

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 12 mg Alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Säugerzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) in einem Nährmedium als Suspensionskultur mithilfe rekombinanter DNS-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klares, farbloses bis leicht gelbes Konzentrat mit einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA sollten durch einen in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Mit LEMTRADA behandelten Patienten müssen die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden. Außerdem müssen sie über die Risiken von LEMTRADA aufgeklärt werden (siehe auch die Packungsbeilage).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von LEMTRADA beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion initial in 2 Behandlungsphasen, mit bis zu zwei zusätzlichen Behandlungsphasen nach Bedarf:

Initiale Behandlung in 2 Phasen

- Erste Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)
- Zweite Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase.

Bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen können nach Bedarf in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1):

- Dritte oder vierte Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht mindestens 12 Monate nach der vorherigen Behandlungsphase bei Patienten mit MS-Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

Ausgelassene Dosen sollten nicht am gleichen Tag wie eine geplante Dosis verabreicht werden.

Nachbeobachtung von Patienten

Die Therapieempfehlung umfasst eine Initialbehandlung in 2 Phasen mit bis zu zwei zusätzlichen Behandlungsphasen nach Bedarf (siehe Abschnitt „Dosierung“) mit einer Sicherheitsnachbeobachtung der Patienten ab der ersten Behandlungsphase bis 48 Monate nach der letzten Infusion der zweiten Behandlungsphase. Falls eine zusätzliche dritte oder vierte Behandlungsphase verabreicht wird, ist die Sicherheitsnachbeobachtung bis 48 Monate nach der letzten Infusion fortzuführen (siehe Abschnitt 4.4.).

Vorbehandlung

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von LEMTRADA mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Verabreichung von LEMTRADA kann in Erwägung gezogen werden.

Eine orale Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der jeweiligen Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden (siehe auch „Infektionen“ in Abschnitt 4.4). In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

Ältere Menschen

In den klinischen Studien waren keine Patienten im Alter über 61 Jahre eingeschlossen. Daher wurde nicht bestimmt, ob sie anders als jüngere Patienten auf die Behandlung ansprechen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

LEMTRADA wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA bei Kindern und Jugendlichen mit MS im Alter von 0 bis 18 Jahren sind noch nicht belegt. Die Anwendung von Alemtuzumab bei Kindern im Alter von der Geburt bis unter zehn Jahren zur Behandlung von Multipler Sklerose ist nicht angezeigt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

LEMTRADA muss vor der Infusion verdünnt werden. Die verdünnte Lösung soll als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Human-Immundeficiency-Virus-Infektion (HIV-Infektion).

Patienten mit einer schweren aktiven Infektion, bis diese abgeklungen ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von LEMTRADA wird nicht bei Patienten empfohlen, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Mit LEMTRADA behandelten Patienten müssen die Packungsbeilage, die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden. Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen der Behandlung sowie die Notwendigkeit aufgeklärt werden, sich zu einer Sicherheitsnachbeobachtung ab dem Beginn der Behandlung bis 48 Monate nach der letzten Infusion der zweiten LEMTRADA-Behandlungsphase zu verpflichten. Falls eine zusätzliche Phase verabreicht wird, ist eine Sicherheitsnachbeobachtung bis 48 Monate nach der letzten Infusion fortzuführen.

Autoimmunität

Die Behandlung kann zur Bildung von Autoantikörpern und einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen, einschließlich idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Schilddrüsenerkrankungen oder in seltenen Fällen Nephropathien (z. B. Goodpasture-Syndrom), führen. Bei Patienten mit anderen anamnestischen Autoimmunerkrankungen als MS ist besondere Vorsicht geboten, auch wenn verfügbare Daten nahelegen, dass nach einer Behandlung mit LEMTRADA keine Verschlechterung von existierenden Autoimmunerkrankungen zu erwarten ist.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei 12 (1 %) behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet (dies entspricht einer jährlichen Rate von 4,7 Ereignissen/1.000 Patientenjahre). Weitere 12 schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden über eine mediane Nachbeobachtung von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) beobachtet (kumulative jährliche Rate von 2,8 Ereignissen/1.000 Patientenjahre). Ein Patient entwickelte, vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen, eine ITP, die unerkannt blieb und verstarb an einer Hirnblutung. In 79,5 % der Fälle trat eine ITP innerhalb von 4 Jahren nach der ersten Exposition auf. In manchen Fällen entwickelte sich eine ITP jedoch erst Jahre später. Symptome einer ITP umfassen unter anderem (aber nicht ausschließlich) eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontanen Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, Hämoptyse), stärkeren oder unregelmäßigen Menstruationsblutungen. Hämoptyse kann auch ein Symptom des Goodpasture-Syndroms sein (siehe unten), weswegen eine entsprechende Differentialdiagnose erforderlich ist. Erinnern Sie den Patienten daran, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Wenn das Vorliegen einer ITP bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Daten aus klinischen MS-Studien haben gezeigt, dass das Erfüllen der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen und Schulungen zu Anzeichen und Symptomen einer ITP zu einer frühzeitigen Erkennung und Behandlung von ITP verhelfen, sodass in den meisten Fällen auf die Erstlinienbehandlung angesprochen wird.

Das potenzielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA nach Auftreten einer ITP assoziiert ist, ist unbekannt.

Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 6 (0,4 %) Patienten in klinischen Studien zu MS über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von LEMTRADA auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveoläre Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können (siehe oben), ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich. Der Patient sollte daran erinnert werden, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt, lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten des Serum-Kreatinins, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potenzielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

Schilddrüsenerkrankungen

Endokrine Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen, wurden bei 36,8 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten nach der ersten Exposition mit LEMTRADA beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit LEMTRADA behandelten Gruppe als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte LEMTRADA nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Schwerwiegende endokrine Ereignisse traten bei 4,4 % der Patienten auf, wobei die Basedow-Krankheit (die auch als Graves' Disease bekannt ist) sowie Hyper- bzw. Hypothyreosen, Autoimmunthyreoiditis und Struma bei mehr als einem Patienten auftraten. Die meisten Schilddrüsenereignisse wurden mit konventionellen Therapien behandelt. Einige Patienten benötigten jedoch einen operativen Eingriff. In klinischen Studien durften Patienten, bei denen Schilddrüsenereignisse festgestellt wurden, erneut mit LEMTRADA behandelt werden. Bisher liegen zwar nur begrenzte Erfahrungen vor, jedoch kam es im Allgemeinen bei erneut behandelten Patienten nicht zu einer Erhöhung des Schweregrads der Schilddrüsenerkrankung. Die Fortsetzung der Behandlung mit LEMTRADA sollte deswegen in jedem einzelnen Fall unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten erwogen werden.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Eine Schilddrüsenerkrankung ist ein spezielles Risiko bei schwangeren Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

In klinischen Studien entwickelten 74 % der Patienten, die zu Studienbeginn Anti-Thyreoperoxidase-(Anti-TPO-)Antikörper-positiv waren, ein Schilddrüsenereignis im Vergleich zu 38 % der Patienten, die zu Studienbeginn einen negativen Status hatten. Die große Mehrheit (etwa 80 %) der Patienten, die nach der Behandlung mit einem Schilddrüsenereignis vorstellig wurden, waren zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-negativ. Demzufolge können Schilddrüsennebenwirkungen ungeachtet des Anti-TPO-Antikörper-Werts vor der Behandlung auftreten, weswegen alle vorstehend beschriebenen Tests regelmäßig durchzuführen sind.

Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet. Die Ergebnisse des großen Blutbildes (siehe oben unter „ITP“) sollten genutzt werden, um die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Zytopenien zu überwachen. Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt.

Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)

In klinischen Studien waren infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) als jedes unerwünschte Ereignis definiert, das während oder innerhalb von 24 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Die meisten dieser Ereignisse könnten auf eine Zytokinfreisetzung während der Infusion zurückzuführen sein. Die meisten der im Rahmen klinischer MS-Studien mit LEMTRADA behandelten Patienten entwickelten leichte bis mittelschwere IARs während und/oder bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung von LEMTRADA 12 mg. Die Häufigkeit der IARs war in Behandlungsphase 1 höher als in den darauffolgenden Behandlungsphasen. Während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung, einschließlich der Patienten, die zusätzliche Behandlungsphasen erhielten, zählten Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörungen, Beklemmungsgefühl in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Bradykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz zu den häufigsten IARs. Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf und umfassten Fälle von Kopfschmerzen, Fieber, Urtikaria, Tachykardie, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich. Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern (siehe Abschnitt 4.2).

