

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 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.

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

Opfølgning af patienter

Behandlingen anbefales som 2 behandlingsforløb (se dosering) med sikkerhedsopfølgning af patienten fra behandlingens start og 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.

Derudover kan præmedicinering med antihistaminer og/eller antipyretika 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 55 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.

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 i 48 måneder efter den sidste LEMTRADA-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 behandling med alemtuzumab.

Immun trombocytopenisk purpura (ITP)

Der er observeret alvorlige tilfælde af ITP hos ca. 1 % af de patienter, der blev behandlet i kontrollerede kliniske MS-forsøg. I et kontrolleret klinisk forsøg med patienter med MS udviklede én patient ITP, der ikke blev diagnosticeret før implementering af krav om månedlige blodprøver. Patienten døde af intracerebral blødning. ITP er normalt opstået mellem 14 og 36 måneder efter første eksponering. 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 0,3 % af patienterne i kliniske forsøg med MS 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

Autoimmune lidelser i thyreoidea er observeret hos ca. 36 % af de patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-forsøg, i løbet af 48 måneder efter 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. Før godkendelse opstod der alvorlige tilfælde hos < 1 % af patienterne, hvor kun Basedows sygdom (også kaldet Graves' sygdom), hypertyreose og hypotyreose 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 thyreoideastimulerende 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 var patientens anti-tyreoid-peroxidase (anti-TPO) antistofstatus forud for behandlingen ikke indikativ for udviklingen af en thyreoidea-relateret bivirkning. Halvdelen af de patienter, der blev testet positiv for anti-TPO-antistoffer ved *baseline*, og en fjerdedel af de patienter, der blev testet negativ for anti-TPO-antistoffer ved *baseline*, udviklede en thyreoidea-relateret lidelse. 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 kontrollerede 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 kontrollerede kliniske MS-forsøg, oplevede lette til moderate infusionsrelaterede reaktioner under og/eller op til 24 timer efter behandling med 12 mg LEMTRADA. Det omfattede ofte 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, herunder tilfælde af feber, urticaria, 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 afhjulpet via konventionel medicinsk behandling.

Der opstod oftere alvorlige varicella zoster virusinfektioner, herunder primær varicella og varicella zoster-reakivering, hos patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg (0,3 %) 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 dette bør patienter, der får LEMTRADA, ikke indtage rått eller delvist rått kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter i mindst en måned efter LEMTRADA-behandlingen.

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.

Lægen bør overveje at udsætte behandlingsstart med LEMTRADA hos patienter med aktive infektioner, indtil infektionen er helt under kontrol.

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 ordinerings 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 virusreakivering 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 alemtuzumab 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 i 48 måneder efter den sidste infusion i behandlingsforløbet med LEMTRADA for at monitorere for eventuelle tidlige tegn på autoimmun sygdom:

- Komplet blodtælling med differentialtælling (før behandlingsstart og derefter hver måned)
- Serumkreatinin (før behandlingsstart og derefter hver måned)
- Urin-analyse med mikroskopi (forud for behandlingsstart og derefter hver måned)
- Thyreoidea-funktionsprøver, f.eks. niveauet af thyreoideastimulerende 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 thyreoidea-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, arytmie, 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.

Thyreoidelidelse (se pkt. 4.4 *Lidelser i thyreoidea*) 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 (thyreoideastimulerende 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 alemtuzumab (behandlet med enten 12 mg eller 24 mg) var der intet bevis for aspermi, azoospermi, konsistent nedsat sædtal, motilitetsforstyrrelser eller en stigning i spermmorfologiske 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 alt 1.188 patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS) behandlet med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) udgjorde sikkerhedspopulationen i en samlet analyse af kontrollerede kliniske studier, hvilket gav 2.363 patientår med sikkerhedsopfølgning og en median opfølgningsperiode på 24 måneder.

