

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab er et monoklonalt antistof, der produceres ved rekombinant DNA-teknolog i en pattedyrscelle (ovarie fra kinesisk hamster) suspensionskultur i et dyrkningsmedium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Et klart, farveløst eller lysegult koncentrat med en pH-værdi på 7,0-7,4.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

LEMTRADA er indiceret til voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sygdom, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske undersøgelser (se pkt. 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

LEMTRADA-behandling skal initieres og superviseres af en neurolog med erfaring i behandling af patienter med MS. Specialister og udstyr, der er påkrævet for rettidig diagnosticering og håndtering af de hyppigste bivirkninger, især autoimmune tilstande og infektioner, skal være til rådighed.

Der skal være udstyr til rådighed til håndtering af eventuelle overfølsomhedsreaktioner og/eller anafylaktiske reaktioner.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, skal have udleveret et patientkort og en patientvejledning og oplyses om risiciene ved LEMTRADA (se også indlægssedlen).

#### Dosering

Den anbefalede dosis LEMTRADA er 12 mg/dag som intravenøs infusion i 2 indledende behandlingsforløb med op til 2 yderligere behandlingsforløb efter behov.

#### *2 indledende behandlingsforløb:*

- 1. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 5 fortløbende dage (samlet dosis 60 mg)
- 2. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 3 fortløbende dage (samlet dosis 36 mg) 12 måneder efter det første behandlingsforløb.

*Op til to yderligere behandlingsforløb kan overvejes efter behov (se pkt. 5.1):*

- 3. eller 4. behandlingsforløb: 12 mg/dag på 3 fortløbende dage (samlet dosis 36 mg) mindst 12 måneder efter de indledene behandlingsforløb hos patienter med aktiv sygdom, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske undersøgelser (se pkt. 5.1).

Manglende doser bør ikke gives på samme dag som en planlagt dosis.

#### *Opfølgning af patienter*

Behandlingen anbefales som en indledende behandling af 2 forløb med op til 2 yderligere behandlingsforløb efter behov (se dosering) med sikkerhedsopfølgning af patienten fra 1. behandlingsforløbs start og indtil 48 måneder efter den sidste infusion i 2. behandlingsforløb. Hvis der gives yderligere 3. eller 4. behandlingsforløb, fortsættes sikkerhedsopfølgningen indtil 48 måneder efter den sidste infusion (se pkt. 4.4).

#### Præmedicinering

Patienten bør præmedicineres med kortikosteroider umiddelbart inden behandling med LEMTRADA de første 3 dage i begge behandlingsforløb. I kliniske forsøg blev patienter præmedicineret med 1.000 mg methylprednisolon de første 3 dage i begge behandlingsforløb med LEMTRADA.

Præmedicinering med antihistaminer og/eller antipyretika kan overvejes før behandling med LEMTRADA.

Alle patienter skal behandles med oral profylakse mod herpesinfektion, begyndende på den første dag i begge behandlingsforløb, og behandlingen bør fortsætte i mindst 1 måned efter LEMTRADA-behandling (se også 'Infektioner' i pkt. 4.4). I kliniske forsøg fik patienterne 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.

#### *Ældre*

Kliniske studier med LEMTRADA omfattede ikke patienter over 61 år. Det er ikke fastlagt, om de reagerer anderledes end yngre patienter.

#### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Behandling med LEMTRADA er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population*

LEMTRADAs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år med MS er endnu ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende alemtuzumab til børn i alderen fra fødslen til under 10 år til behandling af multipel sklerose. Der foreligger ingen data.

#### Administration

LEMTRADA skal fortyndes før infusion. Den fortyndede opløsning skal administreres via intravenøs infusion over ca. 4 timer.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

HIV (humant immundefektvirus) -infektion.

Patienter med alvorlig aktiv infektion indtil infektionen er helbredt.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

LEMTRADA anbefales ikke til patienter med inaktiv sygdom eller til patienter, som er stabile på den nuværende behandling.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, skal have udleveret indlægssedlen, patientkortet og patientvejledningen. Før behandlingen skal patienterne informeres om risici og fordele ved behandlingen og nødvendigheden af at forpligte sig til opfølgning fra behandlingsstart indtil 48 måneder efter den sidste infusion i det 2. LEMTRADA behandlingsforløb. Hvis der gives yderligere behandlingsforløb, fortsættes sikkerhedsopfølgningen indtil 48 måneder efter den sidste infusion.

##### Autoimmunitet

Behandlingen kan resultere i dannelse af autoantistoffer og øge risikoen for autoimmunmedierede lidelser, herunder immun trombocytopenisk purpura (ITP), thyreoidealidelser, eller, i sjældne tilfælde, nefropatier (f.eks. anti-glomerulær basalmembran (anti-GBM)-sygdom). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med andre autoimmune tilstande end MS i anamnesen, selv om de tilgængelige data peger på, at der ikke sker en forværring af præeksisterende autoimmune tilstande efter LEMTRADA behandling.

##### *Immun trombocytopenisk purpura (ITP)*

Der er observeret alvorlige tilfælde af ITP hos 12 patienter (1 %), der blev behandlet i kontrollerede kliniske MS-forsøg (svarende til 4,7 hændelser på årsbasis/1000 patientår). Yderligere 12 alvorlige hændelser af ITP er blevet observeret igennem en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) (samlet 2,8 hændelser på årsbasis/1000 patientår). En patient udviklede ITP, der ikke blev diagnosticeret før implementering af krav om månedlige blodprøver. Patienten døde af intracerebral blødning. I 79,5% af tilfældene opstod ITP indenfor 4 år efter første eksponering. I nogle tilfælde opstod ITP dog år senere. Symptomer på ITP omfatter (men er ikke begrænset til) tendens til at få blå mærker, petekkier, spontane blødninger fra slimhinder (f.eks. epistaxis, hæmoptyse), voldsommere eller uregelmæssig menstruation. Hæmoptyse kan også være indikativ for anti-GBM-sygdom (se nedenfor), og der skal udføres en relevant differentialdiagnostisk undersøgelse. Mind patienten om at være opmærksom på eventuelle symptomer og straks søge læge, hvis der er noget, han/hun er bekymret for.

Komplet blodtælling med differentialtælling skal udføres, før behandlingen sættes i gang og derefter månedligt indtil 48 måneder efter den sidste infusion. Efter denne periode skal prøven tages, hvis der er kliniske fund, som tyder på ITP. Hvis der er mistanke om ITP, skal der øjeblikkeligt foretages en ny komplet blodtælling.

Hvis der registreres ITP, skal relevant medicinsk behandling igangsættes straks, herunder øjeblikkelig henvisning til en specialist. Data fra kliniske MS-forsøg har vist, at overholdelse af krav til blodprøveovervågning og oplæring i tegn og symptomer på ITP har medført tidlig diagnosticering og behandling af ITP, hvor de fleste tilfælde reagerede positivt på medicinsk første-linje-behandling.

Den potentielle risiko ved genbehandling med LEMTRADA efter diagnosticering af ITP kendes ikke.

##### *Nefropatier*

Nefropatier, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom) blev observeret hos 6 patienter (0,4 %) i kliniske forsøg med MS igennem en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) og opstod generelt inden for 39 måneder efter den sidste behandling med LEMTRADA. I kliniske forsøg blev der observeret 2 tilfælde af anti-GBM-sygdom. Begge tilfælde var alvorlige, de blev identificeret tidligt via klinisk overvågning og laboratoriekontrol, og begge tilfælde reagerede positivt på behandling.

Kliniske manifestationer af nefropati kan omfatte forhøjet serumkreatinin, hæmaturi og/eller proteinuri. Selvom det ikke er observeret i kliniske forsøg, kan der opstå alveolær blødning, der viser sig som hæmoptyse, i forbindelse med anti-GBM-sygdom. Hæmoptyse kan også være indikativ for ITP (se ovenfor), og der skal udføres en relevant differentialdiagnostisk undersøgelse. Patienten skal informeres om at være opmærksom på eventuelle symptomer og straks søge læge, hvis der er noget, han/hun er bekymret for. Anti-

GBM-sygdom kan føre til dialysekrævende og/eller transplantationskrævende nyresvigt, hvis det ikke behandles hurtigt, og kan være livstruende, hvis det ikke behandles.

Serum-kreatinin skal måles, før behandlingen sættes i gang, og derefter månedligt indtil 48 måneder efter sidste infusion. Urin-analyse med mikroskopi skal foretages, før behandlingen sættes i gang, og derefter månedligt indtil 48 måneder efter sidste infusion. Registrering af klinisk signifikante ændringer i serumkreatinin fra *baseline*, uforklarlig hæmaturi og/eller proteinuri skal afstedkomme yderligere undersøgelser for nefropatier, herunder øjeblikkelig henvisning til en specialist. Tidlig diagnosticering og behandling af nefropatier kan nedsætte risikoen for alvorlig sygdom. Efter denne periode skal der udføres analyser baseret på kliniske fund, der kan tyde på nefropatier.

Den potentielle risiko ved genbehandling med LEMTRADA efter diagnosticering af nefropati kendes ikke.

#### *Lidelser i thyreoidea*

Endokrine lidelser, herunder autoimmune lidelser i thyreoidea er observeret hos 36,8 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-forsøg med en median af 6,1 års opfølgning (maksimum 12 år) fra den første behandling med LEMTRADA. Forekomsten var højere hos patienter med tidligere tilfælde thyreoidea-lidelser, både i LEMTRADA-gruppen og i interferon beta 1a (IFNB-1a)-gruppen. Hos patienter med aktuelle thyreoidea-lidelser skal LEMTRADA kun gives, hvis den potentielle virkning opvejer de potentielle risici. Observerede autoimmune thyreoidea-lidelser omfatter hypertyreose eller hypotyreose. De fleste tilfælde var lette eller moderate. Alvorlige endokrine tilfælde opstod hos 4,4 % af patienterne, hvor Basedows sygdom (også kaldet Graves' sygdom), hypertyreose, hypotyreose, autoimmun thyroiditis, og struma blev observeret hos mere end 1 patient. De fleste tilfælde blev behandlet med konventionel medicinsk behandling, men nogle patienter havde brug for kirurgisk indgreb. I de kliniske forsøg fik patienter, der udviklede thyreoidea-relaterede lidelser, lov til at få genbehandling med LEMTRADA. Selvom erfaringen er begrænset, oplevede patienter, der fik genbehandling, generelt ikke nogen forværring i graden af de thyreoidea-relaterede lidelser. Yderligere behandling med LEMTRADA skal overvejes på individuel basis under hensyntagen til den enkelte patients kliniske tilstand.

Thyreoidea-funktionsprøver, f.eks. niveauet af thyreoeastimulerende hormon, skal tages før behandlingsstart og hver 3. måned derefter indtil 48 måneder efter sidste infusion. Efter denne periode skal der udføres analyser på basis af kliniske fund, der kan tyde på dysfunktion af thyreoidea.

Thyreoidea-lidelse er specielt risikabelt for gravide kvinder (se pkt. 4.6).

I kliniske forsøg udviklede 74% af patienterne med positive anti-thyroidperoxidase (anti-TPO) antistoffer ved *baseline* en thyreoidea-relateret lidelse sammenlignet med 38 % af patienterne med en negativ *baseline* status. Langt den overvejende del (ca. 80 %) af de patienter, der oplevede en thyreoidea-relateret lidelse efter behandlingen, var anti-TPO-antistofnegative ved *baseline*. Derfor kan en patient, uanset anti-TPO-antistofstatus før behandlingen, udvikle en thyreoidea-relateret bivirkning og skal derfor periodisk have foretaget alle de ovenfor beskrevne analyser.