Die meisten Patienten in kontrollierten klinischen Studien erhielten Antihistaminika und/oder Antipyretika vor mindestens einer LEMTRADA-Infusion. IARs können bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten. Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der LEMTRADA-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden. In den klinischen Studien waren anaphylaktische oder andere schwerwiegende Reaktionen, die einen Behandlungsabbruch erforderten, sehr selten.

Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.
Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem Interferon Beta-1a [IFNB-1a] (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit LEMTRADA behandelten Patienten als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit LEMTRADA behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFNB-1a behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Infektionen in der LEMTRADA-Gruppe umfassten: Appendizitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Herpes zoster und Zahninfektionen. Die Infektionen waren im Allgemeinen von typischer Dauer und bildeten sich nach konventioneller medizinischer Behandlung zurück.

Die kumulative jährliche Infektionsrate betrug 0,99 über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) ab der ersten LEMTRADA-Exposition, verglichen mit 1,27 in kontrollierten klinischen Studien.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten (0,4 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0 %) auf. Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit LEMTRADA und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen. Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Um das Infektionsrisiko zu reduzieren, sollten Patienten, die LEMTRADA erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten ab zwei Wochen vor Beginn, während und bis mindestens einen Monat nach der LEMTRADA-Infusionsbehandlung vermeiden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit LEMTRADA behandelten Patienten (12 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (3 %) auf.

Fälle von Pneumonitis wurden bei Patienten, die LEMTRADA-Infusionen erhalten haben, berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung mit LEMTRADA auf. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, auf Symptome einer Pneumonitis zu achten, hierzu gehören Kurzatmigkeit, Husten, Giemen, Brustkorbschmerz oder Brustenge sowie Bluthusten.

Der Beginn einer LEMTRADA-Behandlung muss bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Patienten, die LEMTRADA erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, Symptome einer Infektion ihrem Arzt mitzuteilen.

Eine Prophylaxe mit oralen Antihäperetika sollte bei allen Patienten durchgeföhrt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit LEMTRADA beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeföhrt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

LEMTRADA wurde bei der Behandlung von MS nicht gleichzeitig mit oder nach antineoplastischen oder immunsuppressiven Arzneimitteln verabreicht. Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien sollte auch bei der Erwägung einer LEMTRADA-Gabe eine mögliche Kombinationswirkung auf das Immunsystem des Patienten in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von LEMTRADA und solchen Arzneimitteln könnte das Risiko einer Immunsuppression erhöhen.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von LEMTRADA und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von LEMTRADA an Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potenzielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer LEMTRADA-Therapie bei Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob LEMTRADA das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsenautoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Verhütung

Es wurden ein Plazentatransfer und eine potenzielle pharmakologische Wirkung von LEMTRADA bei Mäusen während der Gestation und nach der Geburt beobachtet. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und 4 Monate lang nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten die regionalen Impfanforderungen mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung mit LEMTRADA erfüllt haben. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit LEMTRADA eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit LEMTRADA erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit LEMTRADA auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit LEMTRADA auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Empfohlene Laboruntersuchungen zur Patientenüberwachung

Die Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen bis 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase mit LEMTRADA durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate).

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Informationen aus der Anwendung von Alemtuzumab vor der Genehmigung für das Inverkehrbringen von LEMTRADA außerhalb von Studien, die vom Unternehmen finanziert wurden

Die folgenden Nebenwirkungen wurden vor der Zulassung von LEMTRADA während der Anwendung von Alemtuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) sowie zur Behandlung anderer Erkrankungen, im Allgemeinen bei höheren und häufigeren Dosen (z. B. 30 mg) als in der empfohlenen Dosis zur Behandlung von MS, festgestellt. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Exposition mit Alemtuzumab herzustellen.

Autoimmunerkrankung

Zu den Autoimmunereignissen, die bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten berichtet wurden, zählen Neutropenie, hämolytische Anämie (einschließlich eines Falls mit tödlichem Ausgang), erworbene Hämophilie, Goodpasture-Syndrom und Schilddrüsenerkrankung. Schwerwiegende und manchmal tödliche Autoimmunphänomene, einschließlich autoimmunhämolytischer Anämie, Autoimmunthrombozytopenie, aplastischer Anämie, Guillain-Barré-Syndrom und chronischer entzündlicher demyelinisierender Polyradikuloneuropathie, sind bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten, die nicht an MS litten, berichtet worden. Ein positiver Coombs-Test ist bei mit Alemtuzumab behandelten Onkologie-Patienten beobachtet worden. Eine tödliche transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung wurde bei einem mit Alemtuzumab behandelten Onkologie-Patienten berichtet.

Infusionsassoziierte Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal tödliche IARs, einschließlich Bronchospasmus, Hypoxie, Synkope, Lungeninfiltrate, akutes Atemnotsyndrom, Atemstillstand, Myokardinfarkt, Arrhythmien, akute Herzinsuffizienz und Herzstillstand, wurden bei Patienten beobachtet, die nicht an MS litten und mit höheren und häufigeren Dosen von Alemtuzumab (als bei MS angewendet) behandelt wurden. Schwere anaphylaktische Reaktionen und andere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks und Angioödem, wurden ebenfalls berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwerwiegende und manchmal tödliche virale, bakterielle, Protozoen- und Pilzinfektionen, einschließlich solcher infolge einer Reaktivierung latenter Infektionen, wurden bei Patienten berichtet, die nicht an MS litten und mit höheren und häufigeren Dosen von Alemtuzumab (als bei MS angewendet) behandelt wurden. Progressive multifokale Leukoenzephalopathien (PML) wurden bei Patienten mit B-CLL mit oder ohne Behandlung mit Alemtuzumab berichtet. Die Häufigkeit von PML bei mit Alemtuzumab behandelten B-CLL-Patienten ist nicht höher als die Hintergrundhäufigkeit.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Es wurde über schwere Blutungsreaktionen bei Patienten, die nicht an MS litten, berichtet.

Herzerkrankungen

Das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz, einer Kardiomyopathie und einer verkleinerten Auswurfraction wurde bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten, die nicht an MS litten und zuvor mit potenziell kardiotoxischen Substanzen behandelt wurden, berichtet.

Epstein-Barr-Virus assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom

Fälle von Epstein-Barr-Virus assoziiertem lymphoproliferativem Syndrom wurden außerhalb von Studien, die vom Unternehmen finanziert wurden, beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit LEMTRADA unter Anwendung der empfohlenen Dosis für Patienten mit MS durchgeführt. In einer kontrollierten klinischen Studie zu MS mussten Patienten, die kürzlich mit beta-Interferon und Glatirameracetat behandelt worden waren, die Behandlungen 28 Tage vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA absetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Serumspiegel innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase waren niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während und 4 Monate lang nach der Behandlungsphase eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von LEMTRADA bei Schwangeren vor. LEMTRADA sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potenzielles Risiko für den Fötus darstellen. In Toxizitätsstudien an Tieren wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Alemtuzumab bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung oder zur Einschränkung der Fruchtbarkeit führen kann.

Eine Schilddrüsenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4 *Schilddrüsenerkrankungen*) stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Stillzeit

Alemtuzumab wurde in der Milch und bei den Jungen säugender Mäuse nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die menschliche Milch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Fertilität

Bisher liegen keine hinreichenden klinischen Sicherheitsdaten zu den Auswirkungen von LEMTRADA auf die Fertilität vor. Eine Teilstudie mit 13 männlichen Patienten, die mit LEMTRADA (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, gab keine Hinweise auf Aspermie, Azoospermie, beständig niedrige Spermienzahlen, Motilitätsstörungen oder einen Anstieg morphologischer Anomalien bei den Spermien.

