

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa (10 mg/ml).

Alemtutsumabi on yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässolususpensioviljelmässä (kiinanhamsterinmunasarjasolut) - ravintoaineliuoksessa tuotettu monoklonaalinen vasta-aine.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä konsentraatti, jonka pH on 7,0–7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LEMTRADA on tarkoitettu aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa, RRMS) MS-tautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on aktiivinen tauti kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltynä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

LEMTRADA-hoito on aloitettava multippeliskleroosipotilaiden (MS-potilaiden) hoitoon perehtyneen neurologin valvonnassa. Useimmin esiintyvien haittavaikutusten, erityisesti autoimmuunitilojen ja infektioiden, oikea-aikaiseen diagnosointiin ja hoitoon erikoistuneita lääkäreitä ja tarvittavia laitteita on oltava saatavilla.

Yliherkkyyso- ja/tai anafylaksiareaktioiden hoitoon tarvittavien valmiuksien on oltava saatavilla.

LEMTRADA-valmisteella hoidetuille potilaille on annettava potilasvaroituskortti ja potilaan opas, ja heille on kerrottava LEMTRADA-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Annostus

Suosittelun alemtutsumabiannos on 12 mg/vrk laskimoinfuusiona kahdessa aloitushoitojaksossa ja tarvittaessa enintään kahdessa lisähoitojaksossa.

Aloitushoito kahdessa jaksossa:

- Ensimmäinen hoitajakso: 12 mg vuorokaudessa viitenä peräkkäisenä päivänä (60 mg:n kokonaisannos)
- Toinen hoitajakso: 12 mg vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) annettuna 12 kuukautta ensimmäisen hoitotakson jälkeen.

Voidaan harkita enintään kahta lisähoitotaksoa tarpeen mukaan (ks. kohta 5.1):

- Kolmas tai neljäs hoitotakso: 12 mg vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) annettuna vähintään 12 kuukautta edellisen hoitotakson jälkeen potilaille, joilla on aktiivinen MS-tauti kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltynä (ks. kohta 5.1).

Väliin jääneitä annoksia ei saa antaa samana päivänä kuin aikataulun mukainen annos annetaan.

Potilaiden seuranta

Aloitushoito suositellaan annettavaksi kahtena hoitotaksona ja tarvittaessa enintään kaksi lisähoitotaksoa (ks. annostus) ja potilaita on turvallisuuden vuoksi seurattava ensimmäisen hoitotakson aloittamisesta lähtien koko hoidon ajan ja 48 kuukautta toisen hoitotakson viimeisen infuusion jälkeen. Jos annetaan lisäksi kolmas tai neljäs hoitotakso, turvallisuusseurantaa on jatkettava 48 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).

Esihoito

Potilaille on annettava esihoitona kortikosteroidia juuri ennen LEMTRADA-valmisteen antamista jokaisen hoitotakson kolmena ensimmäisenä päivänä. Kliinisissä tutkimuksissa potilaita esihoidettiin 1 000 mg:n metyyliiprednisoloniannoksella jokaisen LEMTRADA-hoitotakson kolmena ensimmäisenä päivänä.

Esihoitoa antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADA-valmisteen antamista voidaan harkita.

Suun kautta otettavaa herpesinfektiota ennaltaehkäisevää lääkitystä on annettava kaikille potilaille hoitotakson ensimmäisestä päivästä lähtien ja sitä on jatkettava vähintään kuukauden ajan LEMTRADA-hoitotakson jälkeen (ks. myös kohtaa "Infektiot" kohdassa 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiriä 200 mg kaksi kertaa päivässä tai vastaavaa.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yli 61-vuotiaita potilaita. Ei ole tutkittu, esiintyykö näillä potilailla erilainen hoitovaste kuin nuoremmilla potilailla.

Munuaisten tai maksan toimintahäiriö

LEMTRADA-valmisteen käyttöä munuaisten tai maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat

LEMTRADA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden MS-tautia sairastavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Alemtutsumabivalmisteella ei ole relevanttia käyttötarkoitusta alle 10-vuotiailla lapsipotilailla multippleiskleroosin hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

LEMTRADA on laimennettava ennen infuusiota. Laimennettu liuos on annettava laskimoinfuusiona noin neljän tunnin kuluessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

HIV-infektio.

Potilaat, joilla on vaikea infektio, sen parantumiseen asti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

LEMTRADA-valmistetta ei suositella potilaille, joilla tauti ei ole aktiivinen, ja joiden tila on vakaa nykyisellä hoidolla.

LEMTRADA-valmisteella hoidettaville potilaille on annettava pakkausseloste, potilasvaroituskortti ja potilaan opas. Ennen hoitoa potilaille on kerrottava riskeistä ja hyödyistä sekä tarpeesta sitoutua seurantaan, joka alkaa hoidon aloittamisesta ja kestää 48 kuukautta toisen LEMTRADA-hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. Jos lisähoitojakso annetaan, turvallisuusseurantaa on jatkettava 48 kuukautta viimeisen infuusion jälkeen.

Autoimmunitaetti

Hoito voi aiheuttaa autovasta-aineiden muodostumista ja lisätä autoimmuunivälitteisten tilojen, kuten immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP), kilpirauhassairauksien tai harvoin munuaissairauksien (esim. tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti) ja autoimmuunihepatiitin (AIH) vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aiemmin ollut muita autoimmuunisairauksia kuin MS-tauti, vaikka saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, etteivät olemassa olevat autoimmuunisairaudet pahene LEMTRADA-hoidon jälkeen.

Immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP)

Vakavia immunologisen trombosytopeenisen purppuran -tapauksia esiintyi 12 hoidetulla potilaalla (1 %) MS-taudin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (vastaa vuositasolla 4,7 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti). Lisäksi 12 vakavaa ITP-tapausta on todettu seurannassa, jonka keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) (kumulatiivinen vuosittainen määrä oli 2,8 tapahtumaa 1 000 potilasvuotta kohti). Yhdelle potilaalle kehittyi ITP, joka jäi tunnistamatta, koska kuukausittaista veriarvojen seurantaa ei oltu vielä toteutettu, ja potilas kuoli aivoverenvuotoon. 79,5 %:ssa tapauksista ITP alkoi 4 vuoden sisällä ensimmäisen LEMTRADA-hoidon jälkeen. Joissain tapauksissa ITP kehittyi kuitenkin vuosia myöhemmin. ITP:n oireita voivat olla mm. helposti ilmaantuvat mustelmat, petekiat, spontaani mukokutaaninen verenvuoto (esim. nenäverenvuoto, veriyskä) sekä normaalia runsaampi tai epäsäännöllinen kuukautisvuoto. Veriyskä voi myös viitata tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittiin (ks. jäljempänä) ja asianmukainen erotusdiagnoosi on tehtävä. Potilasta on muistutettava pysymään valppaana näiden oireiden varalta ja hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos jokin oire huolestuttaa häntä.

Täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta on otettava ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aloittamisen jälkeen ja aina 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Tämän ajanjakson jälkeen tarvittavia laboratoriokokeita on otettava ITP:hen viittaavien kliinisten löydösten perusteella. Jos epäillään ITP:tä, täydellinen verenkuva on otettava välittömästi.

Jos ITP varmistuu, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä viipymättä ja erikoislääkärinä tulee konsultoida välittömästi. Kliinisten MS-taudin tutkimusten tiedot ovat osoittaneet, että veriarvojen seurantavaatimusten noudattaminen ja koulutus ITP:hen liittyvistä oireista ja löydöksistä on johtanut ITP:n varhaiseen havaitsemiseen ja hoitamiseen, ja useimmissa tapauksissa ensilinjan lääkehoidolla on saatu hoitovaste.

Mahdollista riskiä, joka liittyy LEMTRADA-hoidon jatkamiseen ITP:n esiintymisen jälkeen, ei tunneta.

Munuaissairaudet

Munuaissairauksia, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittiä, on havaittu 6 potilaalla (0,4 %) kliinisten MS-taudin tutkimusten seurannassa, jonka keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta), ja ne ovat yleensä esiintyneet 39 kuukauden sisällä viimeisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa esiintyi kaksi tyvikalvovasta-aineglomerulonefriittitapausta. Molemmat tapaukset olivat vakavia ja ne tunnistettiin varhaisessa vaiheessa kliinisen ja laboratorioseurannan avulla. Molemmissa tapauksissa hoitotulos oli hyvä.

Munuaissairauden kliinisiä merkkejä voivat olla seerumin kreatiniiniarvon nousu, hematuria ja/tai proteinuria. Veriysköksinä ilmenevää keuhkorakkuloiden verenvuotoa voi esiintyä tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitin yhteydessä, vaikka sitä ei havaittukaan kliinisissä tutkimuksissa. Veriyskö voi myös viitata ITP:hen (ks. edellä), ja asianmukainen erotusdiagnoosi on tehtävä. Potilasta on muistutettava pysymään valppaana ilmenevien oireiden varalta ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos hänellä on huolta aiheuttavia oireita. Tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti voi aiheuttaa dialyysia ja/tai elinsiirtoa vaativan munuaisten vajaatoiminnan, jos sitä ei hoideta nopeasti, ja se voi olla hengenvaarallinen, jos se jätetään hoitamatta.

Seerumin kreatiniinipitoisuudet on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aloittamisen jälkeen ja 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Virtsakoe, mukaan lukien virtsan mikroskopiointi, on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukauden välein aina 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion jälkeen. Mikäli havaitaan kliinisesti merkittäviä muutoksia seerumin kreatiniiniarvoissa, selittämätöntä hematuriaa ja/tai proteinuriaa, munuaissairauden lisäarviointi on aloitettava ja potilas lähetettävä viipymättä erikoislääkärille. Munuaissairauksien varhainen tunnistus ja hoito voi pienentää huonojen hoitotulosten vaaraa. Tämän ajanjakson jälkeen kokeita on tehtävä munuaissairauksiin viittaavien kliinisten löydösten perusteella.

Mahdollista riskiä, joka liittyy LEMTRADA-hoidon jatkamiseen munuaissairauden esiintymisen jälkeen, ei tunneta.

Kilpirauhashäiriöt

Endokriinisiä kilpirauhashäiriöitä mukaan lukien kilpirauhasen autoimmuunihäiriöt on havaittu 36,8 %:lla potilaista, joita hoidettiin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella MS-taudin kliinisissä tutkimuksissa, joissa seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) ensimmäisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kilpirauhas tapahtumia esiintyi enemmän sekä LEMTRADA- että interferonibeeta 1a (IFNB-1a) -hoitoryhmissä silloin, kun potilailla oli ollut aiemmin kilpirauhas sairaus. LEMTRADA-hoitoa saa antaa kilpirauhaspotilaille vain, jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi. Havaittuja kilpirauhasen autoimmuunihäiriöitä ovat kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita. Vakavia endokriinisiä tapahtumia esiintyi 4,4 %:lla potilaista ja Basedowin tautia (tunnettu myös Gravesin tautina), liikatoimintaa, vajaatoimintaa, autoimmuunista kilpirauhas tulehduksesta ja struumaa esiintyi enemmän kuin yhdellä potilaalla. Useimmat kilpirauhas tapahtumat saatiin hallintaan tavallisella lääkehoidolla, mutta jotkut potilaat tarvitsivat leikkaushoitoa. Kliinisissä tutkimuksissa LEMTRADA-hoidon sallittiin jatkuvan potilailla, joilla ilmeni kilpirauhas tapahtumia. Vaikka kokemusta on vähän, niin kilpirauhas sairauden vaikeusaste ei yleisesti ottaen vaikuttaisi pahenevan niillä potilailla, joiden LEMTRADA-hoitoa jatkettiin. Jatkohoitoa LEMTRADA-valmisteella on harkittava yksilöllisesti huomioiden kyseisen potilaan kliininen tila.

Kilpirauhasen toimintakokeet, kuten S-TSH-arvo, on tarkistettava ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein 48 kuukauden ajan viimeisen infuusion antamisesta. Tämän ajanjakson jälkeen lisätutkimuksia tehdään kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavien kliinisten löydösten perusteella.

Kilpirauhas sairaus aiheuttaa erityisen riskin raskaana oleville naisille (ks. kohta 4.6).

Kliinisissä tutkimuksissa kilpirauhasen liittyvä haittatapahtuma kehittyi 74 %:lle potilaista, joilla anti-tyreoideaperoksidaasi- (anti-TPO-) vasta-ainestatus oli lähtötilanteessa positiivinen, ja 38 %:lle potilaista, joilla vasta-ainestatus oli lähtötilanteessa negatiivinen. Suurin osa (noin 80%) potilaista, joilla esiintyi

kilpirauhastapahtuma hoidon jälkeen, oli anti-TPO-vasta-ainenegatiivisia lähtötilanteessa. Täten riippumatta potilaan hoitoa edeltävästä anti-TPO-vasta-ainestatkuksesta, heille voi kehittyä kilpirauhaseen liittyvä haittavaikutus ja potilaille on tehtävä kaikki kilpirauhaskokeet säännöllisesti edellä kuvatun mukaisesti.

Sytopeniat

Epäiltyjä autoimmuunisytopenioita, kuten neutropeniaa, hemolyyttistä anemiaa ja pansytopeniaa, on ilmoitettu harvoin kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa. Täydellisen verenkuvan tuloksia (ks. yllä kohta ITP) käytetään seurattaessa potilaita sytopenioiden varalta. Jos varmistuu, että potilaalla on sytopenia, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä viipymättä ja potilas on lähetettävä erikoislääkärille.

