtudest tekkis ühe kuu jooksul pärast ravi LEMTRADA'ga. LEMTRADA'ga ravitud patsientidel on teatatud ka perikardi efusiooni (vedeliku kogunemine südame ümber) ja perikardiidi (südamepaunapõletik) juhtudest. Teatage oma arstile, kui tekivad sümptomid, nagu õhupuudus, köha, vilistav hingamine, valu või pingetunne rindkeres ja veriköha, sest nende põhjuseks võivad olla pneumoniit, perikardi efusioon või perikardiit.

- **Sapipõie põletik**

LEMTRADA võib suurendada sapipõie põletikku haigestumise tõenäosust. See võib olla tõsine haigusseisund, mis võib olla eluohtlik. Te peate teavitama oma arsti, kui teil on sümptomid, nagu kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, palavik, iiveldus või oksendamine.

- **Varem diagnoositud vähk**

Kui teil on varem diagnoositud vähk, teavitage sellest oma arsti.

- **Vaktsiinid**

Ei ole teada, kas LEMTRADA mõjutab teie ravivastust vaktsiinile. Kui teile ei ole tehtud kõiki standardseid nõutavaid vaktsineerimisi, kaalub arst nende tegemist enne ravi LEMTRADA'ga. Arst kaalub teie vaktsineerimist ennekõike tuulerõugete vastu, kui te pole seda haigust varem põdenud. Kõik vaktsiinid tuleb manustada vähemalt 6 nädalalt enne LEMTRADA ravikuuri alustamist.

Kui teile on äsja LEMTRADA't manustatud, siis EI TOHI teile teatud tüüpi vaktsiine (**elus viirusvaktsiine**) manustada.

Lapsed ja noorukid

LEMTRADA ei ole mõeldud alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole alla 18-aastastel hulgiskleroosiga patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja LEMTRADA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid (sh mis tahes vaktsineerimised või taimsed ravimid).

Lisaks LEMTRADA'le on ka teisi ravimeid (sh hulgiskleroosi või muude haiguste raviks mõeldud ravimeid), mis võivad mõjutada immuunsüsteemi ja seega teie võimet infektsioone tõrjuda. Kui

kasutate mõnda sellist ravimit, võib arst paluda teil katkestada teise ravimi võtmise enne ravi alustamist LEMTRADA'ga.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid iga LEMTRADA ravikuuri ajal ja 4 kuud pärast iga ravikuuri.

Kui rasestute pärast ravi LEMTRADA'ga ja teil tekib raseduse ajal kilpnäärmehäire, tuleb olla eriti ettevaatlik. Kilpnäärmehaigused võivad olla lapsele kahjulikud (vt lõik 2 *Hoiatused ja ettevaatusabinõud – autoimmuunhaigused*).

Imetamine

Ei ole teada, kas LEMTRADA võib rinnapiimaga lapsele edasi kanduda, kuid see on võimalik. Soovitav on vältida imetamist iga LEMTRADA ravikuuri ajal ja 4 kuu jooksul pärast iga ravikuuri. Samas võib rinnapiim kasulik olla (see aitab last infektsioonide eest kaitsta), nii et rääkige oma arstiga, kui kavatsete last imetada. Arst nõustab teid, mis on õige teile ja lapsele.

Viljakus

Ravikuuri ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravikuuri võib teie kehas leiduda LEMTRADA't. Ei ole teada, kas LEMTRADA mõjutab sel perioodil teie viljakust. Teavitage oma arsti, kui kavatsete rasestuda. Puuduvad tõendid, kas LEMTRADA mõjutab meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Paljudel patsientidel tekivad kõrvaltoimed infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast LEMTRADA infusiooni. Mõned kõrvaltoimed, näiteks pearinglus, võivad autojuhtimise või masinate käsitlemise ohtlikuks muuta. Sellisel juhul katkestage need tegevused, kuni tunnete end paremini.

LEMTRADA sisaldab kaaliumi ja naatriumi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) **kaaliumi** ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) **naatriumi** ühes infusioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas LEMTRADA't manustatakse

Arst selgitab teile, kuidas LEMTRADA't manustatakse. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Esmane ravi, mida saate, koosneb ühest infusioonist ööpäevas 5 päeva jooksul (1. kuur) ja ühest infusioonist ööpäevas 3 päeva jooksul üks aasta hiljem (2. kuur).