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 ≥ 20 % af patienterne) er udslæt, hovedpine, feber og luftvejsinfektioner.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel er baseret på de samlede sikkerhedsdata op til 24 måneder fra RRMS-patienter behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i 5 på hinanden følgende dage ved studiestart og i 3 på hinanden følgende dage ved studiemåned 12. 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 og 3 observeret hos $\geq 0,5$ % af alle patienter, der blev behandlet med LEMTRADA 12 mg

Organklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje, urinvejsinfektion	Infektion i de nedre luftveje, herpes zoster, gastroenteritis, oral herpes, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influenza, øreinfektion	Tandinfektion, genital herpes, onykomykose
Blod- og lymfesystem	Lymfopeni, leukopeni	Lymfadenopati	Immun trombocytopenisk purpura, trombocytopeni, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit
Immunsystemet		Cytokinfrigivelsessyndrom	
Det endokrine system		Basedows sygdom, hypertyreoidisme, autoimmun tyreoiditis, hypothyreoidisme, struma, antityreoid-antistof-positiv	
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed*, angst	Depression
Nervesystemet	Hovedpine*	MS-atak, svimmelhed*, hypæstesi, paræstesi, tremor, dysgeusi*	Sensoriske forstyrrelser, hyperæstesi
Øjne		Sløret syn	Konjunktivitis
Øre og labyrint		Vertigo	
Hjerte		Takykardi*, bradykardi*, palpitationer	
Vaskulære sygdomme	Ansigtørødme*	Hypotension*, hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø*, hoste, epistaxis, orofaryngeal smerte	Halstæthed, hikke, halsirritation,
Mave-tarm-kanalen	Kvalme*	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, dyspepsi*, stomatitis	Obstipation, gastroøsofageal refluks, gingivalblødning, dysfagi
Lever og galdeveje			Forhøjet aspartataminotransferase
Hud og subkutane væv	Urticaria*, udslæt*, pruritus*	Generaliseret udslæt*, erytem, ekkymose, alopeci, hyperhidrose, acne	Blister, nattesved
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi, muskelsvaghed, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter, muskelpasmer, nakkesmerter	
Nyrer og urinveje		Proteinuri, hæmaturi	
Det reproduktive system og mammae		Menorragi, uregelmæssig menstruation	Cervikal dysplasi, amenorre
Almene symptomer og reaktioner på	Pyreksi*, træthed*	Oppression*, kuldegysninger*,	

administrationsstedet		smerter*, perifert ødem, asteni, influenzalignende sygdom, utilpashed, smerte på infusionsstedet	
Undersøgelser			Vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Kontusion	

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).

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 rotte-monoklonalt 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⁺) og B- (CD19⁺) 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 reopuleres over tid, og B-cellegendannelse er normalt afsluttet inden for 6 måneder. CD3+ og CD4+-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-komparator kliniske forsøg med RRMS-patienter.

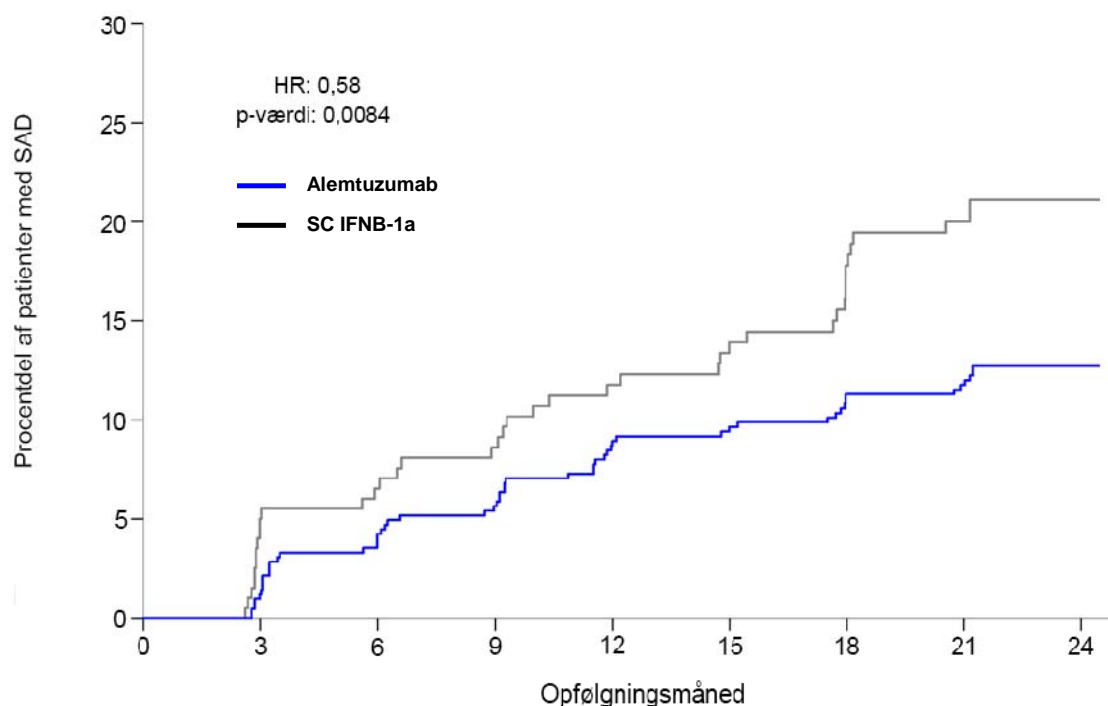
Studiedesign/demografi og resultater for studie 1 og 2 fremgår af henholdsvis tabel 2 og 3.