Autoimmuunihepatiitti ja maksavauriot

LEMTRADA-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu maksavauriotapauksia, kuten kohonneita seerumin transaminaasiarvoja ja autoimmuunihepatiittia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia). Maksan toiminta on tutkittava ennen hoitoa ja hoidon aikana. Potilaille on kerrottava maksavaurion riskistä ja maksavaurioon liittyvistä oireista. Jos potilaalla ilmenee tällaisia oireita, valmistetta saa antaa uudelleen vain huolellisen harkinnan jälkeen.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviksi reaktioiksi katsottiin kuuluviksi kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi LEMTRADA-infuusion aikana tai 24 tunnin sisällä sen antamisesta. Suurin osa näistä voi johtua sytokiinin vapautumisesta infuusion aikana. Kliinisissä MS-tautitutkimuksissa useimmat LEMTRADA-valmisteella hoidetut potilaat kokivat lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita 12 mg:n LEMTRADA-annoksen antamisen aikana ja/tai 24 tuntia sen jälkeen. Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi enemmän ensimmäisellä hoitojaksolla kuin seuraavilla hoitojaksoilla. Kaiken saatavilla olevan seurantatiedon perusteella, mukaan lukien lisähoitojaksoja saaneet potilaat, yleisimpiä infuusioon liittyviä reaktioita olivat päänsärky, ihottuma, kuume, pahoinvointi, urtikaria, kutina, unettomuus, vilunväristykset, punoitus, uupumus, hengenahdistus, makuuain häiriöt, epämiellyttävä tunne rinnassa, yleistynyt ihottuma, takykardia, bradykardia, dyspepsia, huimaus ja kipu. Vakavia reaktioita, kuten päänsärkyä, kuumetta, urtikariaa, takykardiaa, eteisvärinää, pahoinvointia, rintakipua ja hypotensiota, esiintyi 3 %:lla potilaista. Anafylaksian kliiniset löydökset voivat olla infuusioreaktioiden löydösten kaltaisilta, mutta ne ovat yleensä vaikeampia tai voivat olla hengenvaarallisia. Anafylaksiaan liittyviä reaktioita on ilmoitettu harvoin, toisin kuin infuusioon liittyviä reaktioita.

On suositeltavaa antaa potilaille esilääkitys LEMTRADA-valmisteen infuusioreaktioiden lieventämiseksi (ks. kohta 4.2).

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa useimmat potilaat saivat antihistamiineja ja/tai kuumelääkkeitä vähintään ennen yhtä LEMTRADA-infuusiota. Potilailla voi esiintyä infuusioon liittyviä reaktioita esilääkityksestä huolimatta. Infuusioreaktioiden tarkkailua suositellaan LEMTRADA-infuusion aikana ja kaksi tuntia sen jälkeen. Jos infuusioreaktio ilmaantuu, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan. Jos potilas ei siedä infuusiota hyvin, infuusion kesto voidaan pidentää. Jos vaikeita infuusioreaktioita esiintyy, infuusion välitöntä keskeyttämistä on harkittava. Anafylaktiset tai vakavat reaktiot, jotka edellyttivät hoidon keskeyttämistä kliinisissä tutkimuksissa, olivat hyvin harvinaisia. Lääkäreiden on oltava tietoisia potilaan sydänsairauksista, koska infuusioon liittyvä reaktio voi olla sydänoire, kuten takykardia.

Anafylaktisten tai vakavien reaktioiden hoitoon on oltava tarvittavat valmiudet.

Muut vakavat reaktiot, joilla on ajallinen yhteys LEMTRADA-infuusioon

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu keuhkorakkuloiden verenvuotoa, sydäninfarkteja, aivohalvauksia (iskeeminen ja hemorraginen aivohalvaus mukaan lukien) sekä pään ja kaulan alueen valtimon (kuten nikamavaltimon ja kaulavaltimon) dissekoitumista. Reaktiot saattavat ilmetä minkä tahansa annoksen saamisen jälkeen hoidon aikana. Useimmissa tapauksissa reaktiot ilmaantuivat 1–3 vuorokauden kuluessa LEMTRADA-infuusion antamisesta. Potilaalle on kerrottava oireista ja häntä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Vitaalitoimintoja, verenpaine mukaan lukien, on seurattava ennen LEMTRADA-infuusiota ja säännöllisesti sen aikana. Jos vitalitoiminnoissa havaitaan kliinisesti merkittäviä muutoksia, on harkittava infuusion keskeyttämistä ja lisävalvontaa, kuten EKG-seurainta.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

LEMTRADA-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi on patologiseen immuuniaktivaatioon liittyvä hengenvaarallinen oireyhtymä, jolle ovat tunnusomaisia erittäin voimakkaan systeemisen tulehduksen kliiniset oireet ja löydökset. Hemofagosyyttiseen lymfohistiosytoosiin liittyy korkea kuolleisuus, ellei tilaa todeta varhaisessa vaiheessa ja hoideta. Oireiden on ilmoitettu ilmenevän muutaman kuukauden – neljän vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos potilaalle ilmaantuu patologisen immuuniaktivaation varhaisia oireita, potilas on tutkittava välittömästi ja hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin diagnoosi on otettava huomioon.

Infektiot

Kaksi vuotta kestäneissä kontrolloiduissa MS-taudin kliinisissä tutkimuksissa infektiota esiintyi 71 %:lla 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuista potilaista verrattuna 53 %:iin potilaista, jotka saivat ihonalaisesti interferoni beeta-1a:ta [IFNB 1a] (44 mikrog 3 kertaa viikossa). Infektiot olivat lieviä tai keskivaikeita. Infektioita, joita esiintyi useammin LEMTRADA-valmisteella kuin IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla, olivat nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, ylempien hengitysteiden infektio, sinuiitti, suuherpes, influenssa ja bronkiitti. Kontrolloiduissa kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa esiintyi vakavia infektiota 2,7 %:lla LEMTRADA-valmisteella hoidetuista verrattuna 1 %:iin IFNB-1a:lla hoidetuista potilaista. LEMTRADA-ryhmän vakavia infektiota olivat: umpisuolentulehdus, gastroenteriitti, keuhkokuume, vyöruusu ja hammasinfektio. Infektiot olivat yleensä kestoaltaan tavallisia ja hoidettavissa vakiintuneella lääkehoidolla.

Infektioiden kumulatiivinen vuosittainen määrä oli 0,99, kun seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta) ensimmäisen LEMTRADA-annoksen jälkeen. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vastaava arvo oli 1,27.

Kliinisissä tutkimuksissa vakavia varicella zoster -virusinfektioita, kuten primääriä vesirokkoa ja varicella zoster -viruksen uudelleenaktivoitumista, on esiintynyt useammin 12 mg:n LEMTRADA-annoksella hoidetuilla potilailla (0,4 %) verrattuna IFNB-1a:lla hoidettuihin potilaisiin (0 %). Kohdunkaulan ihmisen papilloomavirusinfektiota (HPV-infektiota), kuten kohdunkaulan dysplasiaa ja anogenitaalisiä syyliä, on myös ilmoitettu 12 mg:n LEMTRADA-annoksilla hoidetuilla potilailla (2 %). On suositeltavaa, että naispotilaille tehdään HPV-seulonta vuosittain.

Lemtrada-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sytomegalovirusinfektioita ja niiden uudelleenaktivoitumista. Useimmat tapaukset ilmenivät kahden kuukauden kuluessa alemtutsumabihoidon aloittamisesta. Ennen hoidon aloittamista voidaan harkita immunologisen serostatuksen arviointia paikallisten ohjeiden mukaan.

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu tuberkuloosia LEMTRADA-valmisteella ja IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla. Aktiivista ja latenttia tuberkuloosia, mukaan lukien harvoja tapauksia yleistynyttä tuberkuloosia, on ilmoitettu 0,3 %:lla LEMTRADA-valmisteella hoidetuista potilaista, useimmiten sellaisilla maantieteellisillä alueilla, joissa sitä esiintyy yleisesti. Ennen hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että inaktiivisen (latentin) tuberkuloosi-infektion varalta paikallisten ohjeiden mukaan.

Listerioosia/Listeriameningiittiä on ilmoitettu LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla yleensä yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-infuusiosta. Infektoriskin pienentämiseksi LEMTRADA-hoitoa saaneiden potilaiden on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja

pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista kaksi viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-infuusion jälkeen.

MS-taudin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pinnallisia sieni-infektioita, erityisesti suun ja emättimen hiivatulehdusta, esiintyi useammin LEMTRADA-valmisteella hoidetuilla (12 %) kuin IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla (3 %).

Keuhkotulehdusta on ilmoitettu LEMTRADA-infuusioita saaneilla potilailla. Useimmat tapauksista ilmaantuivat yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-hoidosta. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan keuhkotulehduksen oireet, joihin voi kuulua hengenhädistys, yskää, vinkunaa, rintakipua tai puristuksen tunnetta rinnassa ja veriyskää.

LEMTRADA-hoidon aloitusta on siirrettävä potilailla, joilla on vaikea aktiivinen infektio, sen paranemiseen asti. LEMTRADA-valmistetta saaneita potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektioiden oireet lääkärille.

Suun kautta otettava herpesstä ennaltaehkäisevä hoito on aloitettava LEMTRADA-hoidon ensimmäisenä päivänä ja sitä on jatkettava vähintään kuukauden ajan jokaisen hoitajakson jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiriä 200 mg kaksi kertaa päivässä tai vastaavaa.

LEMTRADA-valmistetta ei ole käytetty MS-taudin hoitoon samanaikaisesti antineoplastisen tai immunosuppressiivisen hoidon kanssa tai niiden jälkeen. Kuten muidenkin immunomoduloivien hoitojen kohdalla, mahdolliset yhteisvaikutukset potilaan immuunijärjestelmään on otettava huomioon harkittaessa LEMTRADA-valmisteen antamista. LEMTRADA-valmisteen käyttö samanaikaisesti näiden hoitojen kanssa voi lisätä immunosuppression vaaraa.

Tietoja LEMTRADA-valmisteen liittymisestä B-hepatiittiviruksen (HBV) tai C-hepatiittiviruksen (HCV) uudelleenaktivoitumiseen ei ole, koska potilaat, joilla oli merkkejä aktiivisista tai kroonisista infektioista, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. HBV- ja/tai HCV-infektoriskipotilaiden seulomista ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista on harkittava ja varovaisuutta on noudatettava määrättäessä LEMTRADA-valmistetta potilaille, jotka on tunnistettu HBV- ja/tai HCV-viruksen kantajiksi, koska näillä potilailla voi olla palautumattoman maksavaurion vaara viruksen mahdollisen uudelleenaktivoitumisen vuoksi.

Akuutti kivetön sappirakkotulehdus

LEMTRADA-hoito saattaa suurentaa akuutin kivettömän sappirakkotulehduksen riskiä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 0,2 %:lle LEMTRADA-hoitoa saaneista MS-potilaista kehittyi akuutti kivetön sappirakkotulehdus, kun vastaava osuus oli IFNB-1a:lla hoidetuilla potilailla 0 %. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen LEMTRADA-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu lisää akuutin kivettömän sappirakkotulehduksen tapauksia. Aika oireiden puhkeamiseen vaihteli alle 24 tunnista 2 kuukauteen LEMTRADA-infuusion jälkeen. Useimpia potilaita hoidettiin konservatiivisesti antibiooteilla ja he toipuivat ilman kirurgisia toimenpiteitä, kun taas osalta potilaista poistettiin sappirakko. Akuutin kivettömän sappirakkotulehduksen oireita ovat vatsakipu, vatsan arkuus, kuume, pahoinvointi ja oksentelu. Akuutti kivetön sappirakkotulehdus on tila, johon saattaa liittyä suuri sairastuvuus ja kuolleisuus, ellei sitä todeta varhaisessa vaiheessa ja hoideta. Jos epäillään akuuttia kivetöntä sappirakkotulehdusta, potilas on tutkittava ja hoidettava nopeasti.

Maligniteetti

Kuten muidenkin immunomodulaatiohoitojen kohdalla, varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa LEMTRADA-hoito potilaille, joilla on aiempi tai samanaikainen maligniteetti. Tällä hetkellä ei tiedetä, aiheuttaako LEMTRADA suuremman kilpirauhasmaligniteettien kehittymisen vaaran, koska kilpirauhasen autoimmunititeetti voi sinänsä olla riskitekijä kilpirauhasen maligniteeteille.

Ehkäisyvalmisteet:

Istukan läpi kulkeutumista ja mahdollista LEMTRADA-valmisteen farmakologista aktiviteettia havaittiin hiirillä tiineyden ja poikimisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan LEMTRADA-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

Rokotteet

On suositeltavaa, että potilaat saavat paikallisten vaatimusten mukaisen immunisaation vähintään 6 viikkoa ennen LEMTRADA-hoitoa. Kykyä kehittää immuunivastetta rokotteisiin LEMTRADA-hoidon jälkeen ei ole tutkittu.

Eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla tehdyn immunisaation turvallisuutta LEMTRADA-hoitojakson jälkeen ei ole tutkittu virallisesti kontrolloiduissa kliinisissä MS-taudin tutkimuksissa, eikä rokotteita saa antaa MS-potilaille, jotka ovat äskettäin saaneet LEMTRADA-hoitojakson.

Varicella zoster -viruksen vasta-ainetestaus/-rokotus

Kuten minkä tahansa immunomoduloivan lääkevalmisteen kohdalla, ennen LEMTRADA-hoitojakson aloittamista potilaat, joilla ei ole ollut vesirokkoa tai jotka eivät ole saaneet rokotusta varicella zoster -virusta (VZV) vastaan, on testattava VZV-vasta-aineiden varalta. Vasta-ainenegatiivisten potilaiden vesirokkorokotusta on harkittava ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista. Jotta vesirokkorokotuksen täysi teho voidaan saavuttaa, LEMTRADA-hoitoa on siirrettävä 6 viikkoa rokotuksen jälkeen.