#### *Cytopenier*

Formodede autoimmune cytopenier, f.eks. neutropeni, hæmolytisk anæmi og pancytopeni, rapporteredes af og til i kliniske MS-forsøg. Resultaterne fra komplette blodtællinger (se ovenfor under ITP) skal bruges til at undersøge for cytopenier. Hvis en cytopeni bekræftes, skal relevant medicinsk behandling igangsættes straks, herunder henvisning til en specialist.

#### Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

I kliniske forsøg blev IAR'er defineret som enhver bivirkning, der opstår under eller inden for 24 timer efter infusion af LEMTRADA. Størstedelen af disse kan skyldes frigivelse af cytokiner under infusionen. De fleste patienter, der blev behandlet med LEMTRADA i kliniske MS-forsøg, oplevede lette til moderate infusionsrelaterede reaktioner under og/eller op til 24 timer efter behandling med 12 mg LEMTRADA. Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner var højere i 1.behandlingsforløb end i efterfølgende behandlingsforløb. Gennem al tilgængelig opfølgning, herunder patienter, der har modtaget yderligere

behandlingsforløb, er de mest almindelige infusionsrelaterede reaktioner hovedpine, udslæt, feber, kvalme, urticaria, pruritus, søvnløshed, kuldegysninger, ansigtsrødme, træthed, dyspnø, dysgeusi, oppression, generaliseret udslæt, takykardi, bradykardi, dyspepsi, svimmelhed og smerter. Der opstod alvorlige reaktioner hos 3 % af patienterne og inkluderede tilfælde af hovedpine, feber, urticaria, takykardi, atrieflimren, kvalme, oppression og hypotension. Kliniske manifestationer af anafylaksi kan synes at svare til de kliniske manifestationer af infusionsrelaterede reaktioner, men vil normalt være alvorligere eller potentielt livstruende. Reaktioner, der henføres til anafylaksi, er kun sjældent blevet indberettet, i modsætning til infusionsrelaterede reaktioner.

Det anbefales, at patienten præmedicineres for at mindske virkningen af de infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.2).

De fleste patienter i kontrollerede kliniske forsøg fik antihistaminer og/eller antipyretika før mindst én LEMTRADA-infusion. IAR kan opstå trods præmedicinering. Det anbefales at observere for infusionsreaktioner under og 2 timer efter infusion. Hvis der opstår en IAR, skal relevant symptombehandling udføres efter behov. Hvis infusionen tåles dårligt, kan infusionsvarigheden forlænges. I tilfælde af alvorlige infusionsreaktioner, bør det overvejes straks at afbryde infusionen. I kliniske forsøg opstod der meget sjældent anafylaksi eller alvorlige reaktioner, som nødvendiggjorde behandlingsafbrydelse. Lægen skal kende patientens anamnese for så vidt angår hjertelidelser, eftersom infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte kardielle symptomer som f.eks. takykardi. Der skal være udstyr til rådighed til håndtering af eventuelle anafylaktiske reaktioner eller andre alvorlige reaktioner.

### Infektioner

Der opstod infektioner hos 71 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg, sammenlignet med hos 53 % af de patienter, der blev behandlet med subkutan interferon beta-1a [IFNB 1a](44 mikrogram 3 gange om ugen) i kontrollerede kliniske MS-forsøg af op til 2 års varighed. Infektionerne var hovedsagligt lette til moderate. Infektioner, der opstod oftere hos LEMTRADA-patienter end hos IFNB 1a-patienter, inkluderede nasofaryngitis, urinvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje, sinusitis, oral herpes, influenza og bronkitis. Der opstod alvorlige infektioner hos 2,7 % af LEMTRADA-patienterne i forhold til hos 1 % af IFNB-1a-patienterne i kontrollerede kliniske MS-forsøg. Alvorlige infektioner i LEMTRADA-gruppen inkluderede: appendicitis, gastroenteritis, pneumoni, herpes zoster og tandinfektion. Infektionerne var typisk af normal varighed og blev afhjulpel via konventionel medicinsk behandling.

Den kumulative årlige infektionshyppighed var 0,99 gennem en median på 6,1 år (maksimum 12 år) af opfølgningen fra den første LEMTRADA-eksponering sammenlignet med 1,27 i kontrollerede kliniske forsøg.

Der opstod oftere alvorlige varicella zoster virusinfektioner, herunder primær varicella og varicella zoster-reakivering, hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg (0,4 %) i forhold til IFNB-1a (0 %) i kliniske forsøg. HPV-virusinfektion (human papilloma virus), herunder cervikal dysplasi, blev også rapporteret hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg (2 %). Det anbefales, at kvindelige patienter screenes for HPV en gang om året.

Der er rapporteret tuberkulose hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA og IFNB-1a i kontrollerede kliniske forsøg. Der er rapporteret aktiv og latent tuberkulose hos 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, oftest i endemiske områder. Inden behandlingen startes, skal alle patienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkuloseinfektion i henhold til lokale retningslinjer.

Der er rapporteret Listeriose/*Listeria meningitis* hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, generelt inden for en måned efter LEMTRADA-infusion. For at mindske risikoen for infektion bør patienter, der får LEMTRADA, ikke indtage rå eller delvist rå kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter to uger før, under og i mindst en måned efter LEMTRADA-infusion.

Superficielle svampeinfektioner, specielt oral og vaginal candidiasis, opstod oftere hos LEMTRADA-behandlede patienter (12 %) end hos IFNB-1a-patienter (3 %) i kontrollerede, kliniske MS-forsøg.

Pneumoni er blevet rapporteret hos patienter, der fik LEMTRADA infusioner. De fleste tilfælde forekom inden for den første måned efter behandling med LEMTRADA. Patienter bør rådes til at rapportere symptomer på pneumoni, som kan omfatte åndenød, hoste, hvæsen, brystmerter eller tæthed og hæmoptyse.

Behandlingsstart med LEMTRADA bør udsættes hos patienter med alvorlig aktiv infektion indtil infektionen er helbredt. Patienter, der får LEMTRADA skal instrueres i at rapportere symptomer på infektioner til en læge.

Oral profylakse mod herpes skal igangsættes på LEMTRADA-behandlingens første dag, og fortsætte i mindst 1 måned efter hvert behandlingsforløb. I kliniske forsøg fik patienterne 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.

LEMTRADA har ikke været administreret til behandling af MS samtidig med eller efter behandling med antineoplastiske eller immunsupprimerende lægemidler. Som med andre immunmodulerende behandlinger skal der tages højde for potentielle kombinerede virkninger på patientens immunsystem, når administration af LEMTRADA overvejes. Brug af LEMTRADA samtidig med nogen af disse behandlinger kan øge risikoen for immunsuppression.

Der findes ingen data om en mulig forbindelse mellem LEMTRADA og reaktivering af Hepatitis B-virus (HBV) eller Hepatitis C-virus (HCV), da patienter med dokumenterede aktive eller kroniske infektioner blev ekskluderet fra de kliniske forsøg. Screening af patienter med høj risiko for HBV- og/eller HCV-infektion, bør overvejes før igangsættelse af LEMTRADA-behandling, og der skal udvises forsigtighed ved ordinerer af LEMTRADA til patienter, der er diagnosticeret som bærere af HBV og/eller HCV, da der er risiko for, at disse patienter får irreversible leverskader i forbindelse med en potentiel virusreaktivering forårsaget af deres aktuelle tilstand.

### Malignitet

Som med andre immunmodulerende behandlinger skal der udvises forsigtighed ved indledning af LEMTRADA-behandling hos patienter med præeksisterende og/eller aktuelle maligniteter. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om LEMTRADA udgør en højere risiko for udvikling af tyreoid maligniteter, da tyreoid autoimmunitet i sig selv kan udgøre en risikofaktor for tyreoid maligniteter.

### Antikonception

Placentapassage og potentiel farmakologisk virkning af LEMTRADA blev registreret hos mus under drægtighed og efter fødslen. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandlingen og i 4 måneder efter et behandlingsforløb med LEMTRADA (se pkt. 4.6).

### Vacciner

Det anbefales, at patienten har fået de lokalt krævede vacciner mindst 6 uger før behandling med LEMTRADA. Evnen til at udvikle immunrespons på en vaccine efter behandling med LEMTRADA er ikke undersøgt.

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner efter et behandlingsforløb med LEMTRADA er ikke undersøgt formelt i kontrollerede kliniske MS-forsøg, og levende virale vacciner bør ikke ordineres til MS-patienter, der for nyligt har gennemgået et behandlingsforløb med LEMTRADA.

### *Test af/vaccination mod varicel-zoster-virusantistoffer*

Som det er tilfældet med alle immunmodulerende lægemidler, skal patienter, der ikke har haft skoldkopper, eller som ikke er vaccineret mod VZV-virus (varicella-zoster-virus), testes for antistoffer mod VZV, inden igangsættelse af behandling med LEMTRADA. VZV-vaccination af antistof-negative patienter bør overvejes

før behandling med LEMTRADA. For at opnå den fulde effekt af VZV-vaccinen bør man udskyde behandlingen med LEMTRADA i 6 uger efter vaccination.

#### Anbefalede laboratorietest til monitorering af patienter

Der bør udføres laboratorietest regelmæssigt indtil 48 måneder efter den sidste infusion i behandlingsforløbet med LEMTRADA for at monitorere for eventuelle tidlige tegn på autoimmun sygdom:

- Komplet blodtælling med differentieltælling (før behandlingsstart og derefter hver måned)
- Serumkreatinin (før behandlingsstart og derefter hver måned)
- Urin-analyse med mikroskopi (forud for behandlingsstart og derefter hver måned)
- Thyroidea-funktionsprøver, f.eks. niveauet af thyroideastimulerende hormon (før behandlingsstart og derefter hver 3. måned)

Efter denne periode kræver alle kliniske fund, der kan tyde på nefropatier eller dysfunktion af skjoldbruskkirtlen, yderligere analyser.

#### Information fra brug af alemtuzumab uden for firmasponsorerede studier før udstedelse af markedsføringstilladelse til LEMTRADA

Følgende bivirkninger blev identificeret før registrering af LEMTRADA under brug af alemtuzumab til behandling af B-CLL (B-celle kronisk lymfatisk leukæmi) samt til behandling af andre sygdomme, generelt med højere og hyppigere doser (f.eks. 30 mg) end der anbefales i behandlingen af MS. Da bivirkningerne er indrapporteret frivilligt fra et ukendt antal patienter, er det ikke altid muligt at anslå frekvensen på en pålidelig måde eller bestemme årsagssammenhængen med alemtuzumab.

##### *Autoimmun sygdom*

Autoimmune tilfælde registreret hos alemtuzumab-behandlede patienter inkluderer neutropeni, hæmolytisk anæmi (herunder ét dødsfald), erhvervet hæmofili, anti-GBM-sygdomme og thyroidea-sygdomme. Alvorlige og til tider dødelige autoimmune fænomener, herunder autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anæmi, Guillain-Barrés syndrom og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati, er blevet registreret hos alemtuzumab-behandlede ikke-MS-patienter. Der er rapporteret en positiv Coombs-test hos en kræftpatient behandlet med alemtuzumab. Der er rapporteret et dødeligt tilfælde af transfusionsassocieret *graft versus host*-sygdom hos en kræftpatient behandlet med alemtuzumab.

##### *Infusionsrelaterede reaktioner*

Der er registreret alvorlige, til tider dødelige infusionsrelaterede reaktioner, herunder bronkospasme, hypoxi, synkope, lungeinfiltrater, akut respiratorisk distress syndrom, respirationsstop, myokardieinfarkt, arytmier, akut hjerteinsufficiens og hjertestop hos ikke-MS-patienter behandlet med alemtuzumab ved højere og hyppigere doser end de, der anvendes ved MS. Alvorlige anafylaktiske reaktioner og andre overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk shock og angioødem er også rapporteret.