CD52 ist bekanntermaßen im Reproduktionsgewebe des Menschen und von Nagetieren vorhanden. Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen haben Wirkungen auf die Fertilität bei humanisierten Mäusen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt; eine potenzielle Wirkung auf die menschliche Fertilität während des Zeitraums der Exposition, basierend auf den verfügbaren Daten, ist jedoch nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von LEMTRADA auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei den meisten Patienten treten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit LEMTRADA infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) auf. Einige IARs (z. B. Schwindelgefühl) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen, weswegen Vorsicht geboten ist, bis diese abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in klinischen Studien

Insgesamt 1.486 Patienten, die mit LEMTRADA (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in einer gepoolten Analyse klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre). Dies entsprach einer Sicherheitsnachbeobachtungszeit von 8.635 Patientenjahren .

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Autoimmunität (ITP, Schilddrüsenerkrankungen, Nephropathien, Zytopenien), IARs und Infektionen. Diese sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter LEMTRADA (bei ≥ 20 % der Patienten) waren Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aller mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung in klinischen Studien. Nebenwirkungen, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten auftraten, sind gemäß der System-Organklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT; deutsch: bevorzugte Bezeichnung) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Studie 1, 2, 3 und 4, die bei $\geq 0,5$ % der mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten und nach Markteinführung beobachtet wurden

System- Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegs- infektion, Herpesvirus- Infektion ¹ , Herpes zoster- Infektionen ²	Infektion der unteren Atemwege, Gastroenteritis, orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Grippe, Ohreninfektion, Pneumonie, Vaginalinfektion	Zahninfektion, Zahnabszess, Onychomykose, virale Gastroenteritis, Zahnfleisch- entzündung, Pilzerkrankung der Haut, Tonsillitis, akute Sinusitis, bakterielle Vaginose, Zellulitis, Pneumonitis	Listeriose/ Listerienmeningitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie, Leukopenie	Lymphadenopathie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Thrombozytopenie, erhöhte Anzahl weißer Blutzellen, Anämie, erniedrigte Hämatokritwerte, Neutrophilie, erhöhte Eosinophilenzahl	Monozytose	
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzung- Syndrom	Überempfind- lichkeit	
Endokrine Erkrankungen	Basedow- Krankheit, Hyperthyreose, Hypothyreose	Autoimmunthyreoiditis, Struma, positiver Schilddrüsenantikörper- test		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit*, Ängstlichkeit, Depression		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	MS-Schub, Schwindelgefühl*, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörung*	Gefühlsstörung, Hyperästhesie	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, endokrine Orbitopathie, verschwommenes Sehen	Diplopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Ohrenschmerzen	
Herzerkrankungen	Tachykardie*	Bradykardie*, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl*	Hypotonie*, Hypertonie		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe*, Husten, Epistaxis, Schluckauf, Schmerzen im Oropharynx	Engegefühl im Hals, Rachenreizung, Asthma, produktiver Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie*, Stomatitis	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung, Zahnfleischbluten, Mundtrockenheit, Dysphagie, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Hämatochezie	
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria*, Ausschlag*, Pruritus*, generalisierter Ausschlag*	Erythem, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne	Blasenbildung, nächtliche Schweißausbrüche, Hautläsionen, Gesichtsschwellung, Ekzem, Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, Nackenschmerzen	Muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Steifheit, muskuloskeletale Schmerzen im Brustkorb, Beschwerden der Gliedmaßen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Hämaturie	Nephrolithiasis, Ketonurie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation	Zervixdysplasie, Amenorrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie*, Ermüdung*, Schüttelfrost*	Beschwerden in der Brust*, Schmerz*, periphere Ödeme, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen an der Infusionsstelle		
Untersuchungen		erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhte	erniedrigtes Gewicht,	

		Lymphozytenzahl, Nachweis von Leukozytenesterase im Urin	erhöhtes Gewicht, erniedrigte Anzahl roter Blutzellen, Nachweis von Bakterien, erniedrigter CD4/CD8-Quotient, erhöhte Blutglukose, Erhöhung des mittleren Zellvolumens	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Prellung, infusionsbedingte Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			verminderter Appetit	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			Papillom der Haut	

¹ Zu den Herpesvirus-Infektionen gehören (bevorzugte Bezeichnungen): Oraler Herpes, Herpes simplex, genitaler Herpes, Herpesvirus-Infektion, genitaler Herpes simplex, Herpesdermatitis, Herpes simplex am Auge, Herpes-simplex-Serologie positiv.

² Zu den Herpes-zoster-Infektionen gehören (bevorzugte Bezeichnungen): Herpes zoster, disseminierter kutaner Herpes zoster, ophthalmischer Herpes zoster, Herpes des Auges, Herpes-zoster-Infektion neurologisch, Herpes-zoster-Meningitis.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei den mit einem Sternchen (*) versehenen Begriffen in Tabelle 1 handelt es sich um Nebenwirkungen, die als infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) berichtet wurden. Zu den IARs zählen auch Vorhofflimmern und anaphylaktische Reaktionen, die unter der 0,5-%-Grenze für arzneimittelbedingte Ereignisse liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Sicherheitsprofil bei Langzeitnachbeobachtung

Das Spektrum der Nebenwirkungen, einschließlich Schweregrad und Ausmaß, die in den LEMTRADA-Behandlungsgruppen während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtungszeit, einschließlich Patienten, die zusätzliche Behandlungsphasen erhielten, beobachtet wurden, ähnelte dem der aktiv-kontrollierten Studien. Die Häufigkeit von IARs war in der ersten Behandlungsphase höher als in nachfolgenden Behandlungsphasen.

Bei Patienten, die aus kontrollierten klinischen Studien weiter beobachtet wurden und die nach den ersten 2 Behandlungsphasen kein weiteres LEMTRADA erhielten, war die Rate (Ereignisse pro Patientenjahr) der meisten Nebenwirkungen in den Jahren 3 bis 6 vergleichbar oder niedriger im Vergleich zu den Jahren 1 und 2. Die Rate der Schilddrüsennebenwirkungen war im Jahr 3 am höchsten und war danach rückläufig.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In kontrollierten klinischen Studien erhielten zwei MS-Patienten unbeabsichtigt bis zu 60 mg LEMTRADA (d. h. die Gesamtdosis für die erste Behandlungsphase) in einer einzelnen Infusion. Sie erlitten schwerwiegende Reaktionen (Kopfschmerz, Ausschlag und entweder Hypotonie oder Sinustachykardie). Dosen von LEMTRADA, die über den in den klinischen Studien untersuchten Dosen liegen, können die Schwere und/oder Dauer infusionsassoziiierter Reaktionen oder der Immunwirkungen erhöhen.

Es ist kein Antidot für Alemtuzumab-Überdosierungen bekannt. Die Behandlung besteht darin, die Arzneimittelgabe abzubrechen und für eine unterstützende Behandlung zu sorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA34.

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, aus DNS abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab ist ein IgG1-Kappa-Antikörper mit humanem variablem Gerüst und konstanten Regionen und komplementär-determinierenden Regionen eines murinen (Ratte) monoklonalen Antikörpers. Der Antikörper hat ein ungefähres Molekulargewicht von 150 kD.

Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3⁺) und B-Lymphozyten (CD19⁺) und in geringeren Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Es ist wenig oder kein CD52 auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmarkstammzellen nachweisbar. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Mechanismus, durch den LEMTRADA seine therapeutischen Wirkungen auf MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings weist die Forschung in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten, einschließlich:

- Veränderungen in der Anzahl, den Anteilen und Eigenschaften einiger Lymphozytenuntergruppen nach der Behandlung
- Erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zell-Untergruppen
- Erhöhte Anteile an Gedächtnis-T- und B-Lymphozyten
- Vorübergehende Wirkungen auf Bestandteile der angeborenen Immunität (d. h. Neutrophile, Makrophagen, NK-Zellen).

Die Senkung der Spiegel der zirkulierenden B- und T-Zellen durch LEMTRADA und die darauf folgende Repopulation können das Potenzial für einen Schub verkleinern, was letztlich die Progression der Erkrankung verzögert.