Suosittelut laboratoriokokeet potilaiden seuraamiseen

Laboratoriokokeita on otettava säännöllisin väliajoin 48 kuukauden ajan viimeisen LEMTRADA-hoitojakson jälkeen autoimmuunisairauksien varhaisten merkkien havaitsemiseksi:

- Täydellinen verenkuvaa ja erittelylaskenta (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Seerumin kreatiniinipitoisuudet (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Virtsakoe, mukaan lukien virtsan mikroskopointi (ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen)
- Kilpirauhasen toimintakoe, kuten TSH-pitoisuus (ennen hoidon aloittamista ja joka 3. kuukausi sen jälkeen)

Tämän ajanjakson jälkeen kaikki munuaissairauksiin tai kilpirauhasen toimintahäiriöihin viittaavat kliiniset löydökset edellyttävät laboratoriokokeiden toistamista.

Tietoa alemtutsumabin käytöstä ennen LEMTRADA-valmisteen myyntiluvan saamista yrityksen sponsoroimien tutkimusten ulkopuolelta

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi ennen LEMTRADA-valmisteen myyntiluvan saamista, kun alemtutsumabia käytettiin kroonisen lymfaattisen leukemian (B-CLL) sekä muiden sairauksien hoitoon, yleensä suuremmilla ja tiheämmin annetuilla annoksilla (esim. 30 mg) kuin mitä suositellaan MS-taudin hoitoon. Koska nämä haittavaikutukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman kokoisesta ryhmästä, ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti niiden esiintyvyyttä tai määrittää niiden syy-seuraussuhdetta alemtutsumabihoitoon.

Autoimmuunisairaus

Alemtutsumabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettuja autoimmuunitapahtumia ovat neutropenia, hemolyyttinen anemia (mukaan lukien kuolemaan johtanut tapaus), hankittu hemofilia, tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti ja kilpirauhassairaus. Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita autoimmuunitapahtumia, kuten autoimmuunista hemolyyttista anemiaa, autoimmuunia trombosytopeniaa, aplastista anemiaa, Guillain-Barrén oireyhtymää ja kroonista tulehduksellista demyelinoivaa polyradikuloneuropatiaa on ilmoitettu alemtutsumabilla hoidetuilla potilailla, jotka sairastivat muuta kuin MS-tautia. Yhdellä alemtutsumabilla hoidetulla syöpäpotilaalla on ilmoitettu positiivinen Coombsin testin tulos. Yhdellä alemtutsumabilla hoidetulla syöpäpotilaalla on ilmoitettu kuolemaan johtanut verensiirtoon liittyvä käänneishyljintäsairaus.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infuusioon liittyviä reaktioita, kuten bronkospasmeja, hypoksiaa, keuhkoinfiltraatteja, akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, hengityksen pysähdystä, sydäninfarktia, rytmihäiriöitä, akuuttia sydämen vajaatoimintaa ja sydämenpysähdystä on esiintynyt potilailla, jotka sairastivat muuta kuin MS-tautia ja joita hoidettiin alemtutsumabilla suuremmilla ja useammin otetuilla annoksilla kuin mitä MS-taudissa käytetään. Vaikeaa anafylaksiaa ja muita yliherkkyyssreaktioita, kuten anafylaktista sokkia ja angioedeemaa, on myös ilmoitettu.

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita virus-, bakteeri-, alkueläin- ja sieni-infektioita, myös latenttien infektioiden uudelleenaktivoitumisesta johtuvia, on ilmoitettu MS-tautia sairastamattomilla potilailla, joita hoidettiin alemtutsumabilla suuremmilla ja useammin otetuilla annoksilla kuin mitä MS-taudissa käytetään. Progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on ilmoitettu potilailla, joilla on B-CLL ja jotka joko saivat tai eivät saaneet alemtutsumabihoitoa. PML:n esiintyvyys alemtutsumabilla hoidetuilla B-CLL-potilailla ei ole taustaesiintyvyyttä suurempi.

Veri ja imukudos

Vaikeita verenvuotoreaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka eivät sairasta MS-tautia.

Sydän

Sydämen vajaatoimintaa, kardiomyopatiaa ja ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu alemtutsumabilla hoidetuilla MS-tautia sairastamattomilla potilailla, joita oli aiemmin hoidettu mahdollisesti sydäntoksisilla aineilla.

Epstein-Barrin virukseen liittyvät lymfoproliferatiiviset sairaudet

Epstein-Barrin virukseen liittyviä lymfoproliferatiivisia sairauksia on havaittu muussa kuin yrityksen sponsoroiden tutkimusten yhteydessä.

LEMTRADA sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sellaisia LEMTRADA-valmistetta koskevia virallisia yhteisvaikutustutkimuksia, joissa olisi käytetty MS-potilaille suositeltua annosta, ei ole tehty. Kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa MS-potilaiden, joita oli äskettäin hoidettu beetainterferonilla ja glatirameeriasetaatilla, täytyi keskeyttää hoito 28 päivän ajaksi ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Seerumin lääkepitoisuudet olivat pieniä tai havaitsemattomia noin 30 päivän sisällä kunkin hoitojakson jälkeen. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä LEMTRADA-hoitojakson aikana ja 4 kuukauden ajan jokaisen hoitojakson jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja alemtutsumabin käytöstä raskaana olevilla naisilla. LEMTRADA-valmistetta saa antaa raskaana oleville naisille ainoastaan, kun odotettavissa olevat hyödyt ylittävät sikiölle mahdollisesti koituvan haitan.

Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukan; myös alemtutsumabi voi läpäistä istukan ja siten mahdollisesti aiheuttaa riskin sikiölle. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, voiko alemtutsumabi aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

Kilpirauhassairaus (ks. kohta 4.4 *Kilpirauhassairaudet*) aiheuttaa erityisen riskin raskaana oleville naisille. Mikäli kilpirauhasen vajaatoimintaa ei hoideta raskauden aikana, on olemassa suurentunut keskenmenon ja sikiöön kohdistuvien vaikutusten, kehitysvammaisuuden ja lyhytkasvuisuuden, vaara. Gravesin tautia sairastavilla äideillä kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) reseptorin vasta-aineet voivat siirtyä kehittyvään sikiöön ja aiheuttaa vastasyntyneelle ohimenevän Gravesin taudin.

Imetys

Alemtutsumabia havaittiin imettävien naarashiirien maidossa ja poikasissa.

Ei tiedetä, erittyykö alemtutsumabi ihmisen rintamaitoon. Imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Siksi imetys on keskeytettävä jokaisen LEMTRADA-hoitojakson ajaksi ja 4 kuukauden ajaksi kunkin hoitojakson viimeisen infuusion jälkeen. Rintamaidon kautta saadun immunitetin hyödyt voivat kuitenkin olla suurempia imetettävälle vastasyntyneelle/imeväiselle kuin potentiaalinen altistus alemtutsumabille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittäviä kliinisiä turvallisuustietoja LEMTRADA-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Alatutkimuksessa, johon osallistui 13 LEMTRADA-valmisteella hoidettua miespotilasta (joita hoidettiin joko 12 mg:n tai 24 mg:n annoksella), ei esiintynyt merkkejä siemennesteen puuttumisesta, siittiökadosta, jatkuvasti matalasta siittiömäärästä, liikkuvuushäiriöistä ja siittiöiden morfologisten poikkeavuuksien lisääntymisestä.

Ihmisen ja jyrsijöiden lisääntymiskudoksissa tiedetään olevan CD52:a. Eläinkokeet ovat osoittaneet vaikutuksia humanisoitujen hiirten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kuitenkaan saatavilla olevien tietojen perusteella mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen altistusaikana ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

LEMTRADA-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Useimmilla potilailla ilmenee infuusioon liittyviä reaktioita LEMTRADA-hoidon aikana tai 24 tunnin kuluessa hoidosta. Jotkut infuusioreaktiot (esim. huimaus) voivat väliaikaisesti vaikuttaa potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja varovaisuutta on noudatettava, kunnes reaktiot ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yhteensä 1 486 LEMTRADA-valmisteella (12 mg tai 24 mg) hoidettua potilasta muodosti turvallisuusryhmän yhdistetyssä MS-taudin kliinisten tutkimusten analyysissä, jossa seurannan keston mediaani oli 6,1 vuotta (enimmäiskesto 12 vuotta). Tämä tuotti 8 635 potilasvuotta turvallisuusseurantaa.

Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat autoimmuunisairaudet (ITP, kilpirauhassairaudet, munuaissairaudet, sytopeniat), infuusioreaktiot ja infektiot. Nämä on kuvattu kohdassa 4.4.

LEMTRADA-valmisteeseen liittyviä yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %:lla potilaista) olivat ihottuma, päänsärky, kuume ja hengitystieinfektiot.

Haittavaikutustaulukko

Seuraava taulukko perustuu kaikkien LEMTRADA-hoitoa 12 mg:n annoksella saaneiden potilaiden yhdistettyihin turvallisuustietoihin kaikissa saatavilla olevissa kliinisten tutkimusten seurantatiedoissa. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaisesti. Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4 LEMTRADA-valmisteen 12 mg:n annoksella hoidetuilla potilailla ja kauppaantuonnin jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitystie-infektio, virtsatieinfektio, herpesvirus-infektio ¹	Vyöruusuinfektio ² , alahengitystie-infektiot, gastroenteriitti, suun hiiwatulehdus, vulvovaginaalinen hiiwatulehdus, influenssa, korvainfektio, keuhkokuume, emätininfektio, hammasinfektio	Kynsisilsa, ientulehdus, ihon sieni-infektio, tonsilliitti, akuutti sinuiitti, selluliitti, keuhkotulehdus, tuberkuloosi, sytomegalovirusinfektio		Listerioosi/listeria-meningiitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Ihon papilloomat			
Veri ja imukudos	Lymfopenia, leukopenia, mukaan lukien neutropenia	Lymfadenopatia, immuunivasteheikentyminen, purppura, trombosytopenia, anemia, hematokriittiarvon lasku, leukosytoosi	Pansytopenia, hemolyyttinen anemia	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi	
Immuunijärjestelmä		Sytokiini-ilmoitus*, yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia*			
Umpieritys	Basedowin tauti, kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	Autoimmuunityroidiitti mukaan lukien subakuutti tyroidiitti, struuma, kilpirauhasen vasta-ainepositiivisuus			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Heikentynyt ruokahalu		

Psyykkiset häiriöt		Unettomuus*, ahdistus, masennus			
Hermosto	Päänsärky*	MS:n pahenemisvaihe, huimaus*, hypoestesia, parestesia, vapina, makuhäiriöt*, migreeni*	Aistihäiriöt, hyperestesia, jännityspäänsärky		Aivohalvaus (iskeeminen ja hemorraginen aivohalvaus mukaan lukien)**, pään ja kaulan alueen valtimon dissekoituminen**
Silmät		Sidekalvotulehdus, endokriininen silmäoireyhtymä, näön sumeneminen	Diplopia		
Kuulo ja tasapainoelin		Pyörrytys	Korvakipu		
Sydän	Takykardia*	Bradykardia*, sydämentykytykset*	Eteisvärinä*		Sydäninfarkti*
Verisuonisto	Punoitus*	Hypotensio*, hypertensio*			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus*, yskä, nenäverenvuoto, hikka, suunielunkipu, astma	Kurkun kiristys*, kurkun ärsytys		Keuhkorakkuloiden verenvuoto**
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriö*, suutulehdus	Ummetus, gastroesofageaalinen refluksitauti, ikenien verenvuoto, suun kuivuus, nielemishäiriö, gastrointestinaalinen häiriö, hematoketsia		
Maksa ja sappi		ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu	Sappirakkotulehdus, mukaan lukien kivetön sappirakkotulehdus ja akuutti kivetön sappirakkotulehdus		
Iho ja ihonalainen kudος	Urtikaria*, ihottuma*, kutina*, yleistynyt ihottuma*	Eryteema*, ekkymoosi, alopesia, liikkahikoilu, akne, ihovaurio, ihotulehdus	Rakkulat, yöhikoilu, kasvojen turvotus, ekseema		

Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, lihasheikkous, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, lihasspasmit, niskakipu, muskuloskeetaalinen kipu	Muskuloskeetaalinen jäykkyys, epämiellyttävät tuntemukset raajoissa		
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria, hematuria	Munuaiskivitauti, ketonuria, munuaissairaudet mukaan lukien tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat		Menorragia, epäsäännöllinen kuukautiskierto	Kohdunkaulan dysplasia, amenorrea		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume*, uupumus*, vilunväristykset*	Epämukava tunne rinnassa*, kipu*, ääreisturvotus, astenia, influenssaa muistuttava sairaus, pahoinvointi, antopaikan kipu			
Tutkimukset		Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Painon lasku, painon nousu, punasolumäärän pieneneminen, positiivinen bakteerikokeen tulos, veren glukoosipitoisuuden suureneminen, solujen keskimääräisen tilavuuden suureneminen		
Vammat ja myrkytykset		Ruhje, infuusioon liittyvät reaktiot			

¹ Herpesvirusinfektioihin mukaan luettavat suositellut termit: suun herpes, yskänrokko, herpesvirusinfektio, genitaalierpes, herpesihottuma, silmänseudun herpes, herpes simplex seropositiivisuus.

² Vyöruusuinfektioihin mukaan luettavat suositellut termit: Vyöruusu, hajapesäkkeinen vyöruusu (disseminoitunut), silmänseudun vyöruusu, silmänseudun herpes, neurologinen vyöruusu, meningiitti vyöruusu.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 tähdellä (*) merkityt termit sisältävät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin infuusioon liittyvinä reaktioina. 4.4).