##### *Infektioner og parasitære sygdomme*

Alvorlige og til tider dødelige virale, bakterielle, protozo- og svampeinfektioner, herunder på grund af reaktivering af latente infektioner, er rapporteret hos ikke-MS-patienter behandlet med alemtuzumab ved højere og hyppigere doser end ved MS. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapporteret hos patienter med B-CLL med eller uden behandling med alemtuzumab. Hyppigheden af PML hos B-CLL-patienter behandlet med alemtuzumab er ikke højere end baggrundshyppigheden.

##### *Blod- og lymfesystem*

Der er rapporteret alvorlige blødningsreaktioner hos ikke-MS-patienter.

##### *Hjerte*

Hjertesvigt, kardiomyopati og nedsat ejektionsfraktion er rapporteret hos alemtuzumab-behandlede ikke-MS-patienter, der tidligere er behandlet med potentielt kardiotoxiske stoffer.



### *Epstein-Barr Virus-associerede lymfoproliferative sygdomme*

Epstein-Barr Virus-associerede lymfoproliferative sygdomme er observeret uden for firmasponsorerede studier.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med LEMTRADA i den anbefalede dosis hos patienter med MS. I et kontrolleret klinisk forsøg med MS skulle patienter, der for nylig var behandlet med beta interferon og glatirameracetat, være ophørt med behandlingen 28 dage før start af behandling med LEMTRADA.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Serumkoncentrationerne var lave eller ikke-detekterbare inden for ca. 30 dage efter hvert behandlingsforløb. Kvinder i den fertile alder bør derfor bruge effektiv antikonception under et behandlingsforløb med LEMTRADA og i 4 måneder efter behandlingsforløbet.

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af LEMTRADA til gravide kvinder. LEMTRADA bør kun ordineres under graviditet, hvis de potentielle fordele berettiger den potentielle risiko for fostret.

Det vides, at humant IgG passerer placentabarrieren. Alemtuzumab passerer muligvis også placentabarrieren og kan dermed udgøre en risiko for fostret. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om alemtuzumab kan medføre fosterskader, når det ordineres til gravide kvinder, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen.

Thyreoida-lidelse (se pkt. 4.4 *Lidelser i thyreoida*) er specielt risikabelt for gravide kvinder. Hvis hypothyreose ikke behandles under graviditet, er der en øget risiko for abort og fosterskader, f.eks. mental retardering og dværgvækst. Hos mødre med Basedows sygdom kan maternelle TSH (thyreoidaestimulerende hormon)-receptor-antistoffer overføres til fostret og medføre forbigående neonatal Basedows sygdom.

### Amning

Alemtuzumab blev detekteret i mælken og i diende unger fra mus.

Der vides ikke, om alemtuzumab udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der kan være en risiko for det ammede spædbarn. Derfor bør amning afbrydes under alle behandlingsforløb med LEMTRADA og i 4 måneder efter den sidste infusion i hvert behandlingsforløb. Fordelene for det ammede spædbarn ved overført immunitet via brystmælk kan dog opveje risiciene ved potentiel udsættelse for alemtuzumab.

### Fertilitet

Der er ikke tilstrækkelige kliniske sikkerhedsdata om LEMTRADAs effekt på fertilitet. I et understudie med 13 mandlige patienter i behandling med LEMTRADA (behandlet med enten 12 mg eller 24 mg) var der intet bevis for aspermi, azoospermi, konsistent nedsat sædtal, motilitetsforstyrrelser eller en stigning i spermomorfologiske abnormiteter.

Det vides, at CD52 er til stede i reproduktivt væv hos mennesker og gnavere. Dyreforsøg har vist effekter på fertiliteten hos humaniserede mus (se pkt. 5.3), men baseret på de tilgængelige data er det ukendt, om der er en potentiel påvirkning af human fertilitet i eksponeringsperioden.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier om LEMTRADAs virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

De fleste patienter oplever infusionsrelaterede reaktioner, som opstår under eller inden for 24 timer efter behandling med LEMTRADA. Visse af disse infusionsrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed) kan midlertidigt påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, og der skal derfor udvises forsigtighed, indtil de forsvinder.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen i kliniske forsøg

I alt 1486 patienter behandlet med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) udgjorde sikkerhedspopulationen i en samlet analyse af kliniske MS studier med en median opfølgning på 6,1 år (maksimalt 12 år), hvilket gav 8635 patientår med sikkerhedsopfølgning.

De vigtigste bivirkninger er autoimmunitet (ITP, sygdomme i thyreoidea, nefropatier, cytopenier), infusionsrelaterede reaktioner og infektioner. Disse er beskrevet i pkt. 4.4.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved LEMTRADA (hos  $\geq 20$  % af patienterne) var udslæt, hovedpine, feber og luftvejsinfektioner.

##### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er baseret på de samlede sikkerhedsdata hos alle patienter behandlet med LEMTRADA 12 mg under alle tilgængelige opfølgninger i kliniske forsøg. Bivirkninger, der opstod hos  $\geq 0,5$  % af patienterne, er angivet efter *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) System Organ Class (SOC)* og *Preferred Term (PT)*. Hyppigheder er defineret i henhold til følgende inddeling: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighedsgrad.

**Tabel 1: Bivirkninger i studie 1, 2, 3 og 4 observeret hos  $\geq 0,5$  % af alle patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg og overvågning efter markedsføringen**

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion, herpesvirusinfektion <sup>1</sup> , herpes zoster infektioner <sup>2</sup>	Infektion i de nedre luftveje, gastroenteritis, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influenza, øreinfektion, lungebetændelse, vaginal infektion	Tandinfektion, tandbyld, onykomykose, viral gastroenterit, gingivitis, svampeinfektion i huden, tonsillitis, akut sinusitis, bakteriel vaginose, cellulitis, pneumoni	Listeriose/ Listeria meningitis
Blod- og lymfesystem	Lymfopeni, leukopeni	Lymfadenopati, Immun trombocytopenisk purpura, trombocytopeni, øget antal hvide blodlegemer, anæmi, nedsat	Monocytose	

		hæmatokrit, neutrofil, øget eosinofiltal		
Immunsystemet		Cytokinfrigivelses yndrom	Hypersensitivitet	
Det endokrine system	Basedows sygdom, hypertyreoidis me, hypotyreoidis me	Autoimmun tyreoiditis, , struma, antityreoid-antistof- positiv		
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed*, angst, depression		
Nervesystemet	Hovedpine*	MS-atak, svimmelhed*, hypæstesi, paræstesi, tremor, dysgeusi*	Sensoriske forstyrrelser, hyperæstesi	
Øjne		Konjunktivitis, endokrin oftalmopati, sløret syn	Diplopi	
Øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter	
Hjerte	Takykardi*	Bradykardi*, palpitationer		
Vaskulære sygdomme	Ansigtørødm e*	Hypotension*, hypertension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø*, hoste, epistaxis, hikke, orofaryngeal smerte	Halstæthed, halsirritation, astma, produktiv hoste	
Mave-tarm- kanalen	Kvalme*	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, dyspepsi*, stomatitis	Obstipation, gastroøsofageal refluks, gingivalblødning, mundtørhed, dysfagi, gastrointestinal lidelse, hematokesi	
Lever og galdeveje		Forhøjet aspartataminotransf eraze, forhøjet alaninaminotransfer ase		
Hud og subkutane væv	Urticaria*, udslæt*, pruritus*, generaliseret udslæt *	Erytem, ekkymose, alopeci, hyperhidrose, acne	Blister, nattesved, hudlæsion, hævet ansigt, eksem, dermatitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, muskelsvaghed, artralg, rygmerter, ekstremitetssmerter , muskelspasm, nakkesmerter	Muskuloskeletale smerter, muskuloskeletal stivhed, muskuloskeletale brystmerter, ubehag i lemmerne	

Nyrer og urinveje		Proteinuri, hæmaturi	Nefrolitiasis, ketonuri	
Det reproduktive system og mammae		Menorragi, uregelmæssig menstruation	Cervikal dysplasi, amenorre	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi*, træthed*, kuldegysninger*	Oppression*, smerte*, perifert ødem, asteni, influenzalignende sygdom, utilpashed, smerte på infusionsstedet		
Undersøgelser		Forhøjet blodkreatinin, forhøjet lymfocytaltal, urinleukocyteterase-positiv	Vægttab, vægtforøgelse, reduceret antal røde blodlegemer, positiv bakterietest, reduceret CD4/CD8-forhold, forhøjet blodglukose, forøget gennemsnitlig cellevolumen	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion, infusionsrelateret reaktion		
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Hudpapillom	

<sup>1</sup> Herpes virusinfektioner omfatter: Oral herpes, herpes simplex, genital herpes, herpesvirusinfektion, genital herpes simplex, herpes dermatitis, oftalmisk herpes simplex, positiv herpes simplex-serologi.

<sup>2</sup> Herpes zoster-infektioner omfatter: Herpes zoster, herpes zoster kutan spredt, oftalmisk herpes zoster, oftalmisk herpes, neurologisk herpes zoster infektion, herpes zoster meningitis.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Termer, der er markeret med en stjerne (\*) i Tabel 1, omfatter bivirkninger, der er rapporteret som infusionsrelaterede reaktioner (IAR). IAR'er omfatter også atrieflimren og anafylaksi, der optræder med en hyppighed under 0,5 % grænsen for behandlingsrelaterede bivirkninger. (se pkt. 4.4).

#### Sikkerhedsprofil i langsigtet opfølgning

Typen af bivirkninger, herunder alvorlighed og sværhedsgrad, der blev observeret hos LEMTRADA-behandlingsgrupper gennem al tilgængelig opfølgning, herunder patienter, der modtog yderligere behandlingsforløb, lignede dem i de aktivt kontrollerede forsøg. Forekomsten af IAR'er var højere i 1. behandlingsforløb end i efterfølgende behandlingsforløb.

Hos patienter, der fortsatte fra kontrollerede kliniske studier, og som ikke modtog yderligere LEMTRADA efter de 2 initiale behandlingsforløb, var hyppigheden (hændelser pr. personår) af de fleste bivirkninger sammenlignelig med eller reduceret i år 3-6 sammenlignet med år 1 og 2. Hyppigheden af thyreoideabivirkninger var højest i år 3 og aftog derefter.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I kontrollerede kliniske studier fik to MS-patienter utilsigtet op til 60 mg LEMTRADA (dvs. totaldosis for første behandlingsforløb) i én infusion, og de oplevede alvorlige reaktioner (hovedpine, udslæt og enten hypotension eller sinustakykardi). Højere LEMTRADA-doser end dem, som er testet i kliniske studier, kan øge intensiteten og/eller varigheden af infusionsrelaterede bivirkninger eller dets immuneffekter.

Der er ingen kendt antidot for overdosering af alemtuzumab. Behandling består af seponering af lægemidlet og understøttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektivt immunsuppressivt middel. ATC kode: L04AA34.

#### Virkningsmekanisme

Alemtuzumab er et rekombinant DNA-afledt humaniseret monoklonalt antistof rettet mod 21-28 kD celleoverfladeglykoprotein CD52. Alemtuzumab er et IgG1-kappa-antistof med human variabel struktur og konstante regioner samt komplementær-determinerende regioner fra et rottemonoklonalt antistof. Antistoffet har en molekylvægt på cirka 150 kD.