Pharmakodynamische Wirkungen

LEMTRADA führt nach jeder Behandlungsphase zu einer Depletion der zirkulierenden T- und B-Lymphozyten, wobei die niedrigsten beobachteten Werte einen Monat nach einer Behandlungsphase auftreten (der früheste Zeitpunkt nach der Behandlung in Phase-III-Studien). Es kommt im Laufe der Zeit zu einer Repopulation der Lymphozyten mit einer Erholung der B-Zellen, die in der Regel innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen ist. Die CD3⁺- und CD4⁺-Lymphozytenzahlen steigen langsamer auf normale Werte. Im Allgemeinen erreichen sie die Ausgangswerte nicht bis 12 Monate nach der Behandlung. Bei etwa 40 % der Patienten erreichten die Lymphozytengesamtzahlen 6 Monate nach jeder Behandlungsphase die untere Normgrenze (LLN) und bei etwa 80 % der Patienten erreichten die Lymphozytengesamtzahlen 12 Monate nach jeder Behandlungsphase die LLN.

Die Anzahl der Neutrophilen, Monozyten, Eosinophilen, Basophilen und der natürlichen Killerzellen ist nur vorübergehend durch LEMTRADA verändert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA wurden in 3 randomisierten, auswerterverblindeten klinischen Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz und einer unkontrollierten, auswerterverblindeten Verlängerungsstudie bei Patienten mit RRMS untersucht.

Das Studiendesign/die Demographie der Studien 1, 2, 3 und 4 sind in Tabelle 2 aufgeführt

Tabelle 2: Studiendesign und Baseline-Merkmale der Studien 1, 2, 3 und 4			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studientitel	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Studiendesign	kontrolliert, randomisiert, auswerterverblindet	kontrolliert, randomisiert, auswerter- und dosisverblindet	kontrolliert, randomisiert, auswerterverblindet
Anamnese	Patienten mit aktiver MS, definiert als mindestens 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren		Patienten mit aktiver MS, definiert als mindestens zwei Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren und 1 oder mehrere kontrastmittel- anreichernde Läsionen
Dauer	2 Jahre		3 Jahre [‡]
Studienpopulation	behandlungsnaive Patienten	Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die vorherige Therapie*	behandlungsnaive Patienten
Baseline-Merkmale			
Mittleres Alter (Jahre)	33	35	32
Mittlere/Mediane Krankheitsdauer	2,0/1,6 Jahre	4,5/3,8 Jahre	1,5/1,3 Jahre
Mittlere Dauer der vorherigen MS-Therapie (≥ 1 Arzneimittel angewendet)	keine	36 Monate	keine
% erhielten ≥ 2 vorherige MS-Therapien	nicht zutreffend	28 %	nicht zutreffend
Mittlerer EDSS-Wert zur Baseline	2,0	2,7	1,9
	Studie 4		
Studientitel	CAMMS03409		
Studiendesign	unkontrollierte, auswerterverblindete Verlängerungsstudie		
Studienpopulation	Patienten, die an CAMMS223, CAMMS323 oder CAMMS32400507 teilnahmen (siehe Baseline-Merkmale oben)		
Dauer der Verlängerung	4 Jahre		

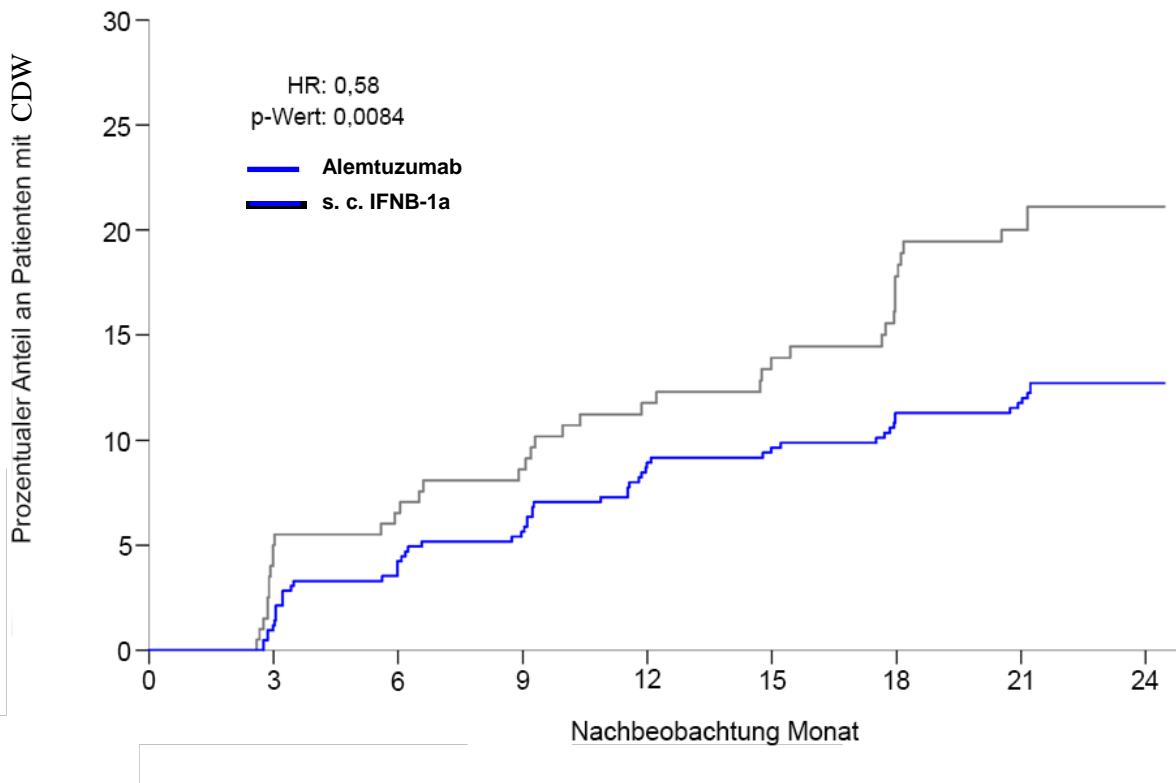
* Definiert als Patienten, die mindestens 1 Schub während der Behandlung mit beta-Interferon und Glatirameracetat erlitten, nachdem sie mindestens 6 Monate eine Behandlung mit dem Arzneimittel erhalten hatten.

‡ Der primäre Endpunkt der Studie wurde nach 3 Jahren bewertet. Eine zusätzliche Nachbeobachtung lieferte Daten über einen medianen Zeitraum von 4,8 Jahren (maximal 6,7).

Die Ergebnisse der Studien 1 und 2 sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Wichtige klinische und MRT-Endpunkte aus den Studien 1 und 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studientitel	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinische Endpunkte	LEMTRADA 12 mg (N=376)	IFNB-1a s. c. (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	IFNB-1a s. c. (N=202)
Schubrate ¹ Jährliche Schubrate (ARR) (95 % KI) —	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteteratio (95 % KI) Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Behinderung ¹ (Bestätigte Verschlechterung der Behinderung ([CDW] ²) Patienten mit CDW über 6 Monate (95 % KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio; 95% KI)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95 % KI)	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)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren ³ (95 % KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
MRT-Endpunkte (0-2 Jahre)				
Mediane prozentuale Veränderung des T2-Läsionsvolumens	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen über 2 Jahre	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Patienten mit Gadolinium- anreichernden Läsionen über 2 Jahre	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Patienten mit neuen T1- hypointensen Läsionen über 2 Jahre	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Mediane prozentuale Veränderungen der Hirnatrophie	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Koprimary Endpunkte: ARR und CDW. Die Studie wurde als erfolgreich bewertet, wenn wenigstens einer der zwei koprimary Endpunkte erreicht wurde.</p> <p>2 CDW war definiert als Anstieg um mindestens 1 Punkt auf der erweiterten Kurtzke-Skala (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von $\geq 1,0$ (Anstieg um 1,5 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Wert von 0), über 6 Monate anhaltend.</p> <p>3 Geschätzt unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen.</p>				

Abbildung 1: Zeit bis zu einer über 6 Monate bestätigten Verschlechterung der Behinderung in Studie 2



Schwere des Schubs

In Übereinstimmung mit der Wirkung auf die Schubrate zeigten unterstützende Analysen aus Studie 1 (CAMMS323), dass mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelte Patienten im Vergleich zu IFNB-1a signifikant weniger schwere Schübe erlitten (Rückgang um 61 %, $p=0,0056$) und signifikant weniger Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden (Rückgang um 58 %, $p<0,0001$).