Taulukossa 1 kahdella tähdellä (**) merkityt termit sisältävät haittavaikutukset, joita on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja jotka useimmissa tapauksissa ilmaantuivat 1–3 vuorokauden kuluessa LEMTRADA-infuusion antamisesta minkä tahansa annoksen saamisen jälkeen hoidon aikana.

Neutropenia

Vaikea-asteisen (myös kuolemaan johtaneen) neutropenian tapauksia on ilmoitettu ilmenneen kahden kuukauden kuluessa LEMTRADA-infuusion antamisesta.

Turvallisuusprofiili pitkäaikaisessa seurannassa

LEMTRADA-hoitoryhmissä kaikissa saatavilla olevissa seurantatiedoissa havaittujen haittavaikutusten tyyppi, mukaan lukien vakavuus ja vaikeusaste, olivat samanlaiset verrattuna aktiivikontrolloituihin tutkimuksiin. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleisempiä 1. hoitojakson kuin sitä seuraavien hoitojaksojen jälkeen.

Potilailla, jotka jatkoivat kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ja jotka eivät saaneet yhtään lisäännosta LEMTRADA-valmistetta kahden aloitushoitojakson jälkeen, useimpien haittavaikutusten määrä (tapahtumat henkilöä kohti vuodessa) oli vuosina 3–6 vastaavanlainen tai pienempi kuin vuosina 1–2. Kilpirauhaseen liittyvien haittavaikutusten määrä oli suurimmillaan kolmantena vuotena ja pieneni sen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kaksi MS-potilasta sai vahingossa jopa 60 mg LEMTRADA-valmistetta (ts. aloitushoitojakson koko annoksen) yhtenä infuusiona ja heillä ilmeni vakavia reaktioita (päänsärkyä, ihottumaa ja joko hypotensiota tai sinustakykardiaa). Kliinisissä tutkimuksissa käytettyjä annoksia suuremmat LEMTRADA-annokset voivat suurentaa infuusioon ja immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten voimakkuutta ja/tai pidentää niiden kestoa.

Alemtutsumabin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Hoitona on lääkevalmisteen annon keskeytys ja tukihoitotoimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA34.

Vaikutusmekanismi

Alemtutsumabi on geeniteknologisesti valmistettu ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka kohdistuu solun pinnalla oleviin 21–28 kD painoisiin CD52-pintaaglykoproteiineihin. Alemtutsumabi on IgG1 kappa -vasta-aine, jossa on ihmisen variaabelirakenteita ja vakioalueita sekä ns. Complementary Determining -alueita rotan monoklonaalisesta vasta-aineesta. Vasta-aineen likimääräinen molekyylipaino on 150 kD.

Alemtutsumabi sitoutuu solun CD52-pinta-antigeeniin, jota on suuria pitoisuuksia T (CD3⁺)- ja B (CD19⁺)-lymfosyyteissä sekä pienempiä pitoisuuksia luonnollisissa tappajasoluissa, monosyyteissä ja

makrofageissa. CD52:a esiintyy vähän tai ei lainkaan neutrofiileissä, plasmak soluissa tai luuytimen kantasoluissa. Alemtutsumabi vaikuttaa sekä vasta-aineriippuvaisen että komplementtivälitteisen solujen hajottamisen kautta sitouduttuaan T- ja B-lymfosyyttien pintaan.

Mekanismeja, jolla LEMTRADA vaikuttaa MS-taudissa, ei ole täysin selvitetty. Tutkimukset kuitenkin viittaavat immuunivastetta muuntaviin (immunomodulatorisiin) vaikutuksiin lymfositopenian ja -populaation uudelleen muodostumisen kautta, sisältäen:

- muutokset joidenkin lymfositopeniatyyppien määrässä, suhteellisessa määrässä ja ominaisuuksissa hoidon jälkeen
- suurentunut regulatoristen T-solualatyypin esiintyminen
- suurentunut muisti-T- ja B-lymfositopenian esiintyminen
- ohimenevät vaikutukset luonnollisen immuunijärjestelmän osatunneisiin (ts. neutrofiileihin, makrofageihin, luonnollisiin tappajak soluihin).

LEMTRADA-valmisteen aiheuttama verenkierron olevien B- ja T-solujen määrän väheneminen ja siitä seuraava solupopulaatioiden uudelleenmuodostuminen voi pienentää pahenemisvaiheen mahdollisuutta, mikä lopulta viivästyttää sairauden etenemistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

LEMTRADA tuhoaa jokaisen hoitojakson jälkeen verenkierron olevia T- ja B-lymfosyytteja, joiden alimmat havaitut arvot esiintyvät kuukausi hoitojakson jälkeen (varhaisin hoidon jälkeinen aikapiste vaiheen 3 tutkimuksissa). Lymfositopeniapopulaatiot muodostuvat uudelleen ajan myötä, ja B-solujen palautuminen tapahtuu yleensä 6 kuukauden sisällä. CD3+- ja CD4+-lymfositopeniamäärät nousevat hitaammin kohti normaaliarvoja, mutta yleensä ne eivät palaa lähtötilanteen tasolle ennen 12 kuukautta hoidon jälkeen. Noin 40 %:lla potilaista lymfositopenian kokonaismäärä saavutti viitevälin alarajan (LLN) 6 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen ja noin 80 %:lla potilaista lymfositopenian kokonaismäärä saavutti LLN-tason 12 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen.

LEMTRADA vaikuttaa vain ohimenevästi neutrofiileihin, monositopeniain, eosinofiileihin, basofiileihin ja luonnollisiin tappajak soluihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alemtutsumabin turvallisuutta ja tehoa MS-taudin hoidossa arvioitiin 3 satunnaistetussa, arvioijajakokotetussa, aktiivista vertailuvalmistetta käyttävässä kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä kontrolloimattomassa, arvioijajakokotetussa jatkotutkimuksessa, joihin osallistui aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavia potilaita.

Tutkimusasetelma/-populaatio tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4 on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Tutkimusasetelma ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksissa 1, 2, 3 ja 4			
	Tutkimus 1	Tutkimus 2	Tutkimus 3
Tutkimuksen nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Tutkimusasetelma	Kontrolloitu, satunnaistettu, arvioijasokkoutettu	Kontrolloitu, satunnaistettu, arvioija- ja annossokkoutettu	Kontrolloitu, satunnaistettu, arvioijasokkoutettu
Sairaushistoria	MS-potilaat, joilla on aktiivinen MS-tauti, määritelmänä vähintään 2 pahenemisvaihetta edeltävien 2 vuoden aikana.		Potilaat, joilla on aktiivinen MS-tauti, määritelmänä vähintään 2 pahenemisvaihetta edeltävien 2 vuoden aikana ja vähintään 1 varjoaineella tehostuva leesio
Kesto	2 vuotta		3 vuotta [‡]
Tutkimuspopulaatio	Aiemmin hoitoa saamattomat potilaat	Potilaat, joilla esiintyi riittämätön vaste ennen hoitoa*	Aiemmin hoitoa saamattomat potilaat
Lähtötilanteen ominaisuudet			
Keskimääräinen ikä (vuotta)	33	35	32
Sairauden keskimääräinen / mediaanikesto	2/1,6 vuotta	4,5/3,8 vuotta	1,5/1,3 vuotta
Aiemman MS-hoidon keskimääräinen kesto (käytetty ≥ 1 lääkettä)	Ei aiempaa hoitoa	36 kuukautta	Ei aiempaa hoitoa
%, jotka saivat ≥ 2 aiempaa MS-hoitoa	Ei oleellinen	28 %	Ei oleellinen
Keskimääräinen EDSS- pistemäärä aloitustilanteessa	2,0	2,7	1,9
Tutkimus 4			
Tutkimuksen nimi	CAMMS03409		
Tutkimusasetelma	Kontrolloimaton, arvioijasokkoutettu jatkotutkimus		
Tutkimuspopulaatio	Potilaat, jotka osallistuivat CAMMS223-, CAMMS323- tai CAMMS32400507- tutkimuksiin (ks. lähtötilanteen ominaisuudet yllä)		
Jatkotutkimuksen kesto	4 vuotta		

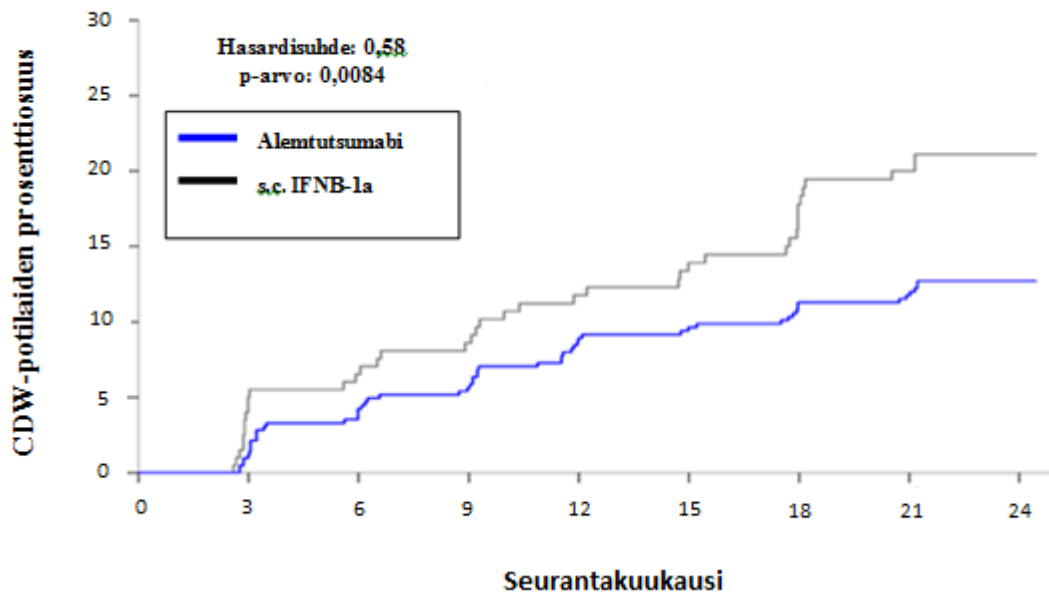
* Tarkoittaa potilaita, joilla esiintyi ainakin yksi pahenemisvaihe beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoidon aikana, kun potilas oli saanut lääkettä vähintään 6 kuukautta.

‡ Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma arvioitiin kolmen vuoden kohdalla. Lisäseurannasta saatiin tietoja ajalta, jonka mediaani oli 4,8 vuotta (enimmäisaika 6,7).

Tulokset tutkimuksista 1 ja 2 on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Tärkeitä kliiniset ja magneettikuvaukseen liittyvät päätetapahtumat tutkimuksissa 1 ja 2				
	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Tutkimuksen nimi	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliiniset päätetapahtumat	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Pahenemisvaiheiden määrä ¹ Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (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)
Esiintyvyyssuhde (95 % CI) Riskin väheneminen (%)	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Toimintakyvyn heikkeneminen ¹ Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen [CDW] ² Potilaat, joilla 6 kuukautta vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (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)
Hasardisuhde (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Pahenemisvaiheettomat potilaat vuonna 2 (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)
Muutos aloitustilanteen EDSS- pisteissä vuonna 2 ³ (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)
Magneettikuvauksen päätetapahtumat (0–2 vuotta)				
Mediaanimuutos (%) T2- leesioiden tilavuudessa	-9,3 (-19,6, - 0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Potilaat, joilla on uusia tai suurenevia T2-leesioita vuonna 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Potilaat, joilla on gadoliniumilla tehostuvia leesioita vuonna 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Potilaat, joilla on uusia T1- hypointensiivisiä leesioita vuonna 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Mediaanimuutos (%) aivokudoksen tilavuusosuudessa	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
1 Yhdistetyt päätetapahtumat: vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR) ja vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (CDW). Tutkimus oli onnistunut, jos vähintään yksi kahdesta yhdistetyistä päätetapahtumista täyttyi. 2 Vahvistetuksi toimintakyvyn heikkenemiseksi (CDW) katsottiin vähintään 1 pisteen nousu EDSS-asteikolla aloitustilanteen EDSS-pisteissä $\geq 1,0$ (1,5 pisteen nousu potilailla, joiden EDSS-pisteet aloitustilanteessa olivat 0), mikä säilyi 6 kuukautta. 3 Arvioitiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia.				

Kuva 1: Aika 6 kuukauden vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen tutkimuksessa 2



Pahenemisvaiheen vaikeusaste

Vaikutuksessa pahenemisvaiheiden määrään, tutkimuksen 1 (CAMMS323) toissijaiset analyysit osoittivat, että 12 mg:n LEMTRADA-valmisteiden vuorokausiannos johti merkitsevästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (61 %:n vähenemä, $p = 0,0056$) ja merkitsevästi pienempään steroidihoitoon johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään (58 %:n vähenemä, $p < 0,0001$) verrattuna IFNB-1a:an. Tutkimuksen 2 (CAMMS32400507) toissijaiset analyysit osoittivat, että 12 mg:n LEMTRADA-valmisteiden vuorokausiannos johti merkitsevästi pienempään vaikeiden pahenemisvaiheiden määrään (48 %:n vähenemä, $p = 0,0121$) ja merkitsevästi pienempään steroidihoitoon (56 %:n vähenemä, $p < 0,0001$) tai sairaalahoitoon (55 % vähenemä, $p = 0,0045$) johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään verrattuna IFNB-1a:an.