Alemtuzumab binder til CD52, som er et celleoverfladeantigen, der findes i høje niveauer på T- (CD3<sup>+</sup>) og B- (CD19<sup>+</sup>) lymfocytter og i lavere niveauer på *natural killer*(NK-) celler, monocytter og makrofager. Der er registreret lidt eller intet CD52 på neutrofiler, plasmaceller og knoglemarvsstamceller. Alemtuzumab virker via antistofafhængig cellulær cytolyse og komplementmedieret lyses efterfølgende celleoverfladebinding til T- og B-lymfocytter.

Det er ikke fuldt belyst, via hvilke mekanismer LEMTRADA udøver dets terapeutiske effekter. Forskning tyder dog på immunmodulerende effekter via deplektion og repopulation af lymfocytter, herunder:

- Ændringer i antal, proportioner og egenskaber for visse lymfocytundergrupper efter behandling
- Øget repræsentation af regulatoriske T-celleundergrupper
- Øget repræsentation af *memory* T- og B-lymfocytter
- Forbigående effekter på komponenter med naturlig immunitet (dvs. neutrofiler, makrofager, NK-celler)

Reduktion i niveauet af cirkulerende B- og T-celler via LEMTRADA og efterfølgende repopulation kan reducere potentialet for angreb, hvilket i sidste ende forsinker sygdomsudviklingen.

#### Farmakodynamisk virkning

LEMTRADA udtømmer cirkulerende T- og B-lymfocytter efter hvert behandlingsforløb med de lavest observerede værdier 1 måned efter et behandlingsforløb (det tidligste postbehandlingstidspunkt i fase-3-studier). Lymfocytter repopuleres over tid, og B-cellegendannelse er normalt afsluttet inden for 6 måneder. CD3<sup>+</sup>- og CD4<sup>+</sup>-lymfocytantal stiger langsommere mod normalen, men er generelt ikke vendt tilbage til *baseline* ved 12-måneders postbehandling. Cirka 40 % af patienterne havde totale lymfocytantal, der nåede den laveste normalgrænse (LLN) inden for 6 måneder efter hvert behandlingsforløb, og ca. 80 % af patienterne havde totale lymfocytantal, der nåede LLN inden for 12 måneder efter hvert behandlingsforløb.

Neutrofiler, monocytter, eosinofiler, basofiler og *natural killer* celler er kun midlertidigt påvirkede af LEMTRADA.

### Klinisk virkning og sikkerhed

LEMTRADAs sikkerhed og virkning blev evalueret i 3 randomiserede, rater-blindede, aktiv-komperator kliniske forsøg og et ukontrolleret, rater-blindet forlængelsesstudie med RRMS-patienter.

**Studiedesign/demografi for studie 1, 2, 3 og 4 fremgår af tabel 2.**

<b>Tabel 2: Studiedesign og baseline-karakteristika for studie 1,2, 3 og 4</b>			
	<b>Studie 1</b>	<b>Studie 2</b>	<b>Studie 3</b>
<b>Navn på studie</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
<b>Studiedesign</b>	Kontrolleret, randomiseret, rater-blindet	Kontrolleret, randomiseret, rater- og dosis-blindet	Kontrolleret, randomiseret, rater-blindet
Sygdomsanamnese	Patienter med aktiv MS, defineret som mindst 2 angreb inden for de foregående 2 år.		Patienter med aktiv MS, defineret som mindst 2 angreb inden for de foregående 2 år og 1 eller flere kontrastforstærkende læsioner
Varighed	2 år		3 år <sup>‡</sup>
Studiepopulation	Behandlingsnaive patienter	Patienter med utilstrækkelig respons på tidligere behandling*	Behandlingsnaive patienter
<b>Baseline-karakteristika</b>			
Gennemsnitsalder (år)	33	35	32
Gennemsnitlig/median sygdomsvarighed	2/1,6 år	4,5/3,8 år	1,5/1,3 år
Gennemsnitlig varighed af tidligere MS-behandling ( $\geq 1$ lægemidler anvendt)	Ingen	36 måneder	Ingen
Andel, der tidligere har fået $\geq 2$ MS-behandlinger	Ikke relevant.	28 %	Ikke relevant.
Gennemsnitlig EDSS-score ved <i>baseline</i>	2,0	2,7	1,9
	<b>Studie 4</b>		
Navn på studie	CAMMS03409		
Studiedesign	Ukontrolleret, rater-blindet forlængelsesstudie		
Studiepopulation	Patienter, der deltog i CAMMS223, CAMMS323 eller CAMMS32400507 (se <i>baseline</i> karakteristika ovenfor)		
Varighed af opfølgning	4 år		

\* Defineret som patienter med mindst 1 angreb under behandling med betainterferon eller glatirameracetat efter at have været i behandling med lægemidlet i mindst 6 måneder.

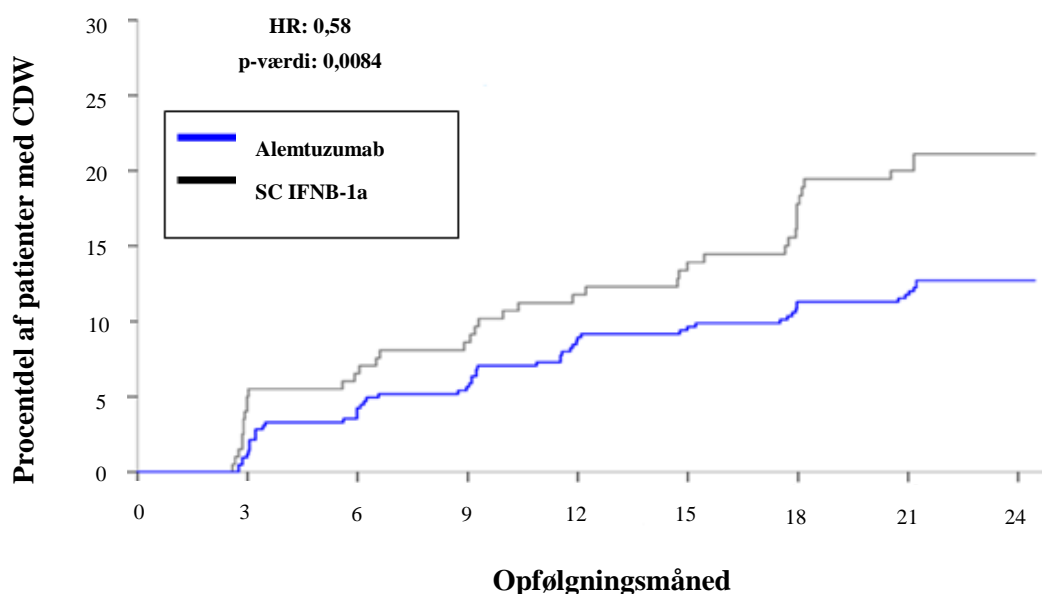
‡ Studiets primære endepunkt blev nået efter 3 år. Yderligere opfølgning gav data gennem en median på 4,8 år (maks. 6,7).

Resultaterne for studie 1 og 2 er vist i tabel 3.

<b>Tabel 3: Vigtige kliniske og MRI-endepunkter fra studie 1 og 2</b>				
	<b>Studie 1</b>		<b>Studie 2</b>	
<b>Studiets navn</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
<b>Kliniske endepunkter</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N = 376)</b>	<b>IFNβ-1a s.c. (N = 187)</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N = 426)</b>	<b>IFNβ-1a s.c. (N = 202)</b>
<b>Attakhypighed<sup>1</sup></b>				
Årlig attakhypighed (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)
<i>Rate ratio</i> (95 % CI) Risikoreduktion	0,45 (0,32 - 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39 - 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
<b>Funktionstab<sup>1</sup></b> (Bekræftet funktionstabs forværring [CDW] <sup>2</sup> Patienter med 6 måneder CDW (95 % CI)	8,00 % (5,7 - 11,2)	11,1 % (7,3 - 16,7)	12,7 % (9,9 - 16,3)	21,1 % (15,9 - 27,7)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)	0,70 (0,40 - 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38 - 0,87) (p = 0,0084)	
Patienter uden attaker ved år 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)
Ændring fra <i>baseline</i> i EDSS ved år 2 <sup>3</sup> (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)
<b>MRI-endepunkter (0 - 2 år)</b>				
Median %-ændring i volumen af MRI-T2- læsioner	-9,3 (-19,6 - -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7 - 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Patienter med nye eller forstørrede T2- læsioner efter år 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Patienter med gadoliniumforstærkede læsioner efter år 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Patienter med nye T1-hypointense læsioner efter år 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Median %-ændring i hjerne- parenkymfraktion	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Co-primære endepunkter: ARR og CDW. Studiet blev betegnet som vellykket, hvis mindst ét af de to co-primære endepunkter blev opnået.</p> <p>2 CDW var defineret som en forøgelse på mindst 1 point på EDSS (<i>expanded disability status scale</i>) fra en <i>baseline</i> EDSS-score <math>\geq 1,0</math> (1,5 point forøgelse for patienter med <i>baseline</i> EDSS på 0), der blev fastholdt i 6 måneder.</p> <p>3 Estimeret ved anvendelse af en blandet model for gentagne målinger.</p>				



**Figur 1: Tid til 6-måneders bekræftet funktionstabs forværring i Studie 2**



#### *Sværhedsgrad af attack*

På linje med effekten på attackhyppighed viste understøttende analyser fra Studie 1 (CAMMS323), at LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant færre LEMTRADA-behandlede patienter, der oplevede alvorlige attaker (61 % reduktion,  $p = 0,0056$ ), og signifikant færre attaker, der medførte steroidbehandling (58 % reduktion,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med IFN $\beta$ -1a.

Understøttende analyser fra Studie 2 (CAMMS32400507) viste, at LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant færre LEMTRADA-behandlede patienter, der oplevede alvorlige attaker (48 % reduktion,  $p = 0,0121$ ), og signifikant færre attaker, der medførte steroidbehandling (56 % reduktion,  $p < 0,0001$ ) eller indlæggelse (55 % reduktion,  $p = 0,0045$ ) sammenlignet med IFN $\beta$ -1a.

#### *Bekræftet funktionstabs forbedring (CDI)*

Tid til indtruffet CDI blev defineret som en reduktion på mindst et point på EDSS fra en *baseline* EDSS-score  $\geq 2$ , der blev fastholdt i mindst 6 måneder. CDI er et mål for forbedring i vedvarende funktionstab. 29 % af patienter, der fik LEMTRADA, nåede CDI i Studie 2, mens kun 13 % af patienterne, der fik subkutan IFN $\beta$ -1a, nåede dette endepunkt. Forskellen er statistisk signifikant ( $p = 0,0002$ ).

Studie 3 (fase 2-studie CAMMS223) evaluerede LEMTRADAs sikkerhed og virkning hos patienter med RRMS i mere end 3 år. Patienterne havde EDSS 0-3,0, mindst 2 MS-attaker i løbet af de forudgående 2 år og  $\geq 1$  gadoliniumforstærket læsion ved studiestart. Patienterne havde ikke tidligere fået behandling for MS. Patienterne blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag ( $N = 108$ ) eller 24 mg/dag ( $N = 108$ ), givet én gang dagligt i 5 dage i Måned 0 og i 3 dage ved Måned 12, eller med IFN $\beta$ -1a 44  $\mu$ g s.c. ( $N = 107$ ) administreret 3 gange om ugen i 3 år. 46 patienter fik et tredje behandlingsforløb med LEMTRADA på 12 mg/dag eller 24/mg dag i 3 dage ved Måned 24.