Unterstützende Analysen aus Studie 2 (CAMMS32400507) zeigten, dass mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelte Patienten im Vergleich zu IFNB-1a signifikant weniger schwere Schübe erlitten (Rückgang um 48 %, $p=0,0121$) und signifikant weniger Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden (Rückgang um 56 %, $p<0,0001$) oder einer Einweisung ins Krankenhaus bedurften (Rückgang um 55 %, $p<0,0045$).

Bestätigte Verbesserung von Behinderungen (Confirmed Disability Improvement, CDI)

Die Zeit bis zum Einsetzen von CDI war definiert als Rückgang um mindestens einen Punkt auf der EDSS ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von ≥ 2 , der über mindestens 6 Monate anhielt. CDI ist eine Messgröße für eine anhaltende Verbesserung von Behinderungen. Insgesamt 29 % der mit LEMTRADA behandelten Patienten erreichten einen CDI in Studie 2, während nur 13 % der mit subkutan verabreichtem IFNB-1a behandelten Patienten diesen Endpunkt erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0002$).

Studie 3 (Phase-II-Studie CAMMS223) untersuchte über einen Zeitraum von 3 Jahren die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA bei Patienten mit RRMS. Die Patienten wiesen einen EDSS-Wert von 0 – 3,0 auf, hatten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 klinische Schübe und zeigten ≥ 1 Gadolinium-angereicherte Läsion bei Eintritt in die Studie. Die Patienten hatten zuvor keine MS-Therapie erhalten. Die Patienten wurden mit LEMTRADA 12 mg/Tag (N=108) oder 24 mg/Tag (N=108), das in Monat 0 einmal täglich 5 Tage lang und in Monat 12 einmal täglich 3 Tage lang verabreicht wurde, oder mit 44 μ g subkutan verabreichtem IFNB-1a (N=107), das 3 Jahre lang 3-mal pro Woche verabreicht wurde, behandelt. Sechsendvierzig Patienten erhielten in Monat 24 eine dritte Behandlungsphase mit LEMTRADA in einer Dosis von 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag über 3 Tage.

Nach 3 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer 6-monatigen CDW um 76 % (Hazard Ratio: 0,24 [95%-KI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) und reduzierte die ARR um 67 % (Inzidenzdichterratio: 0,33 [95%-KI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/Tag führte im Laufe der 2-jährigen Nachbeobachtung im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a zu signifikant niedrigeren EDSS-Werten (verbessert im Vergleich zur Baseline) ($p < 0,0001$).

Langzeit-Wirksamkeitsdaten

Studie 4 war eine multizentrische, offene, auswerterverblindete Phase-III-Verlängerungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten mit RRMS, die an der Studie 1, 2 oder 3 teilnahmen (vorherige Phase-III- und Phase-II-Studien), zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von LEMTRADA. Die Studie erbringt einen Nachweis über Wirksamkeit und Sicherheit über einen medianen Zeitraum von 6 Jahren ab Beginn der Studien 1 und 2. Patienten, die an der Verlängerungsstudie (Studie 4) teilnahmen, konnten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität, definiert als das Auftreten von ≥ 1 MS-Schub und/oder > 2 neuen oder sich vergrößernden Läsionen im Gehirn oder Rückenmark, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT), nach Bedarf (eine) zusätzliche Behandlungsphase(n) mit LEMTRADA erhalten. Zusätzliche Behandlungsphase(n) mit LEMTRADA wurde(n) in Dosen von 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) im Abstand von mindestens 12 Monaten nach der vorherigen Behandlungsphase verabreicht.

91,8 % der in den Studien 1 und 2 mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten nahmen an Studie 4 teil. 82,7 % dieser Patienten schlossen die Studie ab. Ungefähr die Hälfte (51,2 %) der Patienten, die in den Studien 1 und 2 anfänglich mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelt und in die Studie 4 aufgenommen worden waren, erhielten nur die ersten 2 LEMTRADA-Phasen und keine andere krankheitsmodifizierende Behandlung während der gesamten Nachbeobachtung von 6 Jahren.

46,6 % der in Studie 1 oder 2 ursprünglich mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelten Patienten erhielten nach dokumentiertem Nachweis erneuter MS-Krankheitsaktivität (Schub und/oder MRT) und der Entscheidung des behandelnden Arztes, erneut zu behandeln, zusätzliche Phasen. Kein Merkmal zu Studienbeginn identifizierte diejenigen Patienten, die später eine oder mehrere zusätzliche Phasen erhalten würden.

Im Zeitraum von 6 Jahren seit der ersten Behandlung mit LEMTRADA zeigten Patienten in der Nachbeobachtung Raten von MS-Schüben, Auftreten von Hirnläsionen im MRT und Hirnvolumenverlust, die mit den Behandlungseffekten von LEMTRADA während der Studien 1 und 2 in Einklang stehen, ebenso wie vorwiegend stabile oder verbesserte Behinderungs-Werte. Einschließlich der Nachbeobachtung in Studie 4 betrug bei Patienten, die bereits in den Studien 1 und 2 mit LEMTRADA behandelt wurden, die ARRs 0,17 und 0,23, es erreichten 22,3 % und 29,7 % der Patienten aus Studie 1 bzw. 2 CDW sowie 32,7 % und 42,5 % CDI. Bei den Patienten war das Risiko der Bildung neuer T2- (27,4 % bis 33,2 %) oder Gadolinium-anreichernder Läsionen (9,4 % bis 13,5 %) in jedem Nachbeobachtungsjahr weiterhin gering und die mediane jährliche prozentuale Veränderung (Abnahme) der Gehirn-Parenchym-Fraktion lag zwischen 0,19 % und -0,09 %.

Bei Patienten, die eine oder zwei zusätzliche Behandlungsphasen mit LEMTRADA erhielten, wurden im Vergleich zu den Ergebnissen des vorangegangenen Jahres Verbesserungen der Schubrate, MRT-Aktivität und der mittleren Behinderungs-Werte nach einer ersten oder zweiten Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA (Phasen 3 und 4) beobachtet. Bei Patienten, die eine 3. oder 4. Behandlungsphase erhielten, sank die ARR von 0,79 im Jahr vor Phase 3 auf 0,18 ein Jahr danach. Der mittlere EDSS-Wert verbesserte sich von 2,89 im Jahr vor Phase 3 auf 2,69 ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen sank von 50,8 % im Jahr vor Phase 3 auf 35,9 % ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen Gadolinium-anreichernden Läsionen sank von 32,2 % im Jahr vor der Phase auf 11,9 % ein Jahr danach. Ähnliche Verbesserungen der ARR, des mittleren EDSS, und der T2- und Gadolinium-anreichernden Läsionen wurden gegenüber dem Vorjahr nach Phase 4 beobachtet. Diese Verbesserungen wurden in der Folge aufrechterhalten; es können jedoch keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich der längerfristigen Wirksamkeit (zum Beispiel 3 und 4 Jahre nach zusätzlichen Behandlungsphasen) gemacht werden, da viele Patienten vor Erreichen dieser Zeitpunkte die Studie abgeschlossen hatten.