Vahvistettu toimintakyvyn paraneminen (Confirmed disability improvement, CDI)

CDI:n alkamisajankohdaksi katsottiin vähintään 6 kuukautta pysyvä yhden pisteen lasku EDSS-asteikolla aloitustilanteessa, jossa EDSS-pistemäärä oli ≥ 2 . CDI on pitkäkestoisen toimintakyvyn paranemisen mittari. 29 % LEMTRADA-valmisteella hoidetuista potilaista ja 13 % ihonalaisella IFNB-1a:lla hoidetuista potilaista saavutti tämän päätetapahtuman tutkimuksessa 2. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,0002$).

Tutkimuksessa 3 (faasin 2 tutkimus CAMMS223) arvioitiin LEMTRADA-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla 3 vuoden aikana. Potilailla oli EDSS-pistemäärä 0–3,0, ainakin 2 kliinistä pahenemisjaksoa 2 edellisen vuoden aikana ja vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tutkimuksen alkamisvaiheessa. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa MS-tautiin. Potilaita hoidettiin LEMTRADA-valmisteella 12 mg/vrk ($N = 108$) tai 24 mg/vrk ($N = 108$) annettuna kerran päivässä 5 päivänä kuukautena 0 ja 3 päivänä kuukautena 12 tai ihonalaisen IFNB-1a:n 44 µg:n annoksella ($N = 107$) annettuna 3 kertaa viikossa 3 vuoden ajan. 46 potilasta sai kolmannen LEMTRADA-hoitojakson, jolloin sitä annettiin 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk 3 päivän ajan kuukautena 24.

Kolmen vuoden kohdalla LEMTRADA pienensi 6 kuukauden ajan vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 76 % (hasardisuhde 0,24 [95 % CI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) ja vähensi vuosittaista pahenemisvaiheiden määrää 67 % (esiintyvyyssuhde 0,33 [95 % CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) verrattuna ihonalaiseen IFNB-1a:han. LEMTRADA 12 mg/vrk johti merkitsevästi alhaisempiin EDSS-pisteisiin (parani verrattuna aloitustilanteeseen) kahden vuoden seurannassa verrattuna IFNB-1a:han ($p < 0,0001$).

Pitkäaikaista tehokkuutta koskevat tiedot

Monikeskustutkimus 4 oli vaiheen 3 avoin ja arvioijasokkoutettu tehoa ja turvallisuutta mittaava jatkotutkimus aaltomaista MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla, jotka osallistuivat tutkimuksiin 1, 2 tai 3

(ennen vaiheen 3 ja 2 tutkimuksia). Tutkimuksessa arvioitiin LEMTRADA-valmisteen pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta. Tutkimus antaa tietoa tehosta ja turvallisuudesta kuuden (mediaani) vuoden ajalta tutkimuksissa 1 ja 2 aloittamisen jälkeen. Jatkotutkimuksen (tutkimus 4) potilailla oli mahdollisuus saada tarpeen mukaan LEMTRADA-valmisteen lisähoitojaksoja, kun potilaalla dokumentoitiin taudin aktivoituminen uudelleen. Taudin aktivoitumiseksi uudelleen määriteltiin vähintään yksi MS-taudin pahenemisvaihe ja/tai vähintään 2 uutta tai kasvavaa magneettikuvauksella todettua aivojen tai selkäytimen leesiota. LEMTRADA-valmisteen lisähoitojakso(i)lla annettiin 12 mg/vrk kolmena peräkkäisenä päivänä (36 mg:n kokonaisannos) vähintään 12 kuukautta aloitushoitojakson jälkeen.

91,8 % LEMTRADA 12 mg -valmisteella tutkimuksissa 1 ja 2 hoidetusta potilaista osallistui tutkimukseen 4. 82,7 % näistä potilaista oli tutkimuksessa mukana loppuun asti. Noin puolet (51,2 %) potilaista, jotka saivat aluksi 12 mg LEMTRADA-valmistetta vuorokaudessa tutkimuksessa 1 tai 2 ja jotka osallistuivat tutkimukseen 4, saivat vain kaksi aloitushoitojaksoa LEMTRADA-valmistetta, eivätkä he saaneet muita sairauteen vaikuttavia hoitoja kuuden vuoden seurannan aikana.

46,6 % potilaista, jotka saivat aluksi LEMTRADA-valmistetta 12 mg/vrk tutkimuksessa 1 tai 2, saivat lisähoitojaksoja, kun potilaalla esiintyi dokumentoituja MS-taudin aktiivisuuden merkkejä (pahenemisvaihe ja/tai toteaminen magneettikuvauksella) ja hoitava lääkäri oli tehnyt päätöksen hoidon uusimisesta. Tutkimuksen sisäänottovaiheessa ei havaittu ominaisuuksia, joilla tunnistettaisiin potilaat, jotka myöhemmin saisivat yhden tai useamman lisähoitojakson.

6 vuotta LEMTRADA-hoidon aloituksen jälkeen seurannassa jatkaneilla potilailla todetut MS-taudin pahenemisvaiheet, aivoihin muodostuneet leesiot magneettikuvissa ja aivojen tilavuuden pieneneminen olivat yhtäpitäviä tutkimuksissa 1 ja 2 todettujen LEMTRADA-hoidon vaikutusten kanssa ja potilaiden tila oli myös etupäässä vakaa tai heidän toimintakykyä mittaavat pisteet olivat parantuneet. Tutkimuksissa 1 ja 2 sekä näiden seurantalututkimuksessa 4 LEMTRADA-hoitoa alun perin saaneiden potilaiden vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrät olivat 0,17 ja 0,23, vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen oli 22,3 % ja 29,7 % vahvistetun toimintakyvyn paranemisen ollessa 32,7 % ja 42,5 % vastaavasti. Tutkimuksen 4 jokaisena vuotena kummassakin aiemmassa tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden riski muodostaa uusia T2-soluja (27,4 %–33,2 %) tai gadoliniumilla tehostuvia leesioita (9,4 %–13,5 %) oli pieni ja vuosittainen aivokudoksen tilavuusosuuden muutoksen mediaani vaihteli välillä 0,19 % – -0,09 %.

Yhden tai kaksi LEMTRADA-lisähoitojaksoa saaneiden potilaiden joukossa havaittiin parantumista pahenemisvaiheiden määrässä, magneettikuvauksella todettavassa tautiaktiivisuudessa ja toimintakykyä mittaavien pisteiden keskiarvossa ensimmäisen ja toisen LEMTRADA-lisähoitojakson jälkeen (jaksot 3 ja 4), kun tuloksia verrattiin edeltävään vuoteen. Näiden potilaiden vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä laski 3. hoitojaksoa edeltävän vuoden arvosta 0,79 seuraavan vuoden arvoon 0,18 ja EDSS-pisteiden keskiarvo 2,89:stä 2,69:ään. Uusia tai suurentuneita T2-leesioita saaneiden potilaiden prosenttiosuus laski 3. hoitojaksoa edeltävän vuoden arvosta 50,8 % seuraavan vuoden arvoon 35,9 % ja uusien gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrät 32,2 %:sta 11,9 %:iin. Samanlaista parannusta nähtiin myös vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrässä, EDSS-pisteiden keskiarvossa ja T2- ja gadoliniumilla tehostuvissa leesioissa 4. hoitojakson jälkeen verrattaessa edeltävään vuoteen. Nämä paremmat arvot pysyivät myöhemmin, mutta varmoja johtopäätöksiä pitkäaikaisvaikutuksista (esim. 3 tai 4 vuotta lisähoitojaksojen jälkeen) ei voida tehdä, koska useat potilaat lopettivat tutkimuksen ennen näiden aikapisteiden saavuttamista.

Viiden tai sitä useamman hoitojakson hyötyjä ja riskejä ei ole määritetty.

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Tiedot heijastavat niiden potilaiden prosenttiosuutta, joiden testituloksista löytyi alemtutsumabin vasta-aineita ELISA-analyysissä, mikä vahvistettiin kilpailevan sitoutumisen kokeella. Positiiviset näytteet arvioitiin lisäksi *in vitro* -estovaiikutuksen merkkien varalta käyttämällä virtausmitta-analyysia. MS-tautia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta potilailta otettiin seeruminäytteet 1, 3 ja 12 kuukautta kunkin hoitojakson jälkeen alemtutsumabi-vasta-aineiden määrittystä varten. Noin 85 % LEMTRADA-valmistetta saaneista potilaista antoi positiivisen alemtutsumabi-vasta-ainenäytteen tutkimuksen aikana, ja näistä potilaista $\geq 90\%$:lla esiintyi myös vasta-aineita, jotka estivät alemtutsumabin sitoutumista *in vitro*. Potilaille,

joille kehittyi alemtutsumabi-vasta-aineita, kehittyi niitä 15 kuukauteen mennessä hoidon aloituksen jälkeen. Kahden hoitajakson aikana alemtutsumabin vasta-aineiden tai estävien alemtutsumabin vasta-aineiden esiintymisen ei katsottu liittyvän tehon laskuun, farmakodynamiikan muuttumiseen tai haittavaikutusten, kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, esiintymiseen. Osalla potilaista havaittiin suuri alemtutsumabivasta-ainetiitteri, joka liittyi epätäydelliseen lymfosyyttikatoon kolmannen tai neljännen hoitajakson jälkeen. Alemtutsumabivasta-aineilla ei kuitenkaan ollut selvää vaikutusta LEMTRADA-valmisteen kliiniseen tehoon tai turvallisuusprofiiliin.

Vasta-aineiden esiintyvyys riippuu suuresti analyysin herkkyydestä ja spesifisyydestä. Lisäksi vasta-aineen (mukaan lukien estävän vasta-aineen) havaittuun esiintyvyyteen analyysissä voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten analyysin metodologia, näytteen käsittely, näytteenoton ajoitus, samanaikainen lääkitys ja taustasairaus. Näistä syistä LEMTRADA-vasta-aineiden esiintyvyyden vertailu muiden valmisteiden vasta-aineiden esiintyvyyteen voi olla harhaanjohtavaa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset alemtutsumabin käytöstä alle 10-vuotiaiden lasten multipeliskleroosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset LEMTRADA-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen RRMS-potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alemtutsumabin farmakokinetiikka arvioitiin yhteensä 216 aaltomaista MS-tautia sairastavalla potilaalla, jotka saivat laskimonsisäisiä infuusioita joko 12 mg/vrk tai 24 mg/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä ja sen jälkeen kolmena peräkkäisenä päivänä 12 kuukautta aloitushoitajakson jälkeen. Seerumin lääkeainepitoisuudet suurensivat hoitajakson jokaisen peräkkäisen annoksen myötä ja suurimmat havaitut pitoisuudet esiintyivät hoitajakson viimeisen infuusion jälkeen. 12 mg:n vuorokausiannos sai aikaan keskimäärin 3014 ng/ml suuruisen C_{max} -arvon aloitushoitajakson 5. päivänä ja 2276 ng/ml suuruisen arvon toisen hoitajakson 3. päivänä. Alfa-puoliintumisaika oli likimäärin 4–5 päivää, mikä oli samanveroinen eri hoitajakoilla ja johti pieniin tai havaitsemattomiin seerumipitoisuuksiin noin 30 päivän sisällä kunkin hoitajakson jälkeen.

Alemtutsumabi on proteiini, jonka ennakoitu metabolinen reitti on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajasti esiintyvien proteolyyttisten entsyymien vaikutuksesta. Klassisia biotransformaatiotutkimuksia ei ole tehty.

Saatavilla olevien tietojen perusteella johtopäätöksiä ei voida tehdä rodun tai sukupuolen vaikutuksista alemtutsumabin farmakokinetiikkaan. Alemtutsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 55-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeneesi ja mutageneesi

Alemtutsumabin karsinogeenisuus- tai mutageenisuuspotentiaalia ei ole tutkittu.

Fertiliteetti ja suvunjakamiskyky

Alemtutsumabin laskimoon annettu hoito 10 mg/kg/vrk yltävillä annoksilla annettuna 5 peräkkäisenä päivänä (AUC-arvo 7,1-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla päiväannoksella) ei vaikuttanut huCD52-siirtogeenisten uroshiirten hedelmällisyyteen ja suvunjakamiskykyyn. Normaaliin siittiöiden määrä pieneni merkitsevästi (< 10 %) suhteessa kontroleihin ja epänormaaliin siittiöiden prosenttimäärä (irronneet päät tai ei päitä) suureni merkitsevästi (jopa 3 %). Nämä muutokset eivät kuitenkaan vaikuttaneet hedelmällisyyteen ja siten ne katsottiin haitattomiksi.

Naarashiirillä, jotka saivat alemtutsumabia enintään 10 mg/kg/vrk laskimoinfuusiona (AUC-arvo 4,7-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositellulla vuorokausiannoksella) 5 peräkkäisenä päivänä ennen siirtämistä yhteen villin tyyppin uroshiiren kanssa, keskimääräinen keltarauhasen ja implantaatiokohtien määrä/hiiri väheni merkittävästi verrattuna vehikkelillä käsiteltyihin eläimiin. Pienentynyt tiineysajan painonnousu suhteessa vehikkeli-kontrolleihin havaittiin tiineillä hiirillä, jotka saivat jopa 10 mg/kg/vrk alemtutsumabia.

Tiineinä olevien hiirten lisääntymistoksisuustutkimuksessa hiiret saivat alemtutsumabia annettuna laskimoinfuusiona enintään 10 mg/kg/vrk (AUC-arvo 2,4-kertainen verrattuna suositeltuun ihmisten altistukseen 12 mg vuorokausiannoksella) viitenä peräkkäisenä päivänä tiineyden aikana, mikä aiheutti lisääntymisen niiden emojen määrässä, joiden kaikki sikiöt olivat kuolleet tai resorboituneet, sekä samanaikaisesti pienenemisen niiden emojen määrässä, joilla oli elinkykyisiä sikiöitä. Ulkoisia, pehmytkudoksen tai luuston epämuodostumia tai muutoksia ei havaittu 10 mg/kg/vrk yltävillä annoksilla.