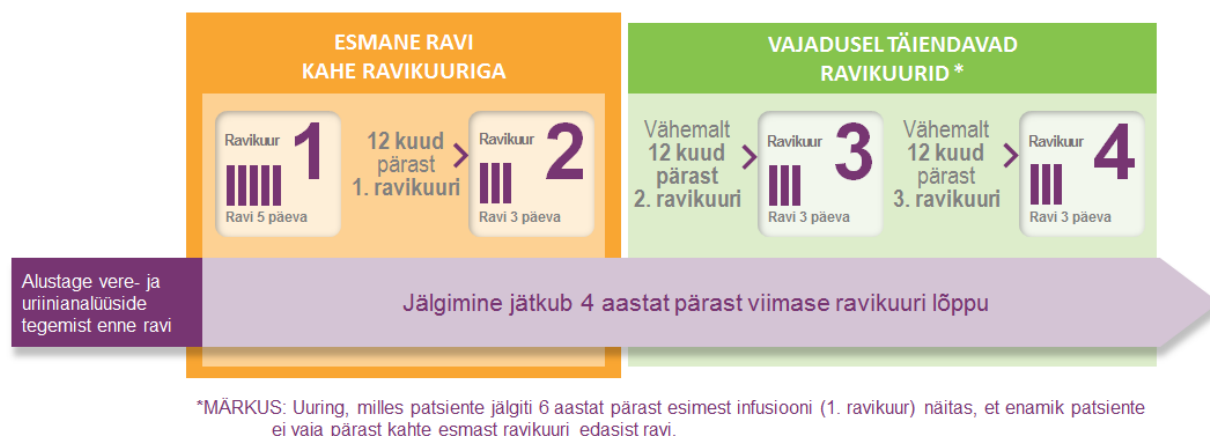
Kahe kuuri vahelisel ajal LEMTRADA't ei manustata. Kaks ravikuuri võivad vähendada hulgiskleroosi aktiivsust kuni 6 aastaks.

Mõned patsiendid, kellel on hulgiskleroosi sümptomid pärast kahte esimest ravikuuri, võivad saada ühe või kaks täiendavat ravikuuri, mis koosneb ühest infusioonist ööpäevas 3 päeva jooksul. Need täiendavad ravikuurid tohib manustada vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravi.

Maksimaalne ööpäevane annus on üks infusioon.

LEMTRADA't manustatakse infusioonina veeni. Iga infusioon kestab ligikaudu 4 tundi. Pärast viimast infusiooni tuleb 4 aasta jooksul jälgida kõrvaltoimete esinemist ja anda regulaarselt analüüse.

Järgnev diagramm aitab teil paremini mõista ravimõjude kestust ja kohustusliku jälgimisperioodi pikkust.



Jälgimisperiood pärast ravi LEMTRADA'ga

Kui teile on manustatud LEMTRADA't, tuleb teile regulaarselt teha laboratoorseid uuringuid, et tagada võimalike kõrvaltoimete kiire diagnoosimine ja ravi. Neid uuringuid tuleb teha, kuni viimasest infusioonist on möödunud 4 aastat ja neid on kirjeldatud lõigus 4, osas *kõige olulisemad kõrvaltoimed*.

Kui teile manustatakse LEMTRADA't rohkem kui ette nähtud

Patsientidel, kellele manustati ühe infusiooniga eksikombel liiga palju LEMTRADA't, ilmnesisid tõsised reaktsioonid, nagu peavalu, lööve, madal vererõhk või suurenenud südame löögisagedus. Soovituslikest suuremad annused võivad põhjustada tõsisemaid või pikaajalisemaid infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4) või tugevamat toimet immuunsüsteemile. Ravi seisneb LEMTRADA manustamise peatamises ja sümptomite ravis.