Der Nutzen und die Risiken von 5 oder mehr Behandlungsphasen sind nicht untersucht worden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Daten reflektieren den prozentualen Anteil an Patienten, die unter Verwendung von ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) positiv auf Antikörper gegen Alemtuzumab getestet wurden, was durch einen kompetitiven Bindungsassay bestätigt wurde. Positive Proben wurden mithilfe eines Durchflusszytometrie-Assays weiter auf Hinweise auf *In-vitro*-Hemmung untersucht. Von den Patienten in klinischen Studien zu MS wurden 1, 3 und 12 Monate nach jeder Behandlungsphase Serumproben zur Bestimmung von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern genommen. Etwa 85 % der Patienten, die LEMTRADA erhielten, wiesen während der Studie ein positives Testergebnis für Anti-Alemtuzumab-Antikörper auf, wobei ≥ 90 % dieser Patienten auch ein positives Testergebnis für Antikörper zeigten, die die *In-vitro*-Bindung von LEMTRADA hemmten. Die Patienten, die Anti-Alemtuzumab-Antikörper aufwiesen, entwickelten diese 15 Monate nach der ersten Exposition. Während 2 Behandlungsphasen bestand kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern oder hemmenden Anti-Alemtuzumab-Antikörpern und einer Verminderung der Wirksamkeit, einer Veränderung bei der Pharmakokinetik oder dem Auftreten von Nebenwirkungen, einschließlich infusionsassoziierten Reaktionen. Hohe Titer von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, wurden mit einer unvollständigen Lymphozytendepletion im Anschluss an eine dritte oder vierte Behandlungsphase assoziiert. Die Anti-Alemtuzumab-Antikörper hatten jedoch keine deutlichen Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil von LEMTRADA.

Die Inzidenz von Antikörpern hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Inzidenz positiver Testergebnisse für Antikörper (einschließlich hemmender Antikörper) in einem Assay durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, einschließlich der Methode des Assays, Umgang mit den Proben, Zeitpunkt der Probenentnahme, gleichzeitig verabreichter Arzneimittel und vorbestehender Erkrankungen. Aus diesen Gründen kann der Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen LEMTRADA mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Arzneimittel irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LEMTRADA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien über die Anwendung von Alemtuzumab bei Kindern im Alter von der Geburt bis zu unter zehn Jahren zur Behandlung von MS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LEMTRADA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von schubförmig-remittierender MS (RRMS) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von LEMTRADA wurde bei insgesamt 216 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) untersucht, die intravenöse Infusionen von entweder 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen und 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase an 3 aufeinander folgenden Tagen erhielten. Die Serumspiegel stiegen mit jeder weiteren Dosis innerhalb einer Behandlungsphase an, wobei die höchsten Spiegel nach der letzten Infusion einer Behandlungsphase beobachtet wurden. Die Verabreichung von 12 mg/Tag führte zu einer mittleren C_{max} von 3.014 ng/ml an Tag 5 der ersten Behandlungsphase und von 2.276 ng/ml an Tag 3 der zweiten Behandlungsphase. Die Alpha-Halbwertszeit betrug etwa 4 – 5 Tage und war unter den Phasen vergleichbar, wobei innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrige oder nicht nachweisbare Serumspiegel erreicht wurden.

Alemtuzumab ist ein Protein, dessen erwarteter Stoffwechselweg der Abbau in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren durch weit verteilte proteolytische Enzyme ist. Klassische Studien zur Biotransformation wurden nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen bezüglich der Wirkung von Ethnizität oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von LEMTRADA sind anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Die Pharmakokinetik von LEMTRADA bei Patienten im Alter über 55 Jahre wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese und Mutagenese

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des karzinogenen oder mutagenen Potenzials von Alemtuzumab durchgeführt.

Fertilität und Reproduktion

Die intravenöse Behandlung mit Alemtuzumab in Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen (AUC 7,1-mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis) hatte keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsrate männlicher transgener huCD52-Mäuse. Die Anzahl normaler Spermien war im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert (< 10 %) und der prozentuale Anteil anomaler Spermien (schwanz- oder kopflos) war signifikant erhöht (bis zu 3 %). Allerdings beeinträchtigten diese Veränderungen die Fertilität nicht und galten daher als unschädlich.

Bei weiblichen Mäusen, die vor der Kohabitation mit männlichen Mäusen des Wildtyps intravenös verabreichte Dosen von Alemtuzumab von bis zu 10 mg/kg/Tag (AUC 4,7-mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis) verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen erhielten, war die durchschnittliche Anzahl an Gelbkörpern und Implantationen pro Maus im Vergleich zu Vehikel-behandelten Tieren signifikant reduziert. Eine verringerte Gewichtszunahme während der Gestation im Vergleich zu Vehikel-behandelten Kontrollen wurde bei trächtigen Mäusen, die Dosen von 10 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet.

Eine Studie zur Reproduktionstoxizität bei trächtigen Mäusen, die an 5 aufeinander folgenden Tagen während der Gestation intravenös verabreichte Dosen von Alemtuzumab von bis zu 10 mg/kg/Tag (AUC 2,4-mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis von 12 mg/kg/Tag) erhielten, zeigte einen signifikanten Anstieg der Anzahl von Muttertieren, bei denen alle Fruchtanlagen abstarben oder absorbiert wurden, sowie einen gleichzeitigen Rückgang bei der Anzahl an Muttertieren mit lebensfähigen Föten. Es wurden bei Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag keine externen, Weichteil- oder Skelettmissbildungen oder -veränderungen beobachtet.

Es wurden ein Plazentatransfer und eine potenzielle pharmakologische Wirkung von Alemtuzumab bei Mäusen während der Gestation und nach der Geburt beobachtet. In Studien mit Mäusen wurden Veränderungen in den Lymphozytenzahlen bei Jungen beobachtet, die während der Gestation Alemtuzumab in Dosen von 3 mg/kg/Tag verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen (AUC 0,6-mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis von 12 mg/Tag) ausgesetzt waren. Die kognitive, körperliche und sexuelle Entwicklung der Jungen, die durch das Säugen Alemtuzumab ausgesetzt waren, war bei Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag Alemtuzumab nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dihydrat (E 339)
Dinatriumedetat-Dihydrat
Kaliumchlorid (E 508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit jenen, die in Abschnitt 6.6 erwähnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Konzentrat
3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde bei 2°C bis 8°C über einen Zeitraum von 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Perspektive sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Bei einer nicht sofortigen Anwendung ist der Anwender für die Einhaltung einer entsprechenden Lagerungsdauer und entsprechender Lagerbedingungen unter Schutz vor Lichteinwirkung verantwortlich (nicht länger als 8 Stunden bei 2°C – 8°C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LEMTRADA ist in einer durchsichtigen 2-ml-Durchstechflasche aus Glas mit Butylgummistopfen und Aluminiumsiegel mit einem Plastik-Schnapdeckel erhältlich.

Packungsgröße: Karton mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Den Inhalt der Durchstechflasche vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind oder sich das Konzentrat verfärbt hat.

Die Durchstechflaschen vor Anwendung nicht schütteln.

Zur intravenösen Verabreichung nehmen Sie unter Anwendung aseptischer Methoden 1,2 ml LEMTRADA aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf. Geben Sie es in 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5%ige Glukose-Infusionslösung. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Lösungsmitteln verdünnt werden. Der Beutel sollte vorsichtig geschwenkt werden, um die Lösung zu mischen.

LEMTRADA enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Daher ist Vorsicht geboten, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen. Es wird empfohlen, das verdünnte Arzneimittel unmittelbar zu verabreichen. Die Durchstechflaschen sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/869/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Vereinigtes Königreich

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen in jedem EU-Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Fortbildungsprogramm für medizinische Fachkreise und Patienten mit der national zuständigen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass nach der Vereinbarung mit der national zuständigen Behörde in jedem Mitgliedsstaat, in dem LEMTRADA verkauft wird, alle Ärzte, die dieses Medikament zu verschreiben beabsichtigen, zur und nach der Markteinführung ein aktuelles Fortbildungspaket für Ärzte erhalten, das aus Folgendem besteht:

- der Fachinformation
- dem Leitfaden für Ärzte
- einer Checkliste für den verschreibenden Arzt
- dem Leitfaden für Patienten
- der Patientenkarte

Der Leitfaden für Ärzte muss folgende wichtige Hinweise enthalten:

1. eine Beschreibung der mit der Einnahme von LEMTRADA verbundenen Risiken, nämlich:
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
 - Schilddrüsenerkrankungen
2. Empfehlungen zur Risikominimierung durch geeignete Beratung, Kontrolle und Management der Patienten
3. einen Abschnitt "Häufig gestellte Fragen"

Die Checkliste für den verschreibenden Arzt soll folgende wichtige Punkte umfassen:

1. Auflistung von Tests, die bei der ersten Untersuchung des Patienten durchgeführt werden müssen
2. Hinweis auf die Notwendigkeit abgeschossener Impfungen (erste Impfstoffverabreichung und Auffrischungsimpfung) 6 Wochen vor Behandlungsbeginn
3. Überprüfung der Möglichkeit einer Prämedikation, des allgemeinen Gesundheitszustands sowie die Durchführung eines Schwangerschaftstests unmittelbar vor Behandlungsbeginn
4. Kontrolluntersuchungen während der Behandlung und 4 Jahre lang nach der letzten Behandlung
5. einen speziellen Verweis darauf, dass der Patient über die Risiken schwerer Autoimmunerkrankungen, Infektionen und bösartigen Neubildungen sowie die Maßnahmen zur Risikominimierung informiert wurde und sie verstanden hat.