Tabel 2: Studiedesign og <i>baseline</i>-karakteristika for studie 1 og 2		
	Studie 1	Studie 2
Navn på studie	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Studiedesign		
Sygdomsanamnese	Patienter med aktiv MS, defineret som mindst 2 angreb inden for de foregående 2 år.	
Opfølgning	2 år	
Studiepopulation	Behandlingsnaive patienter	Patienter med utilstrækkelig respons på tidligere behandling*
<i>Baseline</i>-karakteristika		
Gennemsnitsalder (år)	33	35
Gennemsnitlig/median sygdomsvarighed	2/1,6 år	4,5/3,8 år
Gennemsnitlig varighed af tidligere MS-behandling (≥ 1 lægemidler anvendt)	Ingen	36 måneder
Andel, der tidligere har fået ≥ 2 MS-behandlinger	Ikke relevant.	28 %
Gennemsnitlig EDSS-score ved <i>baseline</i>	2,0	2,7

* 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.

Tabel 3: Vigtige kliniske og MRI-endepunkter fra studie 1 og 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiets navn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniske endepunkter	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	IFNβ-1a s.c. (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	IFNβ-1a s.c. (N = 202)
Attakhyppighed¹				
Årlig attakhyppighed (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)	
Funktionstab² (vedvarende akkumulering af funktionstab [SAD] ≥ 6 måneder ¹)				
Patienter med 6 måneder SAD (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 Estimat (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)
MRI-endepunkter (0 - 2 år)				
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
1 Co-primære endepunkter: ARR og SAD. Studiet blev betegnet som vellykket, hvis mindst ét af de to co-primære endepunkter blev opnået.				
2 Tid til indtruffet SAD var defineret som en forøgelse på mindst 1 point på EDSS (<i>expanded disability status scale</i>) fra en <i>baseline</i> EDSS-score ≥ 1,0 (1,5 point forøgelse for patienter med <i>baseline</i> EDSS på 0), der blev fastholdt i 6 måneder.				

Figur 1: Tid til 6-måneders vedvarende akkumulering af funktionstab (SAD) 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 IFNβ-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 IFNβ-1a.

Vedvarende nedsættelse af funktionstab (Sustained reduction of disability (SRD))

Tid til indtruffet SRD blev defineret som en reduktion på mindst et point på EDSS fra en *baseline* EDSS-score ≥ 2 , der blev fastholdt i mindst 6 måneder. SRD er et mål for forbedring i vedvarende funktionstab. 29 % af patienter, der fik LEMTRADA, nåede SRD i Studie 2, mens kun 13 % af patienterne, der fik subkutan IFNβ-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 5 år. Patienterne havde EDSS 0-3,0, mindst 2 MS-attaker i løbet af de forudgående 2 år og ≥ 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 IFNβ-1a 44 µg 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-SAD 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 IFNβ-1a. Alemtuzumab 12 mg/dag medførte signifikant lavere EDSS-

scorer (forbedring sammenlignet med *baseline*) 2 år efter opfølgning sammenlignet med IFN β -1a ($p < 0,0001$).