LEMTRADA unustatud annus

Teie ravimi annuse unustamine on ebatõenäoline, sest seda manustab tervishoiutöötaja. Pidage siiski meeles, et unustatud annust ei tohi manustada samal päeval planeeritud annusega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige olulisemad kõrvaltoimed on lõigus 2 kirjeldatud **autoimmuunsed seisundid**, mille hulka kuuluvad:

- **Omandatud A-hemofiilia (teatud tüüpi veritsushäire)** (aeg-ajalt – võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st): võib avalduda spontaansete verevalumitena, ninaverejooksuna, valulike või paistes liigestena, teist tüüpi veritsustena või raskesti peatuva veritsusena lõikehaavast.
- **ITP (veritsushäire)** (sage – võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st): võib avalduda väikeste hajusate punaste, roosade või lillade täppidena nahal, kergesti tekkivate verevalumitena; raskesti peatuva veritsusena lõikehaavast; normaalsest intensiivsema, pikema või sagedama menstruatsioonina või veritsusena menstruatsioonide vahel; igemete või nina veritsusena, mida ei ole varem olnud või mis kestab tavalisest kauem; või verikõhana.
- **trombootiline trombotsütopeeniline purpur (ITP)** (harv – võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st): võib ilmned naha või suu verevalumitena, mis võivad avalduda punaste täpikestena, koos seletamatu äärmise väsimuse, palaviku, segasuse, kõnemuutustega või ilma, naha või silmade kollasuse (kollatõbi), uriini vähesuse, tumeda uriinina.
- **neeruhäired** (harv – võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st): võivad avalduda verena uriinis (uriin võib olla punane või tee värvi), jalgade või jalalabade tursena. See võib viia ka kopsukahjustuseni, mille tulemuseks on verikõha.

Kui täheldate mõnda neist veritsus- või neeruhäirete nähtudest või sümptomitest, teavitage sümptomitest kohe oma arsti. Kui te oma arstiga ühendust ei saa, peate otsekohe pöörduma erakorralise meditsiini osakonda.

- **kilpnäärmehäired** (väga sage – võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st): võivad avalduda liighigistamisena; seletamatu kaalulanguse või -tõusuna; silmade tursena; närvilisusena; südame suure löögisageduse; külmatunde; süveneva väsimuse; tekkiva kõhukinnisusena.
- **vere puna- ja valgeliblede häired** (aeg-ajalt – võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st): diagnoositakse vereanalüüsil.
- **sarkoidoos** (aeg-ajalt – võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st): sümptomite hulka võivad kuuluda püsiv kuiv köha, õhupuudus, valu rindkeres, palavik, lümfisõlmede paistetus, kaalukaotus, nahalööbed ja hägune nägemine.
- **autoimmuunentsefaliit** (aeg-ajalt – võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st): võivad esineda sümptomid, nagu käitumuslikud ja/või psühhiaatrilised muutused, lühiajaline mäluaotus või krambihood. Sümptomid võivad sarnaneda hulgiskleroosi ägenemisele.

Kõik need tõsised kõrvaltoimed võivad avalduda mitu aastat pärast LEMTRADA manustamist. **Kui täheldate mõnda neist nähtudest või sümptomitest, teavitage kohe oma arsti.** Teilt võetakse ka regulaarselt vere- ja uriiniproove, et tagada nimetatud seisundite **kiire ravi**, kui need tekivad.

Kokkuvõtte laboratoorsetest uuringutest, mida tehakse autoimmuunsete seisundite avastamiseks:

Analüüs	Millal?	Kui kaua?
Vereanalüüs (kõikide eespool toodud oluliste tõsiste kõrvaltoimete diagnoosimiseks)	Enne ravi alustamist ja iga kuu pärast ravi	Kuni 4 aastat pärast viimast LEMTRADA infusiooni
Uriinianalüüs (täiendav analüüs neeruhaiguste diagnoosimiseks)	Enne ravi algust ja iga kuu pärast ravi	Kuni 4 aastat pärast viimast LEMTRADA infusiooni

Kui teil on pärast seda ajaperioodi ITP, omandatud A-hemofiilia, trombootilise trombotsütopeenilise purpuri, neeru- või kilpnäärmehäirete sümptomid, siis teeb arst täiendavad uuringud. Peate kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite jälgimist jätkama pärast nelja aastat, nagu kirjeldatud patsiendijuhises, ning kandma endiselt kaasas oma patsiendi hoiatuskaarti.