Istukan läpi kulkeutumista ja mahdollista alemtutsumabin farmakologista aktiviteettia havaittiin hiirillä raskauden aikana ja poikimisen jälkeen. Hiirten tutkimuksissa alemtutsumabilille altistuneilla poikasilla havaittiin lymfosyyttimäärän muutoksia tiineyden aikana annoksilla 3 mg/kg/vrk annettuna viitenä peräkkäisenä päivänä (AUC-arvo 0,6-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositellulla 12 mg:n suuruuisella päiväannoksella). Alemtutsumabiannokset, jotka ylsivät enintään tasolle 10 mg/kg/vrk, eivät vaikuttaneet poikasten kognitiiviseen, fyysiseen tai seksuaaliseen kehitykseen imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)
Dinatriumedetaatti
Kaliumkloridi (E508)
Kaliumdivetyfosfaatti (E340)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja.

6.3 Kesto aika

Konsentraatti

3 vuotta

Laimennettu liuos

Kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu 8 tunnin ajan lämpötilassa 2°C – 8°C. Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei tavallisesti saa ylittää 8 tuntia 2°C – 8°C:ssa valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Konsentraatti

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

LEMTRADA toimitetaan kirkkaassa 2 ml:n injektiopullossa, jossa on butyylikuminen tulppa ja alumiininen tiiviste sekä muovinen napsautuskorkki.

Pakkauskoko: laatikko, jossa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullon sisältö on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa.

Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia tai konsentraatissa on värimuutoksia.

Injektiopulloja ei saa ravistaa ennen käyttöä.

Laskimoon antoa varten ota 1,2 ml LEMTRADA-valmistetta injektiopullosta ruiskuun käyttämällä aseptista tekniikkaa. Injektoi se 100 ml:aan natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) infuusionesteeseen tai glukoosin (5 %) infuusionesteeseen. Tätä lääkevalmistetta ei saa laimentaa muilla liuottimilla. Pussia on käännettävä varovasti, jotta liuos sekoittuu.

Valmistetun liuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti. On suositeltavaa, että laimennettu valmiste annetaan välittömästi. Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/869/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. syyskuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. heinäkuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Iso-Britannia

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Tilapäiset toimenpiteet

Uuden hoidon saa aloittaa vain aikuisille potilaille, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen (relapsoiva-remittoiva) MS-tauti vähintään kahdella muulla taudin kulkuun vaikuttavalla hoidolla toteutetusta täydellisestä ja riittävästä hoitojaksosta huolimatta, tai aikuisille potilaille, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen (relapsoiva-remittoiva) MS-tauti, jonka hoidossa kaikki muut taudin kulkuun vaikuttavat hoidot ovat vasta-aiheisia tai muulla tavalla sopimattomia.

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen myyntiintuloa jäsenvaltioissa myyntiluvan haltija sopii kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa terveydenhoidon ammattilaisille ja potilaille suunnatusta koulutusohjelmasta.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kunkin jäsenvaltion, jossa LEMTRADA-valmistetta myydään, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti, myyntiintulohetkellä ja sen jälkeen, kaikille lääkäreille, jotka aikovat määrätä LEMTRADA-valmistetta potilailleen, toimitetaan päivitetty lääkärin koulutuspaketti, joka sisältää seuraavat:

- valmisteyhtenveto
- terveydenhoidon ammattilaisen opas
- lääkkeenmäärääjän muistilista
- potilaan opas
- potilasvaroituskortti

Terveydenhoidon ammattilaisen opas sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. kuvaus LEMTRADA-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, kuten seuraavista:
 - immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
 - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti
 - kilpirauhassairaudet
2. suosituksia näiden riskien lieventämisestä asianmukaisella potilaan neuvonnalla, seurannalla ja hoidolla.
3. "Usein kysytyt kysymykset" -osa

Lääkemäärääjän muistilista sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. luettelo potilaan alkuseulonnessa suoritettavista testeistä
2. rokutusohjelma, joka on saatettava päätökseen 6 viikkoa ennen hoitoa
3. esilääkitys-, terveystarkastus- ja raskaus- ja hedelmöittymistarkastukset, jotka on tehtävä juuri ennen hoitoa
4. hoidon aikaiset seurantatoimenpiteet sekä seuranta 4 vuotta viimeisen hoitokerran jälkeen

5. tarkka viittaus siihen, että potilaalle on kerrottu vakavien autoimmuunisairauksien, infektioiden ja maligniteettien riskeistä ja keinoista niiden minimoimiseen ja että potilas ymmärtää nämä kaikki

Potilaan opas sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. kuvaus LEMTRADA-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä, kuten seuraavista:
 - immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
 - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti
 - kilpirauhassairaudet
 - vakavat infektiot
2. kuvaus autoimmuuniriskien oireista ja löydöksistä
3. kuvaus parhaasta toimintakäytännöstä, jos riskien oireita ja löydöksiä ilmenee (esim. lääkäreiden tavoittaminen)
4. suosituksia seurantaohjelman suunnittelemisesta

Potilasvaroituskortti sisältää seuraavat tärkeimmät tiedot:

1. varoituksen terveydenhoidon ammattilaisille, jotka potilasta hoitavat, mukaan lukien ensihoidolle, että potilasta on hoidettu LEMTRADA-valmisteella
2. ilmoituksen, että LEMTRADA-hoito voi suurentaa seuraavien riskiä:
 - immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP)
 - munuaissairaudet, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti
 - kilpirauhassairaudet
 - vakavat infektiot
3. LEMTRADA-valmisteen määrääjän yhteystiedot

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
alemtutsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa (10 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

E339, dinatriumedetaatti, E508, E340, E433, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo
12 mg /1,2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Annettava 8 tunnin sisällä laimennuksesta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä tai ravistaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/869/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI/INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LEMTRADA 12 mg steriili konsentraatti
alemtutsumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

LEMTRADA 12 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten alemtutsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LEMTRADA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADA-valmistetta
3. Miten LEMTRADA-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LEMTRADA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LEMTRADA on ja mihin sitä käytetään

LEMTRADA-valmisteen vaikuttava aine on alemtutsumabi ja sillä hoidetaan potilaita, joilla on aikuisten MS-taudin eli multippliskleroosin nk. aaltomainen muoto (RRMS). LEMTRADA ei paranna MS-tautia, mutta se voi vähentää MS-taudin pahenemisvaiheiden määrää. Se voi myös auttaa hidastamaan tai ehkäistä joitakin MS-taudin oireita ja löydöksiä. Kliinisissä tutkimuksissa LEMTRADA-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyi vähemmän taudin pahenemisvaiheita ja heidän toimintakykynsä heikkeni vähemmän kuin potilailla, joita hoidettiin monta kertaa viikossa pistoksina annettavalla beetainterferonilla.

Mikä on multippliskleroosi eli MS-tauti?

MS-tauti on keskushermostoon (aivoihin ja selkäyttimeen) vaikuttava nk. autoimmuunisairaus. MS-taudissa elimistön puolustusjärjestelmä eli immuunijärjestelmä virheellisesti hyökkää hermosäikeitä ympäröivän suojakerroksen (myeliinin) kimppuun, mikä aiheuttaa tulehduksen. Kun tulehdus aiheuttaa oireita, tätä kutsutaan taudin pahenemisvaiheeksi eli relapsiksi. Aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla ilmenee pahenemisvaiheita ja niiden jälkeen jaksoja, jolloin oireet korjaantuvat.

Oireet määräytyvät sen perusteella, mihin keskushermoston kohtaan tulehdus muodostuu. Tämä tulehduksen aiheuttama hermovaurio voi olla ohimenevä, mutta sairauden edetessä vauriot voivat kerääntyä ja muuttua pysyviksi.

Miten LEMTRADA toimii

LEMTRADA muuttaa immuunijärjestelmääsi siten, että sen hyökkäykset keskushermostoasi vastaan vähenevät.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADA-valmistetta

Älä käytä LEMTRADA-valmistetta:

- jos olet allerginen alemtutsumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on ihmisen immuunikatovirus (HIV)
- jos olet sairastunut vakavaan infektiin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin saat LEMTRADA-valmistetta. Kun olet saanut LEMTRADA-hoitojakson, sinulla voi olla suurentunut riski muiden autoimmuunisairauksien kehittymiseen tai vakavien infektioiden saamiseen. On tärkeää, että ymmärrät nämä riskit ja sen, miten niiden mahdollisia oireita tarkkaillaan. Sinulle annetaan potilasvaroituskortti ja potilaan opas, joissa on lisätietoa. On tärkeää, että pidät potilasvaroituskortin aina mukana hoidon aikana ja myös seuranta-aikana, joka kestää neljä vuotta viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen, koska haittavaikutuksia voi ilmetä useita vuosia hoidon jälkeen. Näytä potilasvaroituskortti aina lääkärille kun saat lääkettä, vaikka se ei koskisikaan MS-tautiasi.

Ennen LEMTRADA-hoitosi aloittamista, lääkäri määrää sinulle verikokeita. Nämä kokeet on tehtävä, jotta tiedetään, voitko saada LEMTRADA-hoitoa. Lääkäri haluaa myös varmistaa ennen hoidon aloittamista, ettei sinulla ole tiettyjä sairauksia.

• Autoimmuunisairaudet

LEMTRADA-hoito voi suurentaa autoimmuunisairauksien vaaraa. Nämä ovat sairauksia, joissa immuunijärjestelmäsi virheellisesti hyökkää elimistöäsi vastaan. Tietoa näistä sairauksista, joita on esiintynyt LEMTRADA-valmisteella hoidetuilla MS-potilailla, on esitetty alla.

Autoimmuunisairaudet voivat ilmaantua vasta useita vuosia LEMTRADA-hoidon jälkeen. Tämän vuoksi tarvitaan säännöllisiä veri- ja virtsakokeita 4 vuoden ajan viimeisen infuusion jälkeen. Kokeita on otettava, vaikka tuntuisi olosi hyväksi ja sinulla ei olisi MS-taudin oireita. Lisäksi on tiettyjä oireita ja löydöksiä, joita sinun on itse tarkkailtava. Lisätietoa näistä oireista ja löydöksistä, laboratoriotesteistä ja toimenpiteistä on kohdassa 4 – *Autoimmuunisairaudet*.

Lisää hyödyllistä tietoa näistä autoimmuunisairauksista (ja niiden testaamisesta) on **LEMTRADA-valmisteen potilaan oppaassa**.

o Immunologinen trombosytopeeninen purppura (ITP)

Yleisesti potilaille on kehittynyt **verenvuotohäiriö**, joka aiheutuu veren matalasta verihiutaleiden määrästä. Tilaa kutsutaan immunologiseksi trombosytopeeniseksi purppuraksi (ITP). Tämä tila on tunnistettava ja hoidettava varhaisessa vaiheessa, koska muuten vaikutukset voivat olla **vakavia tai jopa hengenvaarallisia**. ITP:n oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4.

o Munuaissairaus (kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti)

Potilailla on harvoin esiintynyt **munuaisiin** liittyviä autoimmuunisairauksia, kuten tyvikalvovasta-aineglomerulonefriitti). Munuaissairauden oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4. Jos sairaus jätetään hoitamatta, se voi aiheuttaa munuaisten vajaatoiminnan, joka voi vaatia dialyysihoitoa tai elinsiirron ja voi johtaa kuolemaan.

o Kilpirauhassairaudet

Hyvin yleisesti potilailla on esiintynyt **kilpirauhasen** autoimmuunihäiriö, joka vaikuttaa kilpirauhasen kykyyn valmistaa tai säädellä aineenvaihduntaan vaikuttavia hormoneja. LEMTRADA voi aiheuttaa erityyppisiä kilpirauhassairauksia, kuten

- **Kilpirauhasen liikatoimintaa** (hypertyroidismi), jolloin kilpirauhanen tuottaa liikaa hormonia
- **Kilpirauhasen vajaatoimintaa** (hypotyroidismi), jolloin kilpirauhanen ei tuota tarpeeksi hormonia.

Kilpirauhassairauksien oireet ja löydökset on kuvattu kohdassa 4.

Jos sinulle kehittyy kilpirauhassairaus, useimmissa tapauksissa sinua on hoidettava pysyvästi kilpirauhaslääkityksellä ja joissain tapauksissa kilpirauhanen voidaan joutua poistamaan.

On hyvin tärkeää, että kilpirauhassairautesi hoidetaan asianmukaisesti erityisesti, jos tulet raskaaksi LEMTRADA-valmisteen käytön jälkeen. Hoitamaton kilpirauhassairaus voi vahingoittaa syntymätöntä vauvaasi tai vahingoittaa vauvaasi syntymän jälkeen.

o Maksatulehdus

Joillekin potilaille on kehittynyt maksatulehdus LEMTRADA-valmisteeseen saamisen jälkeen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin tai useampia seuraavista oireista: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahalun katoaminen, ihon tai silmien keltaisuus, virtsan tumma väri tai tavallista suurempi verenvuoto- tai mustelma-alttius.

o Muita autoimmuunisairauksia

Potilailla on melko harvoin esiintynyt autoimmuunisairauksia, jotka liittyvät **puna- tai valkosolujen** toimintaan. Nämä voidaan diagnosoida verikokeista, joita sinulle tehdään säännöllisesti LEMTRADA-hoidon aikana ja sen jälkeen. Jos sinulle kehittyy jokin näistä sairauksista, lääkäri kertoo siitä sinulle, ja hoitaa sairautta asianmukaisesti.