Efter 5 år reducerede LEMTRADA risikoen for SAD med 69 % (*hazard ratio* 0,31 [95 % CI: 0,161 - 0,598], $p = 0,0005$) og reducerede ARR med 66 % (*rate ratio* 0,34 [95 % CI: 0,202 - 0,569], $p < 0,0001$) sammenlignet med subkutan IFN β -1a.

I ikke-blindet opfølgning på kliniske LEMTRADA-studier fik nogle patienter yderligere behandling "efter behov" med LEMTRADA ved dokumenteret fortsat MS-sygdomsaktivitet. De 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. Fordele og risici ved > 2 behandlingsforløb er endnu ikke fuldt klarlagt, men resultaterne tyder på, at sikkerhedsprofilen ikke synes at ændre sig med yderligere behandlinger. Hvis yderligere behandlingsforløb skal gives, skal disse administreres mindst 12 måneder efter det foregående forløb.

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 kontrollerede 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 92 % 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. Der var 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.

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 på 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_{maks} 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 (α) 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 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, 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 koncentrationen, 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 kanyle via en aseptisk teknik. Injicer koncentrationen 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)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og 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 lægemiddellovervågning, 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 KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

<Fritaget fra krav om brailleskrift>

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 symptomfrie 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).

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)

I visse tilfælde 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 sjældne 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**.

Hvis du lider af en infektion, før du begynder LEMTRADA-behandlingen, **vil din læge overveje, om det er nødvendigt at udsætte behandlingen, indtil infektionen er under kontrol eller 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 listeriose/*Listeria meningitis*. For at mindske risikoen for dette bør patienter, der får LEMTRADA, ikke indtage rått eller delvist rått kød, bløde oste og upasteuriserede mælkeprodukter i mindst en måned efter LEMTRADA-behandlingen.

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.

I det første behandlingsforløb får du én infusion hver dag i 5 dage (behandlingsforløb 1).

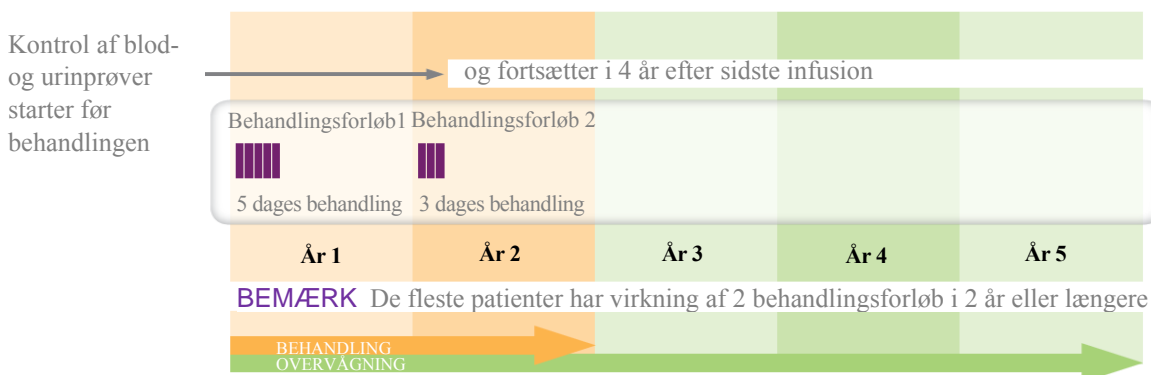
Ét år senere får du én infusion hver dag i 3 dage (behandlingsforløb 2).

Mellem de to forløb får du ingen behandling med LEMTRADA.

Den maksimale daglige dosis er én infusion.

LEMTRADA gives som en infusion i en vene. Hver infusion tager cirka 4 timer. For de fleste patienter reducerer 2 behandlingsforløb MS-aktiviteten i 2 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.