Veel üks **oluline kõrvaltoime** on **suurenenud infektsioonirisk** (vt allpool teavet selle kohta, kui sageli patsientidel infektsioonid tekivad). Enamikul juhtudest on infektsioonid kerged, kuid võivad tekkida ka **tõsised infektsioonid**.

Teavitage kohe oma arsti, kui täheldate mõnd järgmistest infektsiooni nähtudest:

- palavik ja/või külmavärinad
- paistes lümfisõlmed

Mõnede infektsioonide riski vähendamiseks võib arst kaaluda teie vaksineerimist tuulerõugete vastu ja/või muid vaksineerimisi, mida peab teile vajalikuks (vt lõik 2: *Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist – vaktsiinid*). Arst võib teile määrata ka ohatisevastase ravimi (vt lõik 2: *Mida on vaja teada enne LEMTRADA manustamist – infektsioonid*).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on infusiooniga seotud reaktsioonid (vt allpool teavet selle kohta, kui sageli neid patsientidel esineb), mis võivad ilmneda infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Enamikul juhtudest on need kerged, kuid tekkida võivad ka tõsised reaktsioonid. Vahel võivad tekkida allergilised reaktsioonid.

Infusioonireaktsioonide vähendamiseks annab arst teile ravimeid (kortikosteroide) LEMTRADA ravikuuri ajal enne iga esimest kolme infusiooni. Nende reaktsioonide piiramiseks võidakse kasutada ka muid ravimeid kas enne infusiooni või sümptomite tekkimisel. Lisaks jälgitakse teid infusiooni ajal ja 2 tundi pärast infusiooni lõppu. Tõsiste reaktsioonide korral võidakse infusiooni aeglustada või see isegi katkestada.

Lisateavet nende kõrvaltoimete kohta lugege **LEMTRADA patsiendijuhendist**.