Efter 3 år reducerede LEMTRADA risikoen for 6-måneders-CDW med 76 % (*hazard ratio* 0,24 [95 % CI: 0,110 - 0,545],  $p < 0,0006$ ) og reducerede ARR med 67 % (*rate ratio* 0,33 [95 % CI: 0,196 - 0,552],  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med subkutan IFN $\beta$ -1a. LEMTRADA 12 mg/dag medførte signifikant lavere EDSS-scoring (forbedring sammenlignet med *baseline*) 2 år efter opfølgning sammenlignet med IFN $\beta$ -1a ( $p < 0,0001$ ).

### *Data for langtids effekt*

Studie 4 var et fase 3, multicenter, åben-label, rater-blindet, effekt og sikkerheds forlænget studie for patienter med RRMS, der deltog i studie 1, 2 eller 3 (tidligere fase 3 og 2 studier) for at vurdere langtids effekt og sikkerhed af Lemtrada. Studiet viser effekt og sikkerhed gennem en median på 6 år fra indgangen til studierne 1 og 2. Patienterne i forlængningsstudiet (studie 4) var berettiget til at modtage yderligere LEMTRADA-behandlingsforløb efter behov ved dokumentation af fornyet sygdomsaktivitet, defineret som forekomsten af  $\geq 1$  MS-attakker og/eller  $\geq 2$  nye eller forstørrede hjerne- eller spinalskader på magnetisk resonansbilleddannelse (MRI). Yderligere LEMTRADA-behandlinger blev administreret som 12 mg/dag i 3 på hinanden følgende dage (samlet dosis 36 mg) mindst 12 måneder efter det foregående behandlingsforløb.

91,8% af patienterne behandlet med LEMTRADA 12 mg i studie 1 og 2 indgik i studie 4. 82,7% af disse patienter gennemførte studiet. Omkring halvdelen (51,2%) af patienterne, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2, som indgik i studie 4, modtog kun de første 2 behandlingsforløb af LEMTRADA og ingen anden sygdomsmodificerende behandling gennem 6 års opfølgning.

46,6% af patienterne, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2, modtog yderligere behandlingsforløb efter dokumenteret bevis for MS-sygdomsaktivitet (atak og/eller MRI) og den behandlende læges beslutning om at trække sig tilbage. Ingen karakteristika ved studieindgang identificerede patienter, der senere ville modtage et eller flere yderligere behandlingsforløb.

Gennem 6 års indledende LEMTRADA-behandling viste patienterne, der fortsatte i opfølgningen, antal MS-attakker, hjerne læsionsdannelse på MRI og hjernevolumentab, som var i overensstemmelse med LEMTRADAs behandlingseffekter i studie 1 og 2, samt overvejende stabile eller forbedrede invaliditets scorer. Inklusiv opfølgning i studie 4 havde patienter, der oprindeligt blev behandlet med LEMTRADA i henholdsvis studie 1 og 2, ARR'er 0,17 og 0,23. CDW blev set i 22,3% og 29,7%, mens 32,7% og 42,5% opnåede CDI. Hvert år i studie 4 fortsatte patienter fra begge studier med at vise lav risiko for at danne nye T2 (27,4% til 33,2%) eller gadoliniumfremhævede læsioner (9,4% til 13,5%) og den gennemsnitlige årlige procentvise ændring i hjerneparenkymfraktionen varierede fra 0,19% til 0,09%.

Blandt patienter, der modtog et eller to yderligere LEMTRADA-behandlingsforløb, blev der set forbedringer i atak rate, MRI-aktivitet og gennemsnitlige funktionstabsresultater efter en første eller anden LEMTRADA-behandling (behandlingsforløb 3 og 4) i forhold til resultaterne i det foregående år. For disse patienter faldt ARR fra 0,79 i året før behandlingsforløb 3 til 0,18 et år efter, og den gennemsnitlige EDSS score fra 2,89 til 2,69. Procentdelen af patienter med nye eller forstørrende T2-læsioner faldt fra 50,8% året før behandlingsforløb 3 til 35,9% et år efter og nye gadolinium-fremhævede læsioner fra 32,2% til 11,9%. Lignende forbedringer i ARR, gennemsnitlig EDSS score og T2 og gadolinium-fremhævede læsioner blev set efter behandlingsforløb 4 sammenlignet med det foregående år. Disse forbedringer blev efterfølgende opretholdt, men der kan ikke fastslås konkrete konklusioner med hensyn til den langsigtede effekt (fx 3 og 4 år efter yderligere behandlingsforløb), fordi mange patienter gennemførte studiet, inden de nåede disse tidspunkter.

Fordele og risici ved 5 eller flere behandlingsforløb er ikke fastslået.

### *Immunogenicitet*

Som ved alle terapeutisk proteiner er der potentiale for immunogenicitet. Data afspejler den procentdel af patienter, hvis testresultater blev betraget som værende positive for antistoffer mod alemtuzumab vha. en enzymkoblet immunadsorptionsanalyse (ELISA) og bekræftet ved kompetitiv bindingsteknik. Positive prøver blev yderligere undersøgt for beviser på *in vitro* inhibering vha. flowcytometriteknik. Patienter i kliniske MS-studier fik indsamlet serumprøver 1, 3 og 12 måneder efter hvert behandlingsforløb til bestemmelse af anti-alemtuzumab-antistoffer. Cirka 85 % af de patienter, der fik LEMTRADA, blev testet positive for anti-alemtuzumab-antistoffer i løbet af studiet, og  $\geq 90\%$  af disse patienter blev også testet positive for antistoffer, der hæmmede LEMTRADA-binding *in vitro*. Patienter, der udviklede anti-alemtuzumab-antistoffer, gjorde dette inden for 15 måneder efter den første eksponering. Gennem 2 behandlingsforløb var der ingen sammenhæng mellem tilstedeværelse af anti-alemtuzumab eller hæmmende anti-alemtuzumab-antistoffer og reduktion i effektivitet, ændring i farmakodynamiske egenskaber eller forekomst af bivirkninger, herunder IAR'er. Højttiter anti-alemtuzumab antistoffer observeret hos nogle

patienter var forbundet med ufuldstændig lymfocytudtømming efter et tredje eller fjerde behandlingsforløb, men der var ingen klar påvirkning af anti-alemtuzumab antistoffer på den kliniske effekt eller sikkerhedsprofil af LEMTRADA.

Forekomsten af antistoffer afhænger i høj grad af analysens følsomhed og specificitet. Derudover kan den observerede incidens for antistof- (herunder hæmmende antistof) positivitet i en analyse være påvirket af flere faktorer, herunder analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøveindsamling, anden samtidig lægemiddelbehandling samt underliggende sygdom. Af disse årsager kan en sammenligning af forekomst af antistoffer mod LEMTRADA med forekomst af antistoffer mod andre produkter være misvisende.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med alemtuzumab hos børn fra fødslen til under 10 år til behandling af multipel sklerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med LEMTRADA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved RRMS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

LEMTRADAs farmakokinetiske egenskaber blev evalueret hos i alt 216 patienter med RRMS, der fik intravenøse infusion af enten 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 5 på hinanden følgende dage og derefter i 3 på hinanden følgende dage 12 måneder efter det første behandlingsforløb. Serumkoncentrationen blev forøget for hver dosis i et behandlingsforløb, hvor de højeste observerede koncentrationer opstod efter den sidste infusion i et behandlingsforløb. Administration af 12 mg/dag medførte et gennemsnitligt  $C_{max}$  på 3.014 ng/ml på Dag 5 i det første behandlingsforløb og på 2.276 ng/ml på Dag 3 i det andet behandlingsforløb. Den initiale ( $\alpha$ ) halveringstid var ca. 4-5 dage, var sammenlignelig mellem de 2 forløb og medførte lave eller ikke-detekterbare serumkoncentrationer inden for ca. 30 dage efter hvert behandlingsforløb.

Alemtuzumab er et protein, hvor den forventede metaboliseringsvej er nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer via vidt udbredte proteolytiske enzymer. Der er ikke udført klassiske studier i biotransformation.

Der kan ikke træffes nogen konklusioner ud fra de tilgængelige data vedrørende effekten af race eller køn på LEMTRADAs farmakokinetik. LEMTRADAs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter i alderen 55 år og derover.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Karcinogenese og mutagenese

Der er ingen studier, der evaluerer alemtuzumabs karcinogene og mutagene potentiale.

#### Fertilitet og reproduktion

Behandling med intravenøs alemtuzumab ved doser på op til 10 mg/kg/dag i 5 på hinanden følgende dage (AUC på 7,1 gange human eksponering ved den anbefalede daglige dosis) havde ingen effekt på fertilitet og reproduktionsevne hos hu-CD52-transgenetiske hanmus. Antallet af normale sædceller var signifikant reduceret (< 10 %) i forhold til kontroller, og den procentvise andel af unormale sædceller (adskilte hoveder eller ingen hoveder) var signifikant forøget (op til 3 %). Disse ændringer påvirkede dog ikke fertiliteten og blev derfor ikke betragtet som værende virkninger.

Hos hunmus doseret med intravenøs alemtuzumab op til 10 mg/kg/dag (AUC 4,7 gange den human eksponering ved den anbefalede daglige dosis) i 5 på hinanden følgende dage før indsættelse til vild-type hanmus, blev det gennemsnitlige antal corpus luteum og implantationsområder pr. mus signifikant reduceret

sammenlignet med vehikelbehandlede dyr. Reduceret vægtforøgelse ved drægtighed i forhold til kontroldyrene blev observeret hos drægtige mus, der fik 10 mg/kg/dag.

Et studie af reproduktionstoksicitet hos drægtige mus eksponeret for intravenøse doser af alemtuzumab op til 10 mg/kg/dag (AUC 2,4 gange human eksponering ved den anbefalede dosis på 12 mg/dag) i 5 på hinanden følgende dage under drægtighedsperioden medførte en signifikant stigning i antallet af moderdyr, hvor alle fostre var døde eller resorberede, sammen med en ledsagende reduktion i antallet af moderdyr med levedygtige fostre. Der blev ikke observeret eksterne misdannelser, misdannelser i bløddele eller skeletmisdannelser ved doser på til 10 mg/kg/dag.

Placentapassage og potentiel farmakologisk virkning af alemtuzumab blev registreret hos mus under drægtighed og efter fødslen. I musestudier blev der observeret ændringer i lymfocytal hos unger, der blev eksponeret for alemtuzumab i doser på 3 mg/kg/dag i 5 på hinanden følgende dage (AUC 0,6 gange human eksponering ved den anbefalede dosis på 12 mg/dag) *in utero*. Kognitiv, fysisk og seksuel udvikling af unger, der blev eksponeret for alemtuzumab under diegivning blev ikke påvirket ved alemtuzumab-doser på op til 10 mg/kg/dag.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Dinatriumphosphatdihydrat (E339)  
Dinatriumedetatdihydrat  
Kaliumchlorid E508)  
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)  
Polysorbat 80 (E433)  
Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæske

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Koncentrat

3 år

#### Fortyndet infusionsvæske

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist for 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det, at produktet anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C – 8 °C, beskyttet mod lys.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

#### Koncentrat

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

LEMTRADA leveres i et klart, 2 ml hætteglas med en butylgummiprop og aluminiumshætte med et aftageligt plastiklåg.

Pakningsstørrelse: karton med 1 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Indholdet af hætteglasset skal inspiceres for synlige partikler og misfarvning før anvendelse. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i koncentratet, eller hvis det er misfarvet. Undgå at ryste hætteglas før brug.