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)** (ikke almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 100 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** (sjælden - kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 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?
Blodprøve (for at diagnosticere alle de alvorlige bivirkninger, der er anført ovenfor)	Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen	Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion
Urinprøve (yderligere prøve for at diagnosticere nyrelidelser)	Før behandlingen starter og hver måned efter behandlingen	Indtil 4 år efter din sidste LEMTRADA-infusion

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: hovedpine, udslæt, feber, kvalme, nældefeber, kløe, rødme i ansigtet og på halsen, træthedsfølelse
- **Infektioner**: infektioner i luftvejene som f.eks. forkølelse og bihulebetændelse, blærebetændelse
- Nedsat antal hvide blodlegemer (lymfocytter)

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: ændret puls, fordøjelsesbesvær, kulderystelser, ubehag i brystet, smerter, svimmelhed, smagsforstyrrelser, søvnbesvær, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed, udslæt på kroppen, lavt blodtryk
- **Infektioner**: hoste, øreinfektion, influenzalignende symptomer, bronkitis, lungebetændelse, svamp i munden (trøske) eller skeden, helvedesild, skoldkopper, forkølelsessår, hævede eller forstørrede lymfekirtler
- smerter på infusionsstedet, 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
- halsbrand
- unormale tilstande, som kan konstateres ved undersøgelser: blod eller protein i urinen, langsom puls, uregelmæssig eller unormal puls, højt blodtryk
- MS-atak
- rysten, følelseløshed, sviende eller prikkende følelse
- over-aktiv eller under-aktiv skjoldbruskkirtel eller hævelse af skjoldbruskkirtlen i halsen (struma)
- hævede arme og/eller ben
- synsproblemer
- angstfølelse
- unormalt kraftig, langvarig eller uregelmæssig menstruation
- akne, hudrødme, overdreven svedtendens
- næseblødning, blå mærker
- hårtab

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

- **Infektioner**: herpes på kønsorganerne, øjeninfektion, tandinfektion
- problemer med blodets størkning, blodmangel (anæmi)
- fodsvamp
- unormale skrab (smear) fra skeden
- depression
- øget følsomhed i huden
- synkebesvær
- hikke
- vægttab
- forstoppelse
- blødning fra gummerne
- unormale prøver for leverfunktionen
- blæredannelse

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 indlægseddél. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemedelstyrelsen 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

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 produktresumeeet 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 brugers 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 produktresumeeet. 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 produktresumeeet, der findes på EMAs hjemmeside, anført herover.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Videnskabelige konklusioner

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

Listeriose/Listeria meningitis

Lægemidler som Lemtrada, der har en immunmodulerende virkning, kan være forbundet med en øget risiko for opportunistiske infektioner. Der er identificeret i alt 5 rapporter, som alle stammer fra EU. I studie CAMMS223 udviklede en forsøgsperson med multipel sklerose, som blev behandlet med alemtuzumab, listeria meningitis, og fire spontane tilfælde af enten systemisk listeriose eller *Listeria monocytogenes* meningitis blev observeret efter markedsføring.

Bradykardi som en infusionsrelateret bivirkning

77 tilfælde (hos 55 patienter) af bradykardi (hvoraf 2 blev vurderet som alvorlige og de resterende som ikke-alvorlige) blev rapporteret i kliniske forsøg. I alt 1.505 alemtuzumab-patienter blev eksponeret i disse forsøg. Derudover blev 39 tilfælde af bradykardi (hvoraf 8 blev vurderet som alvorlige og de resterende som ikke-alvorlige) rapporteret i alemtuzumab-rapporter modtaget efter markedsføring fra den 1. maj 2015. Alle af de 10 alvorlige tilfælde af bradykardi forekom i forbindelse med infusionsrelaterede reaktioner.

På baggrund af de oplysninger, der fremlægges i den gennemgåede PSUR, var PRAC af den opfattelse, at ændringer i produktinformationen til lægemidler indeholdende alemtuzumab var berettiget. Punkt 4.4 i produktresuméet og de relevante afsnit i indlægssedlen er blevet opdateret.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

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

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen ændres.