Võite kogeda järgmisi **kõrvaltoimeid**.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- **infusioonireaktsioonid**, mis võivad ilmned infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni: südame löögisageduse muutused, peavalu, lööve, lööve kogu kehal, palavik, nõgestõbi, külmavärinad, sügelus, näo ja kaela punetus, väsimustunne, iiveldus;
- **infektsioonid**: hingamisteede infektsioonid, nagu nohu ja ninakõrvalkoobaste infektsioonid, kuseteede infektsioonid, herpesviirusinfektsioonid;
- vere valgeliblede (lümfotsüütide, leukotsüütide, neutrofiilide) arvu langus;
- kilpnäärme häired, nt kilpnäärme üle- või alatalitus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- **infusioonireaktsioonid**, mis võivad ilmned infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni: seedehäired, ebamugavustunne rinnus, valu, pearinglus, maitsemeele muutused, unehäired, hingamisraskused või õhupuudus, madal vererõhk, valu infusioonikohas;
- **infektsioonid**: kõha, kõrvainfektsioon, gripilaadne haigus, bronhiit, kopsupõletik, suu või tupe kandidiaas, herpes, ohtis, paistes või suurenenud lümfisõlmed, gripp, vöötohatis (*herpes zoster* infektsioon), hambainfektsioon;
- vere valgeliblede (neutrofiilid, eosinofiilid – erinevat tüüpi valged vererakud) arvu suurenemine, aneemia, vere punaliblede arvu vähenemine, kerge või ülemäärane verevalum või veritus, lümfisõlmede paistetus;
- liiga tugev immuunreaktsioon;
- selja-, kaela-, käte või jalgade valu, lihasevalu, lihaskrambid, liigesevalu, suu- või kurguvalu;
- suu, igemete või keele põletik;
- üldine halb enesetunne, nõrkus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhugripp, luksumine;
- kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes uuringutes;
- kõrvetised;
- uuringutes leitavad kõrvalekalded: vere või valgu sisaldumine uriinis, vähenenud südame löögisagedus, ebaregulaarne või ebanormaalne südame löögisagedus, kõrge vererõhk, kahjustunud neerutalitus, vere valgelibled uriinis;
- põrutus;
- hulgiskleroosi ägenemine;
- värinad, tundlikkuse kadumine, põletus- või torkimistunne;
- kilpnäärme autoimmuunse üle- või alatalitus, kilpnäärme antikehad või struuma (kilpnäärme paistetus kaelal);
- käte ja/või jalgade turse;
- nägemisprobleemid, konjunktiviit (silma sidekesta põletik), kilpnäärmehaigusega seotud silmahaigus;
- pööratustunne või tasakaaluhäired, migreen;
- ärevustunne, depressioon;
- ebanormaalselt rohke, pikaajaline või ebaregulaarne menstruatsioon;
- akne, nahapunetus, liigihigistamine, naha värvimuutus, nahakahjustus, dermatiit;
- ninaverejooksud, verevalumid;
- juuste väljalangemine;
- astma;
- lihaste ja luude valu, ebamugavustunne rindkeres.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- **infektsioonid:** kõhugripp, igemepõletik, küüneeseen, mandlipõletik, äge sinusiit, bakteriaalne nahainfektsioon, tsütomegaloviirusinfektsioon;
- pneumoniit;
- jalaseen;
- ebanormaalne eritis tupest;
- tundlikkuse suurenemine, sensoorsed ehk tajuhäired, nt tuimus, kipitus ja valu, pingepeavalu;
- kahelinägemine;
- kõrvavalu;
- neelamisraskused, kurguärritus, köha koos rögaeritusega;
- kehakaalu langus, kehakaalu tõus, vere punaliblede arvu vähenemine, vere suhkrusisalduse suurenemine, vere punaliblede mõõtude suurenemine;
- kõhukinnisus, happerefluks (kõrvetised), suukuivus;
- pärasoole veritsus;
- igemete veritsus;
- söögiisu vähenemine;
- villid, õine higistamine, näoturse, ekseem;
- jäikus, käsivarte või jalgade ebamugavustunne;
- neerukivid, ketoainete eritumine uriiniga, neeruhaigus;
- immuunsüsteemi nõrgenemine;
- tuberkuloos;
- sapipõie põletik koos sapikividega või ilma;
- tüükad;
- autoimmuunne häire, mida iseloomustab veritsus (omandatud A-hemofiilia);
- sarkoidoos;
- autoimmuunne peaaegu häire (autoimmuunentsefaliit);
- naha laikpigmentatsioon (vitiliigo);
- autoimmuunne laiguline juustekaotus (koldeline alopeetsia).

Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- põletikuga seotud vere valgeliblede ülemäärane aktivatsioon (hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos);
- autoimmuunne verehüübimishäire (trombootiline trombotsütopeeniline purpur).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- listerioos/listeeriameningiit
- kopsuverejooks;
- südameinfarkt;
- ajuinsult;
- aju varustavate veresoonte (unearteri- või selgroolüliarteri) rebend;
- infektsioon viiruse tõttu, mida tuntakse Epstein-Barri viirusena;
- paljusid elundeid kahjustav põletikuline seisund, täiskasvanueas alanud Stilli tõbi.

Näidake patsiendi hoiatuskaarti ja seda pakendi infolehte igale teie raviga seotud arstile, mitte üksnes oma neuroloogile.

Leiate selle teabe ka arsti antud patsiendi hoiatuskaardilt ja patsiendijuhisest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas LEMTRADA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaali etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamissaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida LEMTRADA sisaldab

Toimeaine on alemtuzumab.

Iga viaal sisaldab 12 milligrammi alemtuzumabi 1,2 milliliitris.

Teised koostisosad on:

- dinaatriumfosfaatdihüdraat (E339)
- dinaatriumedetaatdihüdraat
- kaaliumkloriid (E508)
- kaaliumdivesinikfosfaat (E340)
- polüsorbaat 80 (E433)
- naatriumkloriid
- süstevesi

Kuidas LEMTRADA välja näeb ja pakendi sisu

LEMTRADA on selge, toonilt värvitust kergelt kollakani varieeruv infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) korgiga viaalis.

Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

Tootja

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел: +359 (0) 2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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.r.l.
Tel: 800536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

Magyarország
SANOFI AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

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

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

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

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Abiks patsientide koolitamisel võimalike kõrvaltoimete ning vajalike toimingute kohta teatud kõrvaltoimete tekkimisel on saadaval järgmised riski minimeerimise materjalid:

- | | |
|--------------------------|---|
| 1 Patsiendi hoiatuskaart | Patsiendile, mida näidata teistele tervishoiutöötajatele, et juhtida nende tähelepanu patsiendi ravile LEMTRADA'ga. |
| 2 Patsiendijuhis | Lisateave autoimmuunreaktsioonide, infektsioonide kohta ja muu teave. |

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Teave riski minimeerimise kohta – autoimmuunhaigused

- On äärmiselt oluline, et patsient saaks aru perioodilise analüüside andmise kohustusest (4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni), isegi kui tal puuduvad sümptomid ja hulgiskleroos on kontrolli all.
- Teil tuleb koos patsiendiga tema perioodilist jälgimist kavandada ja hallata.
- Mittekuulekad patsiendid võivad vajada täiendavat nõustamist plaaniliste jälgimisanalüüside tegematajätmise riskide rõhutamiseks.
- Peate jälgima patsientide analüüsitulemusi ja olema valvas kõrvaltoimete sümptomite suhtes.
- Vaadake LEMTRADA patsiendijuhend ja pakendi infoleht koos patsiendiga läbi. Tuletage patsiendile meelde, et ta oleks valvas autoimmuunsete seisunditega seotud sümptomite suhtes ja otsiks probleemide korral meditsiinilist abi.

Saadaval on ka koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele:

- LEMTRADA tervishoiutöötaja juhend,
- LEMTRADA koolitusmoodul,
- LEMTRADA ravimi määraja kontrollnimekiri.

Lugege lisateabe saamiseks ravimi omaduste kokkuvõtet (eespool mainitud EMA kodulehel).

Teave LEMTRADA manustamiseks ettevalmistamise ja patsiendi jälgimise kohta

- Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroididega vahetult enne LEMTRADA infusiooni iga ravikuuri esimesel 3 päeval. Lisaks võib kaaluda eelravi antihistamiinide ja/või antipüreetikumidega enne LEMTRADA manustamist.
- Kõikidele patsientidele tuleb manustada suukaudset herpesviirusevastast ravimit ravi ajal ja 1 kuu jooksul pärast ravi. Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele 200 mg atsükloviiri kaks korda ööpäevas või sellega samaväärset ravimit.
- Tehke kõik lähteseisundi analüüsid ja sõeluuring, nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.
- Viaali sisu tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osiste ja värvuse muutuste suhtes. Ärge kasutage ravimit, kui selles on tahkeid osiseid või kui kontsentraadi värvus on muutunud. **ÄRGE RAPUTAGE VIAALE ENNE KASUTAMIST.**
- Tõmmake aseptilist tehnikat kasutades viaalist 1,2 ml LEMTRADA't ja süstige 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusesse või glükoosi (5%) infusioonilahusesse. Kotti tuleb lahuse segamiseks õrnalt ümber pöörata. Valmistatud lahuse steriilsuse tagamiseks tuleb olla eriti hoolikas.
- Manustage LEMTRADA infusioonilahust intravenoosselt ligikaudu 4 tunni jooksul.
- LEMTRADA infusioonilahusele ei tohi lisada teisi ravimpreparaate ega manustada infusioonina samal ajal sama veenitee kaudu.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult.
- Tuleb järgida õigeid käsitlemise ja hävitamise protseduure. Lekkinud lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pärast iga infusiooni peab patsienti jälgima 2 tundi infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes. Vajadusel võib alustada sümptomaatilist ravi – vt ravimi omaduste kokkuvõtte. Jätkake patsiendi igakuiseid jälgimisanalüüse autoimmuunsete seisundite suhtes kuni 4 aasta jooksul pärast viimast infusiooni. Lisateabe saamiseks vt LEMTRADA tervishoiutöötaja juhendit või lugege ravimi omaduste kokkuvõtet eelnevalt mainitud EMA kodulehelt.