Til intravenøs anvendelse skal der suges 1,2 ml LEMTRADA fra hætteglasset til en kanyler via en aseptisk teknik. Injicer koncentratet i 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-infusionsvæske eller (5 %) glucose-infusionsvæske. Dette lægemiddel må ikke fortyndes med andre opløsningsmidler. Posen skal vendes forsigtigt for at blande opløsningen.

LEMTRADA indeholder ingen konserveringsmidler, og der skal derfor tages forholdsregler til at sikre sterilitet. Det anbefales, at det fortyndede produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/869/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 september 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

### Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

### Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Genzyme Limited  
37 Hollands Road  
Haverhill  
Suffolk  
CB9 8PU  
Storbritannien

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføring i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå aftale med de relevante nationale myndigheder om et oplysningsprogram for sundhedspersonale og patienter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved markedsføringen og efter markedsføringen sikre, at alle læger, som har til hensigt at ordinere LEMTRADA, efter aftale med de relevante nationale myndigheder i hver medlemsstat, hvor LEMTRADA markedsføres, får tilsendt en opdateret uddannelsespakke til læger med følgende indhold:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersonale
- Tjekliste til den ordinerende læge
- Patientvejledning
- Patientkort

**Vejledningen til sundhedspersonalet** skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. En beskrivelse af de risici, der er forbundet med brugen af LEMTRADA, dvs.:
  - Immun trombocytopenisk purpura (ITP)
  - Nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom)
  - Thyreoidea-lidelser
2. Anbefalinger til, hvordan disse risici mindskes gennem passende patientrådgivning, monitorering og organisering.
3. Et afsnit med "ofte stillede spørgsmål"

**Tjeklisten til den ordinerende læge** skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. Liste over test, der skal udføres i forbindelse med den indledende screening af patienten
2. Vaccinationsforløb, der skal være afsluttet 6 uger inden behandling
3. Præmedicinering, generel helbredsstatus samt graviditets- og præventionskontrol umiddelbart inden behandling
4. Monitoreringer under behandlingen og i 4 år efter den sidste behandling
5. En specifik angivelse af, at patienten er blevet informeret og forstår risiciene ved alvorlige autoimmune lidelser, infektioner og maligniteter samt forholdsreglerne for at minimere dem

**Patientvejledningen** skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. En beskrivelse af de risici, der er forbundet med brugen af LEMTRADA, dvs.:
  - Immun trombocytopenisk purpura (ITP)
  - Nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom)



- Thyreoidea-lidelser
  - Alvorlige infektioner
2. En beskrivelse af tegn og symptomer på autoimmune risici
  3. En beskrivelse af den bedste fremgangsmåde, hvis der forekommer tegn og symptomer på disse risici (f.eks. hvordan patienten kontakter lægerne)
  4. Anbefalinger til udarbejdelse af en tidsplan for overvågningen

**Patientkortet** skal indeholde følgende hovedpunkter:

1. En advarsel til det sundhedspersonale, der til enhver tid behandler patienten, herunder ved akut behandling, om at patienten er blevet behandlet med LEMTRADA
2. At behandlingen med LEMTRADA kan øge risikoen for:
  - Immun trombocytopenisk purpura (ITP)
  - Nefropati, herunder anti-glomerulær basalmembran-sygdom (anti-GBM-sygdom)
  - Thyreoidea-lidelser
  - Alvorlige infektioner
3. Kontaktdata for den læge, der ordinerer LEMTRADA

### **BILAG III**

### **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON/PAKNING MED 1 HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
alemtuzumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

E339, dinatriumedetatdihydrat, E508, E340, E433, natriumchlorid, vand til injektionsvæske

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas  
12 mg/1,2 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
Anvendes senest 8 timer efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses-eller rystes.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/869/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

LEMTRADA 12 mg koncentrat, sterilt  
alemtuzumab  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1,2 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### LEMTRADA 12 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning alemtuzumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, hvis du får bivirkninger. Det gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får LEMTRADA
3. Sådan får du LEMTRADA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

LEMTRADA indeholder det aktive stof alemtuzumab, der anvendes til behandling af den type af multipel sklerose (MS) hos voksne, der kaldes recidiverende-remitterende MS (RRMS). LEMTRADA helbreder ikke MS, men kan nedsætte antallet af angreb. Det kan også hjælpe med at udsætte eller bedre nogle af tegnene og symptomerne på MS. I kliniske studier oplevede patienter, der blev behandlet med LEMTRADA, færre angreb og havde mindre sandsynlighed for at opleve yderligere funktionsnedsættelse end patienter, der blev behandlet med et beta-interferon, der blev givet flere gange om ugen som indsprøjtning.

#### Hvad er multipel sklerose?

MS er en autoimmun sygdom, der påvirker centralnervesystemet (hjernen og rygmarven). Ved MS angriber immunsystemet fejlagtigt det beskyttende lag (myelin), som omgiver nervefibrene, hvilket giver anledning til, at der opstår en betændelseslignende tilstand (inflammation). Når denne inflammation fremkalder symptomer, kaldes det ofte et "angreb" eller et "tilbagefald". Patienter, der lider af RRMS, oplever angreb, der efterfølges af symptomfri perioder.

De symptomer, du oplever, varierer afhængigt af, hvilken del af centralnervesystemet der er påvirket. Den beskadigelse af nerverne, der sker på grund af inflammationen, kan bedres, men efterhånden som sygdommen skrider frem, kan skaderne akkumulere og blive permanente.

#### Sådan virker LEMTRADA

LEMTRADA virker ved at påvirke immunsystemet, så det begrænser angrebene på nervesystemet.



## 2. Det skal du vide, før du får LEMTRADA

### Du må ikke få LEMTRADA:

- hvis du er allergisk over for alemtuzumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i LEMTRADA (angivet i punkt 6)
- hvis du har HIV-infektion (humant immundefekt-virus)
- hvis du lider af en alvorlig infektion

### Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får LEMTRADA. Efter at have gennemgået et behandlingsforløb med LEMTRADA kan du have en øget risiko for at udvikle andre autoimmune tilstande eller alvorlige infektioner. Det er vigtigt, at du forstår disse risici, og hvordan man holder øje med dem. Du vil få udleveret et patientkort og en patientvejledning med yderligere oplysninger. Da der kan opstå bivirkninger mange år efter behandlingen, er det vigtigt, at du altid har patientkortet på dig, mens du er i behandling og i 4 år efter den sidste infusion med LEMTRADA. Når du går til lægen, også selv om det ikke er for din MS, skal du vise patientkortet til lægen.

Din læge vil tage blodprøver, før din behandling med LEMTRADA sættes i gang. Disse prøver tages for at kontrollere, om du kan få LEMTRADA. Lægen vil også sikre sig, at du ikke lider af visse sygdomme eller lidelser, før din behandling med LEMTRADA sættes i gang.

#### • Autoimmune tilstande

Behandling med LEMTRADA kan øge risikoen for autoimmune tilstande. Det er tilstande, hvor dit immunsystem fejlagtigt angriber din krop. I det følgende finder du oplysninger om visse specifikke tilstande, som er set hos MS-patienter, der har været behandlet med LEMTRADA.

De autoimmune tilstande kan opstå mange år efter behandlingen med LEMTRADA. Derfor er det nødvendigt regelmæssigt at tage blod- og urinprøver indtil 4 år efter den sidste infusion. Disse prøver er også nødvendige, selv om du føler dig rask, og dine MS-symptomer er under kontrol. Derudover er der visse tegn og symptomer, som du selv skal være opmærksom på. Du finder detaljerede oplysninger om tegn og symptomer, prøver og ting, du skal gøre, under punkt 4 – *autoimmune tilstande*.

Du kan finde yderligere nyttige oplysninger om disse autoimmune tilstande (og de prøver, der skal til for at afsløre dem) i **LEMTRADA patientvejledningen**.

#### ○ Primær immun trombocytopeni (ITP)

Almindeligvis har patienter udviklet en **blødningsforstyrrelse**, der skyldes et lavt antal blodplader, og som kaldes primær immun trombocytopeni (ITP). ITP skal diagnosticeres og behandles så hurtigt som muligt, da tilstanden ellers kan blive **alvorlig eller ligefrem dødelig**. Tegn og symptomer på ITP er beskrevet under punkt 4.

#### ○ Nyrelidelse (som f.eks. anti-GBM-sygdom)

I sjældne tilfælde har patienter oplevet autoimmunrelaterede problemer med **nyrerne**, som f.eks. anti-glomerulær basalmembransygdom (anti-GBM sygdom). Tegn og symptomer på nyresygdom er beskrevet under punkt 4. Hvis sådanne lidelser ikke behandles, kan de føre til nyresvigt, der kræver dialyse eller transplantation, og være dødelige.

#### ○ Skjoldbruskkirtel-lidelser

Mange patienter har oplevet en autoimmun lidelse i **skjoldbruskkirtlen**, der påvirker dennes evne til at producere eller kontrollere hormoner, der er vigtige for skofskiftet.

LEMTRADA kan give anledning til forskellige typer af skjoldbruskkirtel-lidelser herunder:

- **Over-aktiv skjoldbruskkirtel** (hypertyreose), hvor skjoldbruskkirtlen producerer for meget hormon
- **Under-aktiv skjoldbruskkirtel** (hypotyreose), hvor skjoldbruskkirtlen ikke producerer tilstrækkeligt med hormon.

Tegn og symptomer på skjoldbruskkirtel-lidelser er beskrevet under punkt 4.

Hvis du udvikler en skjoldbruskkirtel-lidelse, vil det i det fleste tilfælde være nødvendigt, at du får livslang behandling med medicin, der kan kontrollere lidelsen, og i visse tilfælde kan det være nødvendigt at fjerne skjoldbruskkirtlen.

Det er meget vigtigt, at du får den rette behandling for en skjoldbruskkirtel-lidelse, især hvis du bliver gravid efter behandlingen med LEMTRADA. En ubehandlet skjoldbruskkirtel-lidelse kan skade fostret eller skade barnet efter fødslen.

#### ○ **Andre autoimmune tilstande**

I nogle ualmindelige tilfælde har patienter oplevet autoimmune tilstande, der involverer **de røde eller hvide blodlegemer**. Disse lidelser kan diagnosticeres ved hjælp af de blodprøver, som du får taget med regelmæssige mellemrum efter behandlingen med LEMTRADA. Hvis du udvikler en af disse tilstande, vil din læge fortælle dig det og tage de nødvendige foranstaltninger for at behandle dem.

#### ● **Infusionsreaktioner**

De fleste af de patienter, der bliver behandlet med LEMTRADA, vil få bivirkninger på tidspunktet for infusionen eller op til 24 timer efter infusionen. Med henblik på at mindske infusionsreaktionerne vil lægen give dig anden medicin (se punkt 4 – *infusionsreaktioner*).

#### ● **Infektioner**

Patienter, der bliver behandlet med LEMTRADA, har en højere risiko for at få en **alvorlig infektion** (se punkt 4 – *infektioner*). Sædvanligvis kan disse infektioner behandles med standard-medicin.

Med henblik på at reducere risikoen for at få en infektion vil lægen undersøge, om du tager andre lægemidler, der kan påvirke immunsystemet. Derfor **er det vigtigt, at du fortæller lægen om alle de lægemidler, du tager**.

Du skal fortælle det til din læge hvis du lider af en alvorlig infektion, før du begynder LEMTRADA-behandlingen, da **din læge skal udsætte behandlingen, indtil infektionen er helbredt**.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, har højere risiko for at udvikle herpesinfektion (f.eks. **forkølelssår**). Generelt har en patient, der har haft en herpesinfektion én gang, en øget risiko for at udvikle en herpesinfektion igen. Det er også muligt at udvikle en herpesinfektion for første gang. Det anbefales, at lægen ordinerer medicin med henblik på at nedsætte risikoen for at udvikle en herpesinfektion; du skal tage medicinen på de dage, hvor du får LEMTRADA, og i en måned efter behandlingen.