• Infuusioon liittyvät reaktiot

Useimmilla potilailla, joita hoidettiin LEMTRADA-valmisteella, esiintyi haittavaikutuksia infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Näiden infuusioreaktioiden vähentämiseksi lääkäri antaa sinulle muita lääkkeitä (ks. kohta 4 – *Infuusioon liittyvät reaktiot*).

• Muut vakavat pian LEMTRADA-infuusion jälkeen ilmenevät reaktiot

Joillakin potilailla on ilmennyt LEMTRADA-infuusion jälkeen vakavia tai hengenvaarallisia reaktioita, joita ovat olleet verenvuoto keuhkoissa, sydänkohtaus, aivohalvaus ja repeämät verisuonissa, jotka toimittavat verta aivoihin. Reaktiot saattavat ilmetä minkä tahansa annoksen saamisen jälkeen hoidon aikana. Useimmissa tapauksissa reaktiot ovat ilmaantuneet 1–3 vuorokauden kuluessa infuusion antamisesta. Lääkäri seuraa vitaalitoimintoja, kuten verenpainetta, ennen infuusiota ja infuusion aikana. Hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset jonkin seuraavista oireista: hengitysvaikeudet, rintakipu, kasvojen roikkuminen, äkillinen voimakas päänsärky, kehon toispuolinen heikkous, puhevaikeudet tai niskakipu.

• Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

LEMTRADA-hoito voi suurentaa veren valkosolujen liiallisen aktivaation (hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin) vaaraa tulehduksen yhteydessä. Tällainen tila voi johtaa kuolemaan, ellei sitä todeta ja hoideta varhaisessa vaiheessa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu useita oireita, joita voivat olla kuume, turvonneet rauhaset, mustelmat ja ihottuma.

• Infektiot

LEMTRADA-valmisteella hoidetuilla potilailla on suurentunut riski saada **vakava infektio eli tulehdus** (ks. kohta 4 – *Infektiot*). Infektioita voidaan yleensä hoitaa tavanmukaisilla lääkkeillä.

Infektioriskisi pienentämiseksi lääkäri tarkistaa, vaikuttavatko muut ottamasi lääkkeet immuunijärjestelmään. Siksi **on tärkeää kertoa lääkärille kaikista lääkkeistä, joita otat**.

Kerro lääkärille ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista myös, jos sinulla on vakava infektio, sillä **lääkärin pitäisi siirtää hoitoa, kunnes infektio on parantunut**.

LEMTRADA-hoitoa saavilla potilailla on suurempi herpesinfektion kehittymisen vaara (esim. **yskänrokko**). Jos sinulla on aikaisemmin ollut herpesinfektio, sinulla on suurempi vaara saada se uudestaan. On myös mahdollista, että sinulle tulee herpesinfektio ensimmäistä kertaa. On suositeltavaa, että lääkäri määrää lääkkeen vähentämään herpesinfektion vaaraa. Lääke on otettava niinä päivinä, jolloin saat LEMTRADA-hoitoa, sekä päivittäin kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Lisäksi infektiot, jotka voivat aiheuttaa **kohdunkaulan poikkeavuuksia**, ovat mahdollisia. Siksi on suositeltavaa, että kaikille naispotilaille tehdään vuosittainen tutkimus, kuten papa-näytteen otto. Lääkäri kertoo sinulle, mitä testejä tarvitset.

Lemtrada-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu **sytomegalovirus**-nimisen viruksen aiheuttamia infektioita. Useimmat infektiot ilmaantuivat kahden kuukauden kuluessa alemtutsumabihoidon aloittamisesta. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on infektion oireita, esimerkiksi kuumetta tai turvonneet rauhaset.

LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla on myös suurempi riski **listeriainfektion** (bakteeri-infektio, jonka voi saada syömällä saastunutta ruokaa) kehittymiselle. Listeriainfektio voi aiheuttaa vakavia sairauksia, mukaan lukien aivokalvontulehdusta, mutta se voidaan hoitaa sopivalla lääkityksellä. Tämän riskin pienentämiseksi sinun on vältettävä kypsentämättömän tai huonosti kypsennetyn lihan, pehmeiden juustojen ja pastöroimattomien maitotuotteiden nauttimista kaksi viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan LEMTRADA-hoidon jälkeen.

Keuhkotulehdusta (keuhkokudoksen tulehdus) on ilmoitettu LEMTRADA-hoitoa saaneilla potilailla. Useimmat tapauksista ilmaantuivat yhden kuukauden sisällä LEMTRADA-hoidon jälkeen. Sinun pitäisi kertoa lääkärille, jos saat oireita, kuten hengenahdistusta, yskää, vinkunaa, rintakipua tai puristuksen tunnetta rinnassa ja veriyökköksiä, sillä nämä oireet voivat olla keuhkotulehduksen aiheuttamia.

Jos asut alueella, jolla **tuberkuloosi** on yleistä, sinulla voi olla suurentunut tuberkuloosi-infektion riski. Lääkäri järjestää tuberkuloositestin.

Jos sinulla on **B- tai C-hepatiitti** (jotka vaikuttavat maksaan), täytyy LEMTRADA-hoitoa määrättäessä olla erityisen varovainen, koska ei tiedetä, aiheuttaako hoito hepatiitti-infektion, mikä voi vahingoittaa maksaasi.

- **Sappirakkotulehdus**

LEMTRADA saattaa lisätä sappirakkotulehduksen kehittymisen todennäköisyyttä. Tämä saattaa olla vakava sairaus, joka voi olla hengenvaarallinen. Sinun on kerrottava lääkärille, jos sinulla ilmenee mahakipua tai epämukavaa tunnetta mahassa, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua.

- **Aiemmin todettu syöpä**

Jos sinulla on aiemmin ollut syöpä, kerro siitä lääkärille.

- **Rokotteet**

LEMTRADA-valmisteen vaikutusta rokotteiden tehoon ei tiedetä. Jos et ole saanut tavallisia rokotteita, lääkäri harkitsee, pitäisikö sinun saada ne ennen LEMTRADA-hoitoa. Lääkäri harkitsee erityisesti vesirokko rokotteen antamista, jos sinulla ei ole ollut vesirokkoa. Kaikki rokotteet on annettava vähintään 6 viikkoa ennen LEMTRADA-hoitojakson aloittamista.

ET voi saada tiettyntyyppisiä rokotteita (**eläviä viruksia sisältävät rokotteet**), jos olet äskettäin saanut LEMTRADA-valmistetta.

Lapset ja nuoret

LEMTRADAA ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sitä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla MS-potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja LEMTRADA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä (tämä koskee myös rokotteita ja rohdosvalmisteita).

LEMTRADA-valmisteen lisäksi on muitakin hoitoja (myös MS-taudin hoitoja tai muiden sairauksien hoitoja), jotka voivat vaikuttaa immuunijärjestelmään ja jotka siten voivat vaikuttaa kykyysi vastustaa infektioita. Jos käytät sellaista lääkettä, lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan toisen lääkevalmisteen käytön ennen LEMTRADA-hoidon aloittamista.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen aloitusta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä LEMTRADA-hoitojakson aikana ja 4 kuukauden ajan jokaisen hoitojakson jälkeen.

Jos tulet raskaaksi LEMTRADA-hoidon jälkeen ja sinulla esiintyy kilpirauhassairaus raskauden aikana, on noudatettava erityistä varovaisuutta. Kilpirauhassairaudet voivat aiheuttaa haittaa vauvalle (ks. kohta 2 *Varoitukset ja varotoimet – autoimmuunisairaudet*).

Imetys

Ei tiedetä, voiko LEMTRADA siirtyä vauvaan ihmisen rintamaidon välityksellä, mutta se on mahdollista. On suositeltavaa, ettet imetä LEMTRADA-hoitojakson aikana etkä 4 kuukauden aikana kunkin hoitojakson jälkeen. Rintamaito voi kuitenkin tuoda vauvalle hyötyjä (jotka suojaavat vauvaa infektioilta), joten puhu lääkärin kanssa, jos aiot imettää vauvaasi. Lääkäri kertoo, mikä on sopiva käytäntö sinulle ja vauvallesi.

Hedelmällisyys

Hoitojakson aikana ja 4 kuukautta sen jälkeen elimistössäsi voi olla LEMTRADA-valmistetta. Ei tiedetä, vaikuttaako LEMTRADA hedelmällisyyteen tänä aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että LEMTRADA-valmiste vaikuttaisi miehen hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Useilla potilailla ilmenee haittavaikutuksia infuusion saamisen yhteydessä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta ja jotkut näistä haittavaikutuksista voivat heikentää ajoturvallisuutta. Jos sinulla esiintyy ajamista haittaavia haittavaikutuksia, kuten pyörrytystä, lopeta ajaminen, kunnes tunnet olosi paremmaksi.

LEMTRADA sisältää kaliumia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **kaliumia** (39 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol **natriumia** (23 mg) yhdessä infuusiossa, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten LEMTRADA-valmistetta annetaan

Lääkärisi kertoo sinulle, miten LEMTRADA annetaan. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aloitushoitojakso koostuu kerran päivässä annettavasta infuusiosta 5 päivän ajan (hoitojakso 1) ja vuoden kuluttua kerran päivässä annettavasta infuusiosta 3 päivän ajan (hoitojakso 2).

Näiden kahden hoitojakson välillä ei ole LEMTRADA-hoitoa. Kaksi hoitojaksoa saattaa vähentää MS-taudin aktiivisuutta jopa 6 vuodeksi.

Osalle potilaista, jos heillä on MS-taudin oireita tai merkkejä kahden ensimmäisen hoitojakson jälkeen, saatetaan antaa yksi tai kaksi lisähoitojaksoa, joka koostuu kerran päivässä annettavasta infuusiosta 3 päivän ajan. Nämä lisähoitojaksot voidaan antaa 12 kuukauden kuluttua tai myöhemmin edellisistä hoidoista.

Suurin vuorokausiannos on yksi infuusio.

LEMTRADA annetaan infuusiona laskimoon. Yksi infuusio kestää noin 4 tuntia. Haittavaikutusten jatkoseurannan ja säännöllisten laboratoriokokeiden oton on jatkuttava 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen.

Jotta voit paremmin ymmärtää hoidon vaikutusten kestoa ja tarvittavan seurannan pituutta, katso seuraavaa kaaviota.



*Huomaa: Tutkimus, jossa seurattiin potilaita kuuden vuoden ajan ensimmäisen infuusion jälkeen (jakso 1), osoitti, että suurin osa potilaista ei tarvitse lisähoitojaksoja kahden aloitushoitojakson jälkeen.

Seuranta LEMTRADA-hoidon jälkeen

Kun olet saanut LEMTRADA-valmistetta, sinulle täytyy tehdä säännöllisesti laboratoriokokeita, jotta mahdolliset haittavaikutukset voidaan todeta ja hoitaa viipymättä. Näiden kokeiden on jatkuttava 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen, ja ne on kuvattu kohdassa 4 – *tärkeimmät haittavaikutukset*.

Jos saat enemmän LEMTRADA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Potilaat, joille on vahingossa annettu liikaa LEMTRADA-valmistetta yhdessä infuusiossa, ovat kokeneet vakavia reaktioita, kuten päänsärkyä, ihottumaa, verenpaineen laskua tai sykkeen nousua. Suositeltua annosta suuremmat annokset voivat aiheuttaa vakavampia tai pitkäkestoisempia infuusioreaktioita (ks. kohta 4) tai voimakkaamman vaikutuksen immuunijärjestelmään. Hoitona on LEMTRADA-valmisteen antamisen lopettaminen ja oireiden hoitaminen.

Jos LEMTRADA-annos unohtuu

On epätodennäköistä, että annoksesi unohtuu, koska terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle sen. Siitä huolimatta on huomioitava, että jos annos unohtuu, sitä ei saa antaa samana päivänä kuin aikataulun mukainen annos annetaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset ovat **autoimmuunisairaudet**, jotka ovat kuvattu kohdassa 2. Niitä ovat:

- **ITP (verenvuotosairaus)**, (yleinen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:sta): voi ilmetä pieninä hajanaisina punaisina, vaaleanpunaisina tai violetteina pisteinä iholle; mustelmien saamisena; haavaverenvuodon tyrehtymisen vaikeutumisena; normaalia runsaampina, pidempinä tai tiheämpinä kuukautisina tai verenvuotona kuukautisten välillä; uutena tai tavallista pidempään kestävästä verenvuotona ikenistä tai nenästä tai veren yskimisenä.
- **munuaissairaudet** (harvinainen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta): voi ilmetä verenä virtsassa (virtsasi voi olla punaista tai teen väristä) tai säärien tai jalkaterien turvotuksena; se voi myös vahingoittaa keuhkoja, mikä ilmenee veren yskimisenä.

Jos havaitset näitä verenvuoto- tai munuaissairauden oireita tai löydöksiä, ilmoita niistä välittömästi lääkärillesi. Jos et saa lääkäriäsi kiinni, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.

- **kilpirauhassairaudet** (hyvin yleinen – voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä): voi ilmetä liikalihavuutena; selittämättömänä painon putoamisena tai nousuna; silmien turvotuksena; hermostuneisuutena; nopeana sykkeenä; viluisuutena; pahenevana väsymyksenä tai vastikään ilmenneenä ummetuksena

- **puna- ja valkosolumuutokset** (melko harvinainen – voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta), jotka diagnosoidaan verikokeista.