Desuden er infektioner, der kan føre til **forandringer i livmoderhalsen** (cervix), en risiko. Derfor anbefales det, at alle kvindelige patienter screenes hver år, f.eks. i form af et skrab (*smear*) fra livmoderhalsen. Lægen vil forklare dig, hvilke prøver du har behov for.

Patienter, der behandles med LEMTRADA, har ligeledes en højere risiko for at udvikle **listeria infektion** (en bakteriel infektion forårsaget af indtagelse af forurenede fødevarer). Listeria infektion kan forårsage alvorlig sygdom, herunder meningitis, men kan behandles med passende medicin. For at mindske risikoen for dette bør patienter, der får LEMTRADA, ikke spise rått eller delvist rått kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter to uger før behandling, under behandlingen og i mindst en måned efter LEMTRADA-behandlingen.

Lungebetændelse (pneumoni) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfælde forekom inden for den første måned efter behandling med LEMTRADA. Du skal fortælle det til lægen, hvis du får symptomer som åndenød, hoste, hvæsen, brystmerter eller tæthed og hvis du hoster blod op, da disse kan være forårsaget af lungebetændelse.

Hvis du bor i et område, hvor **tuberkulose** er almindelig, kan du have en øget risiko for at blive smittet med tuberkulose. Din læge sørger for screening for tuberkulose.

Hvis du er bærer af en **hepatitis B- eller hepatitis C-infektion** (disse påvirker leveren), er det nødvendigt at udvise særlig forsigtighed, før du får LEMTRADA, da det ikke vides, om behandlingen kan føre til aktivering af hepatitisinfektionen, hvilket i så fald kan skade leveren.

- **Tidligere diagnosticeret cancer**

Hvis du tidligere har fået diagnosen cancer, skal du informere din læge om det.

- **Vacciner**

Det vides ikke, om LEMTRADA påvirker den måde, hvorpå du reagerer på en vaccine. Hvis du ikke har fået alle de vaccinationer, der standardmæssigt kræves, vil din læge beslutte, om du skal have dem før behandlingen med LEMTRADA. Specifikt vil lægen overveje at vaccinere dig mod skoldkopper, hvis du ikke har haft denne sygdom. En eventuel vaccination skal gives mindst 6 uger før, du starter på et behandlingsforløb med LEMTRADA.

Du må IKKE få visse typer af vacciner (**levende virusvacciner**), hvis du har fået LEMTRADA for nylig.

### **Børn og unge**

LEMTRADA er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos MS-patienter under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med LEMTRADA**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig (herunder også eventuelle vaccinationer). Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Ud over LEMTRADA er der andre behandlinger (herunder til behandling af MS eller andre tilstande), der kan påvirke dit immunsystem og dermed din evne til at bekæmpe infektioner. Hvis du bruger en sådan medicin, kan lægen bede dig om at holde op med det, før du starter behandlingen med LEMTRADA.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikre præventionsmetoder under og i 4 måneder efter hvert behandlingsforløb med LEMTRADA.

Hvis du bliver gravid efter behandling med LEMTRADA, og du får en skjoldbruskkirtel-lidelse under graviditeten, er ekstra opmærksomhed nødvendig. Skjoldbruskkirtel-lidelser kan være skadelige for barnet (se punkt 2 - *autoimmune tilstande*).

### **Amning**

Det vides ikke, om LEMTRADA kan overføres til barnet via mælk, med det er en risiko. Derfor frarådes det, at du ammer under og i 4 måneder efter hvert behandlingsforløb med LEMTRADA. Brystmælk har dog en række fordele (blandt andet kan den beskytte barnet mod infektioner), så du skal tale med din læge, hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil rådgive dig om, hvad der er bedst for dig og dit barn.

### **Frugtbarhed**

Under selve behandlingen og i 4 måneder derefter kan du have LEMTRADA i kroppen. Det vides ikke, om LEMTRADA påvirker frugtbarheden i denne periode. Tal med lægen, hvis du planlægger at forsøge at blive gravid.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mange patienter oplever bivirkninger i forbindelse med infusion eller inden for 24 timer efter infusion af LEMTRADA, og nogle af disse kan gøre det usikkert at køre bil og betjene maskiner, for eksempel svimmelhed. Hvis dette skulle ske, skal du standse den pågældende aktivitet, indtil du får det bedre.

### **LEMTRADA indeholder kalium og natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol **kalium** (39 mg) per infusion, dvs. det i det væsentlige er 'kaliumfrit'.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol **natrium** (23 mg) per infusion, dvs. det i det væsentlige er 'natriumfrit'.

### 3. Sådan får du LEMTRADA

Din læge vil forklare dig, hvordan LEMTRADA skal gives. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**Den indledende behandling** du får vil bestå af én infusion hver dag i 5 dage (behandlingsforløb 1) og én infusion hver dag i 3 dage et år senere (behandlingsforløb 2).

Mellem de to forløb får du ingen behandling med LEMTRADA.

Nogle patienter kan få et eller to yderligere behandlingsforløb, hvis de har symptomer eller tegn på MS-sygdom efter de første to behandlingsforløb. Et yderligere behandlingsforløb består af én infusion hver dag i 3 dage i administreret mindst et år efter den forudgående behandling.

Den maksimale daglige dosis er én infusion.

LEMTRADA gives som en infusion i en vene. Hver infusion tager cirka 4 timer. 2 behandlingsforløb kan reducere MS-aktiviteten i op til 6 år. Overvågning af bivirkninger og regelmæssige blod- og urinprøver skal fortsætte i 4 år efter den sidste infusion.

Nedenstående skema kan være en hjælp til bedre at forstå, hvor længe behandlingen virker, og den påkrævede opfølgning.



**\*BEMÆRK:** Et studie, der fulgte patienter i 6 år efter første infusion (behandlingsforløb 1) har vist, at et flertal af patienterne ikke behøver yderligere behandling efter de 2 indledende behandlingsforløb.

#### Opfølgning efter behandling med LEMTRADA

Så snart du har fået LEMTRADA, skal du med regelmæssige mellemrum have taget prøver for at sikre, at eventuelle bivirkninger opdages og behandles korrekt. Disse prøver skal fortsætte indtil 4 år efter den sidste infusion og er beskrevet under punkt 4 - *de vigtigste bivirkninger*.

#### Hvis du får for meget LEMTRADA

Patienter, der ved et uheld fik for meget LEMTRADA i én infusion, oplevede alvorlige bivirkninger som f.eks. hovedpine, udslæt, lavt blodtryk eller hurtigere puls. Doser, der er højere end den anbefalede dosis, kan resultere i alvorligere eller længerevarende infusionsreaktioner (se punkt 4) eller en kraftigere indvirkning på immunsystemet. Behandlingen består i at afbryde infusionen med LEMTRADA og afhjælpe symptomerne.

Spørg din læge, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **vigtigste bivirkninger** er **autoimmune tilstande**, der beskrives under punkt 2, og som omfatter:

- **ITP (blødningsforstyrrelse)** (almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): kan vise sig som små, spredte, røde, lyserøde eller violette prikker eller pletter på huden; at du lettere får blå mærker; blødning fra et sår, som er svært at stoppe; kraftigere, længere eller hyppigere menstruationer end normalt; blødning i perioden mellem menstruationerne, blødende gummer eller næseblødning, der er nyopstået, eller som det tager længere end normalt at få stoppet; eller at du hoster blod op.
- **nyrelidelser** (sjældent - kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer): kan vise sig som blod i urinen (urinen er rød eller te-farvet) eller som hævede ben eller fødder. Det kan også føre til lungeskader, der kan resultere i, at du hoster blod op.

**Hvis du bemærker nogle af disse tegn eller symptomer på blødningsforstyrrelser eller nyrelidelser, skal du straks kontakte lægen for at fortælle om symptomerne. Hvis du ikke kan få fat på din egen læge, skal du straks søge anden lægehjælp.**

- **lidelser i skjoldbruskkirtlen** (meget almindelig - kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): kan vise sig som overdreven svedtendens; uforklarligt vægttab eller vægtstigning; hævede øjne; nervøsitet; hurtig puls; kuldefølelse; øget træthed; nyopstået forstoppelse.
- **lidelser, der involverer de røde og hvide blodlegemer** (ikke almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), og som diagnosticeres ved hjælp af blodprøver.

Alle disse alvorlige bivirkninger kan dukke op mange år efter, du har fået LEMTRADA. **Hvis du bemærker nogle af disse tegn eller symptomer, skal du straks kontakte din læge for at fortælle om dem.** Du vil også regelmæssigt få taget blod- og urinprøver for at sikre, at disse tilstande **bliver behandlet med det samme**, hvis de skulle opstå.

#### Oversigt over prøver for autoimmune tilstande:

Prøve	Hvornår?	Hvor længe?
<b>Blodprøve</b> (for at diagnosticere alle de alvorlige bivirkninger, der er anført ovenfor)	<b>Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen</b>	<b>Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion</b>
<b>Urinprøve</b> (yderligere prøve for at diagnosticere nyrelidelser)	<b>Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen</b>	<b>Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion</b>

Hvis du efter denne periode har symptomer på ITP eller lidelser i nyrer eller skjoldbruskkirtel, vil din læge tage flere prøver. Du skal også fortsætte med at være opmærksom med tegn og symptomer på bivirkninger, efter de fire år er forløbet, sådan som det er beskrevet i patientvejledningen, og du skal fortsætte med at have patientkortet på dig.

En anden **væsentlig bivirkning** er en **øget risiko for infektioner** (se herunder for oplysninger om, hvor ofte patienterne rammes af infektioner). I de fleste tilfælde er disse lette, men **alvorlige infektioner** kan forekomme.

**Fortæl det straks til din læge**, hvis du mærker nogle af disse tegn på infektion

- feber og/eller kulderystelser
- hævede lymfekirtler

For at nedsætte risikoen for visse infektioner kan din læge beslutte at vaccinere dig mod skoldkopper og/eller give dig andre vaccinationer, som lægen mener, du har behov for (se punkt 2 - *Vacciner*). Din læge kan også ordinere medicin mod forkølelsessår (se punkt 2 - *Infektioner*).

De **hyppigste bivirkninger** er **infusionsreaktioner** (se herunder for oplysninger om, hvor ofte patienterne oplever disse), som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller op til 24 timer efter infusionen. I de fleste tilfælde er disse lette, men visse alvorlige reaktioner kan forekomme. I visse tilfælde kan allergiske reaktioner forekomme.

Med henblik på at mindske infusionsreaktionerne vil lægen give dig medicin (kortikosteroider) før hver af de første 3 infusioner i et behandlingsforløb med LEMTRADA. Der kan også gives anden behandling for at mindske reaktionerne enten før infusionen, eller når du får symptomer. Desuden vil du blive overvåget under infusionen og i 2 timer efter afslutningen af infusionen. I tilfælde af alvorlige reaktioner kan man nedsætte infusionshastigheden eller helt stoppe infusionen.

Der henvises til **LEMTRADA patientvejledningen** for yderligere oplysninger om disse hændelser.

Du kan få følgende **bivirkninger**:

**Meget almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- **Infusionsreaktioner**, som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen: ændret puls, hovedpine, udslæt, udslæt på kroppen, feber, nældefeber, kulderystelser, kløe, rødme i ansigtet og på halsen, træthedsfølelse, kvalme
- **Infektioner**: infektioner i luftvejene som f.eks. forkølelse og bihulebetændelse, urinvejsinfektioner, herpes infektioner, herunder herpes zoster infektioner
- Nedsat antal hvide blodlegemer (lymfocytter, leukocytter)
- Lidelser i skjoldbruskkirtlen såsom overaktiv eller underaktiv skjoldbruskkirtel

**Almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- **Infusionsreaktioner**, som kan opstå på tidspunktet for infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen: fordøjelsesbesvær, ubehag i brystet, smerter, svimmelhed, smagsforstyrrelser, søvnbesvær, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed, lavt blodtryk, smerter på infusionsstedet.
- **Infektioner**: hoste, øreinfektion, influenzalignende symptomer, bronkitis, lungebetændelse, svamp i munden (trøske) eller skeden, helvedesild, forkølelsessår, hævede eller forstørrede lymfekirtler, influenza
- forøgelse af antallet af hvide blodlegemer, såsom neutrofiler, eosinofiler, (forskellige blodlegemer), blegthed og træthed på grund af blodmangel, fald i procent af røde blodlegemer, få eller mange blå mærker eller let eller megen blødning, hævelse af lymfeknuder
- smerter i ryg, nakke eller i arme eller ben, muskelsmerter, muskelkramper, ledsmerter, smerter i mund eller hals
- betændelseslignende tilstand (inflammation) i mund, gummer eller tunge
- generel følelse af ubehag, svækkelse, opkastning, diarré, mavesmerter, mave-tarm-infektion, hikke
- unormal levertest
- halsbrand
- unormale tilstande, som kan konstateres ved undersøgelser: blod eller protein i urinen, langsom puls, uregelmæssig eller unormal puls, højt blodtryk, nedsat nyrefunktion, hvide blodlegemer i urinen
- blodudtrædning
- MS-attak
- rysten, følelseløshed, sviende eller prikkende følelse
- autoimmun over-aktiv eller under-aktiv skjoldbruskkirtel, skjoldbruskkirtel antistoffer eller hævelse af skjoldbruskkirtlen i halsen (struma)

- hævede arme og/eller ben
- synsproblemer, øjenbetændelse med røde øjne og tåreflåd, øjensygdom forbundet med sygdom i skjoldbruskkirtlen
- fornemmelse af at snurre rundt eller miste balancen
- angstfølelse, depression
- unormalt kraftig, langvarig eller uregelmæssig menstruation
- akne, hudrødme, overdreven svedtendens, misfarvning af huden
- næseblødning, blå mærker
- hårtab

**Ikke almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- **Infektioner:** tandinfektion, tandbyld, maveinfluenza, inflammation i tandkødet, neglesvamp, betændelse i mandlerne, akut bihulebetændelse, bakteriel hudinfektion, lungebetændelse
- fodsvamp
- overdrevet immunreaktion
- unormale skraber (smear) fra skeden, bakteriel infektion i skeden
- øget følsomhed i huden, føleforstyrrelse som følelsesløshed, prikkende fornemmelse og smerte
- dobbeltsyn
- ørepine
- synkebesvær, halsirritation, astma, hoste med slim
- vægttab, vægtstigning, reduktion af røde blodlegemer, forhøjet blodsukker, forøgelse af de røde blodlegemers størrelse
- forstoppelse, sure opstød, mundtørhed
- blødning fra endetarm
- blødning fra gummerne
- nedsat appetit
- blæredannelse, nattesved, ansigtshævelse, eksem eller irritation af huden/udslæt, eksem, hudlæsioner
- muskel- og knoglesmerter, stivhed, ubehag i arme eller ben, muskelsmerter i brystet
- nyresten, udskillelse af ketonstoffer i urinen
- nedsat/svagt immunsystem
- forøgelse af antallet af hvide blodlegemer: monocytose

**Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- listeriose (infektion med bakterien *Listeria monocytogenes*)/*listeria meningitis*

Vis Patientkortet og denne indlægsseddel til alle læger, der behandler dig, ikke kun til din neurolog.

Disse oplysninger findes også på Patientkortet og i den patientvejledning, du har fået af lægen.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på yderpakningen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Det anbefales at anvende produktet umiddelbart efter fortynding på grund af den mulige risiko for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler i væsken, og/eller væsken i hætteglasset er misfarvet.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toiletet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### LEMTRADA indeholder

**Aktivt stof:** alemtuzumab.

Hvert hætteglas indeholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml.

### Øvrige indholdsstoffer:

- dinatriumfosfatdihydrat (E339)
- dinatriumedetatdihydrat
- kaliumchlorid (E508)
- kaliumdihydrogenfosfat (E340)
- polysorbat 80 (E433)
- natriumchlorid
- vand til injektionsvæske

### Udseende og pakningsstørrelser

LEMTRADA er et klart, farveløst til let gulligt koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), som leveres i et hætteglas af glas med prop.

Der er 1 hætteglas i hver karton.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

### Fremstiller

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

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44353 (0) 1 403 56 00

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

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

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Som en hjælp til oplysning af patienter om mulige bivirkninger og vejledning i, hvad der skal gøres i tilfælde af visse bivirkninger, findes følgende materialer vedr. risikominimering:

- 1 Patientkort: Til patienten til at vise til andet sundhedspersonale for at gøre opmærksom på, at denne patient er i behandling med LEMTRADA
- 2 Patientvejledning: Med yderligere oplysninger om autoimmune reaktioner, infektioner og andre oplysninger.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

## **Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

### **Oplysninger om risikominimering - autoimmune tilstande**

- Det er yderst vigtigt, at din patient forstår nødvendigheden af de regelmæssige prøver, der skal tages, (i 4 år efter den sidste infusion) også selv om, de er asymptomatiske, og deres MS-sygdom er velkontrolleret.
- Du skal planlægge denne periodiske overvågning sammen med patienten.
- Patienter, der har problemer med at overholde disse aftaler, kan behøve yderligere rådgivning for at understrege de risici, der er forbundet med ikke at møde op til planlagte prøvetagninger.
- Du skal overvåge analyseresultaterne og være på vagt over for symptomer på bivirkninger.
- Gennemgå LEMTRADA patientvejledningen og indlægssedlen sammen med patienten. Mind patienten om at være opmærksom på symptomer, der relaterer sig til autoimmune tilstande, og at søge lægehjælp, hvis der er noget, han/hun er bekymret for.

Der findes også oplysningsmaterialer til sundhedspersonale:

- LEMTRADA vejledning til sundhedspersonale
- LEMTRADA træningsmodul
- LEMTRADA tjekliste til den ordinerende læge

Læs produktresuméet (findes på EMAs hjemmeside, anført herover) for yderligere oplysninger.

### **Oplysninger om klargøring forud for administration af LEMTRADA og om patientovervågning**

- Patienten skal præmedicineres med kortikosteroider umiddelbart inden LEMTRADA-infusionen i de første 3 dage af alle behandlingsforløb. Derudover kan præmedicinering med antihistaminer og/eller antipyretika før administration af LEMTRADA også overvejes.
- Der skal gives oral profylakse mod herpes til alle patienter under behandlingen og i 1 måned derefter. I kliniske studier blev patienter behandlet med 200 mg aciclovir to gange om dagen eller behandling ækvivalent hermed.
- Udfør *baseline*-test og screening som beskrevet i produktresuméet pkt. 4.
- Indholdet af hætteglasset skal undersøges for partikler og misfarvning før administration. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er partikler i koncentratet, eller hvis det er misfarvet. HÆTTEGLASSENE MÅ IKKE OMRYSTES FØR BRUG.

- Brug aseptisk teknik til at trække 1,2 ml LEMTRADA fra hætteglasset og injicere det i 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-infusionsvæske eller (5 %) glucose-infusionsvæske. Posen skal vendes forsigtigt for at blande opløsningen. Der skal udvises omhu for at sikre sterilitet af den klargjorte infusionsvæske, især fordi den ikke indeholder konserveringsmidler.
- LEMTRADA-infusionsvæske administreres via intravenøs administration over cirka 4 timer.
- Der må ikke tilsættes andre lægemidler til LEMTRADA-infusionsvæske, ligesom sådanne ikke må infunderes via den samme intravenøse slange.
- Det anbefales, at produktet anvendes umiddelbart efter fortynding på grund af den mulige risiko for mikrobiel forurening. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør ikke være længere end 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mod lys.
- Procedurerne for korrekt håndtering og bortskaffelse skal overholdes. Spildt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
- Efter hver infusion skal patienten holdes under opsyn i 2 timer for infusionsassocierede reaktioner. Ved behov kan der gives symptomatisk behandling - se produktresuméet. Fortsæt med at tage prøver for autoimmune tilstande hver måned indtil 4 år efter sidste infusion. Der henvises til LEMTRADA vejledning til sundhedspersonale for yderligere oplysninger, eller læs produktresuméet, der findes på EMAs hjemmeside, anført herover.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for alemtuzumab er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Alemtuzumab virker via antistofafhængig cellulær cytolyse og komplementmedieret lyse efterfølgende celleoverfladebinding til T- og B-lymfocytter med deraf følgende reduktion i niveauet af cirkulerende T- og B-celler, som øger risikoen for infektioner eller forværring af eksisterende infektioner. På grundlag af virkningsmekanismen og den biologiske sandsynlighed for forværring af aktive infektioner anbefales det at tilføje en kontraindikation mod at initiere alemtuzumab-behandling hos patienter med svær aktiv infektion indtil infektionen er helbredt.

Baseret på data fra den undersøgte periode er der identificeret en kausal årsagssammenhæng mellem listeriose/listeria meningitis og alemtuzumabbehandling før og under starten af behandlingen. I alt 26 alvorlige hændelser vedrørende listeriose er rapporteret, heriblandt blev der efter markedsføring identificeret et dødeligt tilfælde, hvor en kausal årsagssammenhæng med alemtuzumab ikke kunne udelukkes. Desuden blev der foretaget en evaluering af tid til indtræden af listeriose i denne gennemgang. En bivirkningsrapport nævnte, at som i de fleste andre tilfælde af listeriose, begyndte symptomerne hurtigt efter den seneste alemtuzumab-infusion, hvilket tyder på, at patienterne kunne have været inficeret med bakterierne allerede før alemtuzumab-infusionerne. Inkubationsperioden for invasiv listeriose er fundet bred (median 8 dage, interval 1-67 dage). For tilfælde med involvering af centralnervesystemet (CNS) er perioden mere smal (median 9 dage, interval 1-14 dage) (Goulet et al. 2013). I et andet studie er median inkubationsperioden 11 dage, og 90% forekommer inden for 28 dage. Baseret på denne observation og på grund af den brede inkubationsperiode for Listeria-smitsomme stoffer, som normalt er to uger, anbefaler PRAC en tilføjelse til den eksisterende advarsel så at eventuelle listeriaforurenede fødevarer bør undgås ikke kun en måned efter, men også to uger før og under alemtuzumabinfusion.

Baseret på data fra den undersøgte periode er der identificeret en årsagssammenhæng mellem pneumonitis og alemtuzumab-behandling. I kliniske studier havde 6 ud af 1217 (0,5 %) LEMTRADA-behandlede patienter pneumonitis af varierende sværhedsgrad. Tilfælde af overfølsomhedspneumonitis med fibrose er forekommet. Yderligere rapporterede tilfælde, hvoraf et flertal forekom efter markedsføring, og nogle skete mindre end en måned (n = 18) efter behandling med alemtuzumab, har fået indehaveren af markedsføringstilladelsen til at tilføje oplysninger for at advare om muligheden for at udvikle pneumoni hos patienter behandlet med alemtuzumab.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for alemtuzumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder alemtuzumab, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.