Kaikki nämä vakavat haittavaikutukset voivat alkaa useita vuosia LEMTRADA-hoidon jälkeen. **Jos havaitset näitä oireita tai löydöksiä, ilmoita niistä välittömästi lääkärillesi.** Sinulle tehdään myös säännöllisesti veri- ja virtsakokeita sen varmistamiseksi, että jos sinulle kehittyy näitä tiloja, ne päästään **hoitamaan viipymättä.**

Yhteenveto kokeista, joita sinulle tehdään autoimmuunisairauksien varalta:

Koe	Ajankohta	Kesto
Verikoe (kaikkien yllä lueteltujen tärkeiden haittavaikutusten diagnosoimiseksi)	Ennen hoidon aloittamista ja joka kuukausi sen jälkeen	Kunnes 4 vuotta on kulunut viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen
Virtsakoe (lisätesti, jolla diagnosoidaan munuaissairauksia)	Ennen hoidon aloittamista ja joka kuukausi hoidon jälkeen	Kunnes 4 vuotta on kulunut viimeisen LEMTRADA-infuusion jälkeen

Jos sinulla on tämän ajan jälkeen ITP:n tai munuais- tai kilpirauhassairauden oireita, lääkäri suorittaa lisää kokeita. Sinun tulee myös jatkaa haittavaikutusten oireiden ja löydösten tarkkailemista neljän vuoden jälkeen, kuten potilaan oppaassa on ilmoitettu, sekä potilasvaroituskortin kantamista mukana.

Toinen **tärkeä haittavaikutus** on **suurentunut infektiovaara** (ks. jäljempää tietoa siitä, kuinka usein potilailla esiintyy infektioita). Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta **vakaviakin infektioita** voi esiintyä.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla esiintyy näitä infektion merkkejä

- kuume ja/tai vilunväreet
- turvonnut rauhas

Joidenkin infektioiden vaaran vähentämiseksi lääkärisi voi harkita vesirokkorokotteen ja/tai muiden rokotteiden antamista, jos hän katsoo niiden olevan sinulle tarpeellisia (ks. kohta 2: *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADA-valmistetta – Rokotteet*). Lääkärisi voi myös määrätä sinulle lääkettä yskänrokkoon (ks. kohta 2: *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LEMTRADA-valmistetta – Infektiot*).

Useimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat **infuusioon liittyvät reaktiot** (ks. jäljempää tietoa siitä, kuinka usein näitä esiintyy), joita voi esiintyä infuusioketkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta. Useimmissa tapauksissa nämä ovat lieviä, mutta vakaviakin infektioita voi esiintyä. Allergiset reaktiot ovat joskus mahdollisia.

Infuusioreaktioiden vähentämiseksi lääkärisi antaa sinulle kortikosteroidilääkityksen ennen jokaisen LEMTRADA-hoitojakson kolmea ensimmäistä infuusiota. Muita hoitoja, joilla rajoitetaan näitä reaktioita, voidaan myös antaa ennen infuusiota tai kun sinulla ilmenee oireita. Lisäksi sinua seurataan infuusion aikana ja 2 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen. Jos vakavia reaktioita ilmenee, infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan lopettaa.

Katso **LEMTRADA-valmisteen potilaan oppaasta** lisätietoa näistä tapahtumista.

Näitä **haittavaikutuksia** sinulla voi ilmetä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**, joita voi ilmetä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta: sydämen sykkeen muutokset, päänsärky, ihottuma, ihottuma eri puolilla kehoa, kuume, nokkosihottuma, vilunväristykset, kutina, kasvojen ja kaulan alueen punoitus, väsymys, pahoinvointi
- **Infektiot**: hengitystieinfektiot, kuten flunssa ja poskiontelotulehdus, virtsatietulehdukset, herpesinfektiot
- Valkosolumäärän (lymfosyytti-, leukosyytti- tai neutrofiilimäärän) pieneneminen
- Kilpirauhaseen liittyvät häiriöt, kuten kilpirauhasen liikatoiminta tai vajaatoiminta.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- **Infuusioon liittyvät reaktiot**, joita voi ilmetä infuusiohetkellä tai 24 tunnin sisällä infuusiosta: ruuansulatusvaivat, epämukava tunne rinnassa, kipu, pyöräytys, makuaistin muutokset, nukkumisvaikeudet, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, matala verenpaine, kipu infuusiokohdassa.
- **Infektiot**: yskä, korvatulehdus, flunssan kaltainen sairaus, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume, suun tai emättimen hiivatulehdus, vyöruusu, yskänrokko, turvonnot tai suurentuneet rauhaset, influenssa, vyöruusuinfektio, hammasinfektio
- Valkosolujen, kuten neutrofiilien ja eosinofiilien (erilaisia veren valkosoluja), määrän suureneminen, anemia, punasolujen prosentuaalisen osuuden pieneneminen, mustelma- tai verenvuotoalttius tai mustelmien tai verenvuotojen lisääntyminen, imusolmukkeiden turvotus
- liiallinen immuunivaste
- selkä-, niska-, käsivarsi- tai säärikipu, lihaskipu, lihasspasmit, nivelkipu, suu- tai kurkkukipu
- suun/ikielen/kielen tulehdus
- yleinen epämukavuus, heikotus, oksentelu, ripuli, vatsakipu, mahatauti, hikka
- poikkeavat maksakokeiden tulokset
- närästys
- tutkimuksissa esiintyvät poikkeavuudet: veri tai proteiini virtsassa, alentunut syke, epäsäännöllinen tai epänormaali syke, korkea verenpaine, munuaisten heikentynyt toiminta, valkosolujen esiintyminen virtsassa
- ruhjevamma
- MS-taudin pahenemisvaihe
- vapina, tunnon menetys, polttelu tai pistelevä tunne
- autoimmuuni kilpirauhasen liikatoiminta tai vajaatoiminta, kilpirauhasen vasta-aineet tai struuma (kaulassa olevan kilpirauhasen turvotus)
- käsivarsien ja/tai säärten turvotus
- näköongelmat, sidekalvotulehdus, kilpirauhassairauteen liittyvä silmäsairaus
- pyöräytyksen tunne tai tasapainon menetys, migreeni
- ahdistus, masennus
- poikkeavan runsaat, pitkittyneet tai epäsäännölliset kuukautiset
- akne, ihon punoitus, liikkahikoilu, ihon värimuutokset, ihovaurio, ihotulehdus
- nenäverenvuodot, mustelmat
- hiustenlähtö
- astma
- lihas- ja luustokipu, epämukava tunne rinnassa.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- **Infektiot**: vatsatauti, ientulehdus, kynsisilta, nielurisatulehdus, akuutti sivuontelotulehdus, ihon bakteeri-infektio, keuhkotulehdus, sytomegalovirusinfektio
- jalkasilta
- epänormaali papa-näyte
- heikentynyt tunto, tuntohäiriöt, kuten tunnottomuus, pistely ja kipu, jännityspäänsärky
- kaksoiskuvat
- korvakipu
- nielemisvaikeudet, kurkun ärsytys, limaa tuottava yskä
- painon lasku, painon nousu, veren punasolujen määrän pieneneminen, veren glukoosipitoisuuden suureneminen, punasolujen koon suureneminen

- ummetus, hapon nouseminen ruokatorveen, suun kuivuminen
- peräsuolen verenvuoto
- ikenien verenvuoto
- ruokahalun väheneminen
- rakkulat, yöhikoilu, kasvojen turvotus, ihottuma
- jäykkyys, epämiellyttävät tuntemukset käsissä tai jaloissa,
- munuaiskivet, ketoaineiden erittyminen virtsaan, munuaissairaus
- heikentynyt/heikko immuunijärjestelmä
- tuberkuloosi
- sappirakkotulehdus, johon saattaa liittyä sappikiviä
- syylät.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- veren valkosolujen liiallinen aktivaatio tulehduksen yhteydessä (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- listeriainfektio/listerian aiheuttama aivokalvontulehdus
- verenvuoto keuhkossa
- sydänkohtaus
- aivohalvaus
- repeämät kaula- ja nikamavaltimoissa (verisuonissa, jotka toimittavat verta aivoihin).

Näytä potilasvaroituskortti ja tämä pakkausseloste kaikille sinua hoitaville lääkäreille, ei vain neurologille.

Nämä tiedot löytyvät myös potilasvaroituskortista ja potilaan oppaasta, jonka lääkäri on antanut sinulle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LEMTRADA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

On suositeltavaa, että valmiste käytetään heti laimennuksen jälkeen, koska on olemassa mikrobikontaminaation vaara. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettua valmistetta saa säilyttää korkeintaan 8 tuntia 2 °C–8 °C:ssa valolta suojattuna.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LEMTRADA sisältää

Vaikuttava aine on alemtutsumabi.

Yksi injektioapullo sisältää 12 mg alemtutsumabia 1,2 ml:ssa.

Muut aineet ovat:

- dinatriumfosfaattidihydraatti (E339)
- dinatriumedetaatti
- kaliumkloridi (E508)
- kaliumdivetyfosfaatti (E340)
- polysorbaatti 80 (E433)
- natriumkloridi
- injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

LEMTRADA on kirkas, väritön tai hieman kellertävä infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), joka on lasisessa tulpallisessa injektioapullossa.

Yhdessä pahvikotelossa on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

Valmistaja

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Iso-Britannia.

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Potilaiden kouluttamiseen mahdollisista haittavaikutuksista ja siitä, miten toimia tiettyjen haittavaikutusten ilmetessä, on saatavilla seuraavat riskin minimointimateriaalit:

1. potilasvaroituskortti: Jonka potilas voi näyttää muille hoitoalan ammattilaisille, jotta nämä tietävät potilaan käyttävän LEMTRADA-valmistetta.
2. potilaan opas: Lisätietoa autoimmuunireaktioista, infektiosta ja muista seikoista.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tietoa riskin minimoinnista – autoimmuunitilat

- On erittäin tärkeää, että potilas ymmärtää sitoutumisen säännöllisten laboratoriokokeiden tekemiseen (4 vuoden ajan viimeisen infuusion jälkeen), vaikka hänellä ei esiintyisi oireita ja hänen MS-tautinsa olisi hyvässä hallinnassa.
- Sinun on suunniteltava säännöllinen seuranta ja noudatettava sitä yhdessä potilaan kanssa.
- Jos potilas ei noudata ohjeita testauksesta, hän voi tarvita lisäohjeita suunniteltujen seurantakokeiden väliin jäämisen vaaroista.
- Sinun on seurattava potilaan koetuloksia ja pysyttävä valppaana haittavaikutusten oireiden varalta.
- Käy LEMTRADA-valmisteen potilaan opas ja pakkausseloste läpi potilaasi kanssa. Muistuta potilasta pysymään valppaana autoimmuunitiloihin liittyvien oireiden varalta ja hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos hänellä on terveyshuolia.

Myös terveydenhoidon ammattilaisille on saatavilla koulutusmateriaalia:

- LEMTRADA-valmisteen opas terveydenhoidon ammattilaisille
- LEMTRADA-valmisteen koulutusmoduuli
- LEMTRADA-valmisteen määrääjän muistilista

Lue valmisteyhteenvedo (saatavilla edellä mainitussa EMA:n sivustossa), jotta saat lisätietoja.

Tietoa LEMTRADA-valmisteen antamisen valmistelusta ja potilaan seurannasta

- Potilaille on annettava esilääkityksenä kortikosteroideja juuri ennen LEMTRADA-infuusiota hoitojakson kolmena ensimmäisenä päivänä. Esihoito antihistamiineilla ja/tai kuumelääkkeillä ennen LEMTRADA-valmisteen antamista voi myös olla hyödyksi.
- Suun kautta annettavaa herpesinfektioitaa ehkäisevää lääkettä on annettava kaikille potilaille hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin asikloviiria 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaavaa.
- Suorita lähtötilanteen kokeet ja seulonta valmisteyhteenvedon kohdan 4 mukaisesti.
- Injektiopullon sisältö on tarkastettava hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen valmisteen antamista potilaalle. Ei saa käyttää, jos hiukkasia näkyy tai konsentraatissa esiintyy värimuutoksia. INJEKTIOPULLOJA EI SAA RAVISTAA ENNEN KÄYTTÖÄ.
- Ota aseptista tekniikkaa noudattamalla 1,2 ml LEMTRADA-valmistetta injektiopullosta ja injektoida se 100 ml:aan natriumkloridin 9 mg:n/ml (0,9 %) infuusionestettä tai glukoosin (5 %) infuusionestettä. Pussia on käännettävä varovasti, jotta liuos sekoittuu. Valmistetun liuoksen steriiliys on varmistettava huolellisesti.
- Anna LEMTRADA-infuusioneste laskimoon 4 tuntia kestäväenä infuusiona.
- Muita lääkevalmisteita ei saa lisätä LEMTRADA-infuusionesteeseen tai infusoida samanaikaisesti saman laskimoyhteyden kautta.
- On suositeltavaa, että valmiste käytetään heti laimennuksen jälkeen, koska on olemassa mikrobikontaminaation vaara. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Laimennettua valmistetta saa säilyttää korkeintaan 8 tuntia 2 °C–8 °C:ssa suojattuna valolta.
- Asianmukaisen käsittelyn ja hävittämisen toimenpiteitä on noudatettava. Ylivuotanut liuos ja jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jokaisen infuusion jälkeen potilasta on seurattava 2 tunnin ajan infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Oireiden hoito voidaan aloittaa tarpeen mukaan – ks. valmisteyhteenvedo. Jatka potilaan testaamista joka kuukausi autoimmuunisairauksien varalta aina 4 vuotta viimeisen infuusion jälkeen. Katso LEMTRADA-valmisteen terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitettu oppaasta lisätietoja tai lue valmisteyhteenvedo, joka on saatavilla edellä mainitulla EMA:n sivustolla.