Der Leitfaden für Patienten soll folgende wichtige Hinweise enthalten:

1. eine Beschreibung der mit der Einnahme von LEMTRADA verbundenen Risiken, nämlich:
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - schwere Infektionen
2. eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome von Autoimmunerkrankungen
3. eine Beschreibung der besten Vorgehensweise, wenn Anzeichen und entsprechende Symptome für Autoimmunkrankheiten auftreten (z. B., wie Patienten Ihren Arzt erreichen können)
4. Empfehlungen für die Planung der Kontrolluntersuchungen

Die Patientenkarte soll folgende wichtige Informationen enthalten:

1. Einen Hinweis an alle Ärzte, die den Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt und auch in Notfällen behandeln, dass dieser mit LEMTRADA behandelt wurde
2. dass LEMTRADA das Risiko erhöhen kann, folgende Krankheiten zu bekommen:
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Erkrankung)
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - schwere Infektionen
3. die Kontaktdaten des Arztes, der LEMTRADA verschrieben hat

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON/PACKUNG MIT 1 DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 12 mg Alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

E 339, Dinatriumedetat-Dihydrat, E 508, E 340, E 433, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
12 mg/1,2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Innerhalb von 8 Stunden nach der Verdünnung verabreichen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren oder schütteln.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/869/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT/DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

LEMTRADA 12 mg steriles Konzentrat
Alemtuzumab
i. v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Alemtuzumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist LEMTRADA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LEMTRADA beachten?
3. Wie ist LEMTRADA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist LEMTRADA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist LEMTRADA und wofür wird es angewendet?

LEMTRADA enthält den Wirkstoff Alemtuzumab, der zur Behandlung einer bestimmten Form der Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen, die als schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (RRMS) bezeichnet wird, angewendet wird. LEMTRADA heilt MS nicht, kann aber die Anzahl an Schüben der MS senken. Es kann auch dabei helfen, dass sich einige der Anzeichen und Symptome der MS verlangsamen oder zurückbilden. In klinischen Studien hatten mit LEMTRADA behandelte Patienten weniger Schübe und eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Behinderung als Patienten, denen mehrmals pro Woche beta-Interferon injiziert wurde.

Was ist Multiple Sklerose?

MS ist eine Autoimmunerkrankung, die das Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark) befällt. Bei MS greift Ihr Immunsystem fälschlicherweise die Schutzschicht (Myelin) rund um die Nervenstränge an, was zu einer Entzündung führt. Wenn die Entzündung Symptome hervorruft, wird dies oft als „Schub“ bezeichnet. Bei RRMS erleiden die Patienten Schübe, gefolgt von symptomfreien Phasen.

Die Symptome, die Sie erleiden, werden davon bestimmt, welcher Teil des Zentralnervensystems betroffen ist. Der Schaden, den Ihre Nerven während der Entzündung nehmen, kann reversibel sein. Aber im weiteren Verlauf der Erkrankung kann der Schaden zunehmen und dauerhaft werden.

Wie wirkt LEMTRADA?

LEMTRADA reguliert Ihr Immunsystem, um seine Angriffe auf Ihr Zentralnervensystem zu begrenzen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von LEMTRADA beachten?

LEMTRADA darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alemtuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie mit dem Human-Immunodeficiency-Virus infiziert sind (HIV-Infektion),
- wenn Sie eine schwere Infektion haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Verabreichung von LEMTRADA mit Ihrem Arzt. Nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA unterliegen Sie einem erhöhten Risiko, Autoimmunerkrankungen zu entwickeln oder schwere Infektionen zu erleiden. Es ist wichtig, dass Sie diese Risiken verstehen und wissen, wie Sie sich in Hinblick auf diese selbst beobachten. Es werden Ihnen eine Patientenkarte und ein Leitfaden für Patienten mit weiteren Informationen ausgehändigt. Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlungsdauer und über 4 Jahre nach der letzten Infusion von LEMTRADA bei sich führen, da Nebenwirkungen auch noch mehrere Jahre nach der Behandlung auftreten können. Wenn Sie sich einer medizinischen Behandlung unterziehen, auch wenn es sich nicht um eine Behandlung der MS handelt, zeigen Sie dem jeweiligen Arzt Ihre Patientenkarte vor.

Ihr Arzt wird vor dem Beginn der Behandlung mit LEMTRADA Blutuntersuchungen durchführen. Diese Untersuchungen werden vorgenommen, um zu sehen, ob Ihnen LEMTRADA verabreicht werden kann. Ihr Arzt wird auch sicherstellen wollen, dass bei Ihnen bestimmte Erkrankungen oder Störungen ausgeschlossen werden können, bevor Sie die Behandlung mit LEMTRADA beginnen.

• Autoimmunerkrankungen

Die Behandlung mit LEMTRADA kann das Risiko für Autoimmunerkrankungen erhöhen. Dies sind Erkrankungen, bei denen Ihr Immunsystem fälschlicherweise Ihren Körper angreift. Informationen über einige spezifische Erkrankungen, die bei mit LEMTRADA behandelten MS-Patienten beobachtet wurden, sind im Folgenden aufgeführt.

Die Autoimmunerkrankungen können noch mehrere Jahre nach der Behandlung mit LEMTRADA auftreten. Daher sind bis 4 Jahre nach Ihrer letzten Infusion regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen erforderlich. Die Untersuchungen sind auch notwendig, wenn Sie sich gut fühlen und Ihre MS-Symptome unter Kontrolle sind. Darüber hinaus gibt es bestimmte Anzeichen und Symptome, auf die Sie bei sich achten sollten. Näheres zu den Anzeichen und Symptomen, den Untersuchungen und den zu ergreifenden Maßnahmen finden Sie in Abschnitt 4 – *Autoimmunerkrankungen*.

Hilfreichere Informationen über diese Autoimmunerkrankungen (und entsprechende Untersuchungen) finden Sie im **LEMTRADA-Leitfaden für Patienten**.

○ Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Häufig entwickelten Patienten eine **Blutungsstörung** aufgrund niedriger Blutplättchenspiegel, die als idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bezeichnet wird. Sie muss frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden, da ihre Auswirkungen andernfalls **schwerwiegend oder sogar tödlich** sein können. Die Anzeichen und Symptome von ITP sind in Abschnitt 4 beschrieben.

○ Nierenerkrankung (wie etwa Anti-GBM-Krankheit)

Selten entwickelten Patienten Autoimmunerkrankungen der **Nieren**, wie z. B. das Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit). Die Anzeichen und Symptome von Nierenerkrankungen sind unter Abschnitt 4 beschrieben. Eine nicht behandelte Nierenerkrankung kann zu Nierenversagen führen, was wiederum eine Dialyse oder eine Transplantation erfordert und zum Tod führen kann.

○ **Schilddrüsenerkrankungen**

Sehr häufig entwickelten Patienten eine Autoimmunerkrankung der **Schilddrüse**, welche deren Fähigkeit zur Bildung oder Kontrolle von Hormonen, die für den Stoffwechsel wichtig sind, beeinträchtigte.

LEMTRADA kann verschiedene Formen von Schilddrüsenerkrankungen verursachen, einschließlich:

- **eine Schilddrüsenüberfunktion** (Hyperthyreose), wenn die Schilddrüse zu viele Hormone produziert
- **eine Schilddrüsenunterfunktion** (Hypothyreose), wenn die Schilddrüse nicht genug Hormone produziert.

Die Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen sind unter Abschnitt 4 beschrieben.

Wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung entwickeln, müssen Sie in den meisten Fällen für den Rest Ihres Lebens mit Arzneimitteln zur Kontrolle Ihrer Schilddrüsenerkrankung behandelt werden. In einigen Fällen muss die Schilddrüse entfernt werden.

Es ist sehr wichtig, dass Ihre Schilddrüsenerkrankung korrekt behandelt wird, insbesondere wenn Sie nach der Anwendung von LEMTRADA schwanger werden. Eine unbehandelte Schilddrüsenerkrankung kann Ihrem Kind vor oder nach der Geburt schaden.

○ **Andere Autoimmunerkrankungen**

Gelegentlich entwickelten Patienten Autoimmunerkrankungen in Bezug auf die **roten oder weißen Blutkörperchen**. Diese können anhand der Blutuntersuchungen diagnostiziert werden, die bei Ihnen nach der Behandlung mit LEMTRADA regelmäßig durchgeführt werden. Wenn Sie eine dieser Erkrankungen entwickeln, wird Ihr Arzt Ihnen das mitteilen und entsprechende Maßnahmen ergreifen, um sie zu behandeln.

• **Infusionsreaktionen**

Die meisten mit LEMTRADA behandelten Patienten weisen Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf. Ihr Arzt wird Ihnen (ein) andere(s) Arzneimittel geben, um zu versuchen, die Infusionsreaktionen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4 – *Infusionsreaktionen*).

• **Infektionen**

Mit LEMTRADA behandelte Patienten haben ein höheres Risiko für **schwerwiegende Infektionen** (siehe Abschnitt 4 – *Infektionen*). Im Allgemeinen können die Infektionen mit gängigen Arzneimitteln behandelt werden.

Um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Infektion zu senken, wird Ihr Arzt überprüfen, ob andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, Ihr Immunsystem beeinträchtigen könnten. Aus diesem Grund **ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel informieren, die Sie einnehmen.**

Zudem sollten Sie Ihren Arzt vor Beginn mit der Behandlung mit LEMTRADA informieren, falls Sie eine schwere Infektion haben. In diesem Fall wird **Ihr Arzt die Behandlung verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.**

Mit LEMTRADA behandelte Patienten haben ein höheres Risiko eine Herpes-Infektion (z. B. **oralen Herpes**) zu bekommen. Im Allgemeinen hat ein Patient, der einmal eine Herpes-Infektion hatte, ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten. Es kann auch sein, dass Sie zum ersten Mal Herpes bekommen. Es wird empfohlen, dass Ihr Arzt Ihnen Arzneimittel verschreibt, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Herpes-Infektion zu senken. Diese Arzneimittel sollten an den Tagen, an denen Sie mit LEMTRADA behandelt werden, und einen Monat lang nach der Behandlung, eingenommen werden.

Darüber hinaus sind Infektionen möglich, die zu **Anomalien der Zervix** (Gebärmutterhals) führen können. Daher wird empfohlen, dass alle Patientinnen ein jährliches Screening, wie etwa einen Zervixabstrich, vornehmen lassen. Ihr Arzt wird Ihnen erklären, welche Untersuchungen Sie benötigen.

Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, haben auch ein höheres Risiko, eine **Listerieninfektion** zu bekommen (eine bakterielle Infektion, die durch Aufnahme kontaminierter Lebensmittel ausgelöst wird). Eine Listerieninfektion kann ernsthafte Erkrankungen, wie z. B. eine Meningitis (Hirnhautentzündung), auslösen, die jedoch mit geeigneten Arzneimitteln behandelt werden kann. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten Sie auf den Verzehr von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten ab 2 Wochen vor, während und bis mindestens 1 Monat nach der LEMTRADA-Behandlung verzichten.

Fälle von Pneumonitis (Entzündung des Lungengewebes) wurden bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung mit LEMTRADA auf. Sie sollten Ihrem Arzt Symptome wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen (hörbares Atemnebengeräusch), Brustkorbschmerz oder Engegefühl im Brustkorb sowie Husten mit blutigem Auswurf melden, da diese durch eine Pneumonitis hervorgerufen werden können.

Wenn Sie in einer Region leben, in der **Tuberkuloseinfektionen** häufig vorkommen, unterliegen Sie eventuell einem erhöhten Risiko für eine Tuberkuloseinfektion. Tuberkuloseuntersuchungen werden von Ihrem Arzt vereinbart.

Wenn Sie Träger des **Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus** (welche sich auf die Leber auswirken) sind, ist vor Verabreichung von LEMTRADA besondere Vorsicht geboten, da unbekannt ist, ob die Behandlung zu einer Aktivierung der Hepatitisinfektion führen kann, welche in der Folge Ihrer Leber schaden könnte.

- **Früher diagnostizierte Krebserkrankung**

Wenn bei Ihnen in der Vergangenheit eine Krebserkrankung festgestellt wurde, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber.

- **Impfstoffe**

Es ist nicht bekannt, ob LEMTRADA Ihr Ansprechen auf Impfstoffe beeinträchtigt. Wenn Sie die Standardimpfungen nicht vollständig erhalten haben, wird Ihr Arzt überlegen, ob Sie sie vor der Behandlung mit LEMTRADA erhalten sollten. Insbesondere wird Ihr Arzt in Erwägung ziehen, Sie gegen Windpocken zu impfen, wenn Sie diese noch nicht hatten. Alle Impfungen müssen mindestens 6 Wochen vor Beginn einer Behandlungsphase mit LEMTRADA verabreicht werden.

Sie dürfen bestimmte Arten von Impfstoffen (**Lebendimpfstoffe**) NICHT erhalten, wenn Ihnen vor Kurzem LEMTRADA verabreicht wurde.

Kinder und Jugendliche

LEMTRADA ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da es bei MS-Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht wurde.

Anwendung von LEMTRADA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden (einschließlich Impfungen und pflanzlicher Arzneimittel).

Neben LEMTRADA gibt es andere Behandlungen (einschließlich Behandlungen von MS oder auch anderen Erkrankungen), die Ihr Immunsystem beeinflussen und somit Ihre Abwehr gegen Infektionen beeinträchtigen könnten. Wenn Sie eine solche Behandlung erhalten, kann Ihr Arzt Sie auffordern, die anderen Arzneimittel vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA abzusetzen.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und 4 Monate lang nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn Sie nach der Anwendung von LEMTRADA schwanger werden und während der Schwangerschaft eine Schilddrüsenerkrankung entwickeln, ist besondere Vorsicht geboten. Schilddrüsenerkrankungen könnten dem Baby schaden (siehe Abschnitt 2 – *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Autoimmunerkrankungen*).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob LEMTRADA über die Muttermilch auf ein Baby übertragen werden kann, aber es besteht die Möglichkeit, dass dies der Fall ist. Es wird empfohlen, dass Sie während und 4 Monate lang nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA nicht stillen. Allerdings kann Muttermilch (die Ihr Baby vor Infektionen schützen kann) Vorteile haben. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt, wenn Sie planen, Ihr Baby zu stillen. Er wird mit Ihnen darüber sprechen, was für Sie und Ihr Baby das Richtige ist.

Fortpflanzungsfähigkeit

Während der Behandlungsphase und 4 Monate lang danach kann sich LEMTRADA in Ihrem Körper befinden. Es ist nicht bekannt, ob LEMTRADA während dieser Zeit eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit hat. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie darüber nachdenken, schwanger werden zu wollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei zahlreichen Patienten treten während und bis zu 24 Stunden nach der Infusion von LEMTRADA Nebenwirkungen auf. Einige davon, zum Beispiel Schwindelgefühl, können die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn dies auf Sie zutrifft, führen Sie diese Tätigkeiten nicht aus, bis Sie sich besser fühlen.

LEMTRADA enthält Kalium und Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält **Kalium**, aber weniger als 1 mmol (39 mg) pro Infusion, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält **Natrium**, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Infusion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist LEMTRADA anzuwenden?

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie LEMTRADA verabreicht wird. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Die Initialbehandlung, die Sie erhalten, besteht aus je einer Infusion pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (Phase 1) und je einer Infusion pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen ein Jahr später (Phase 2).

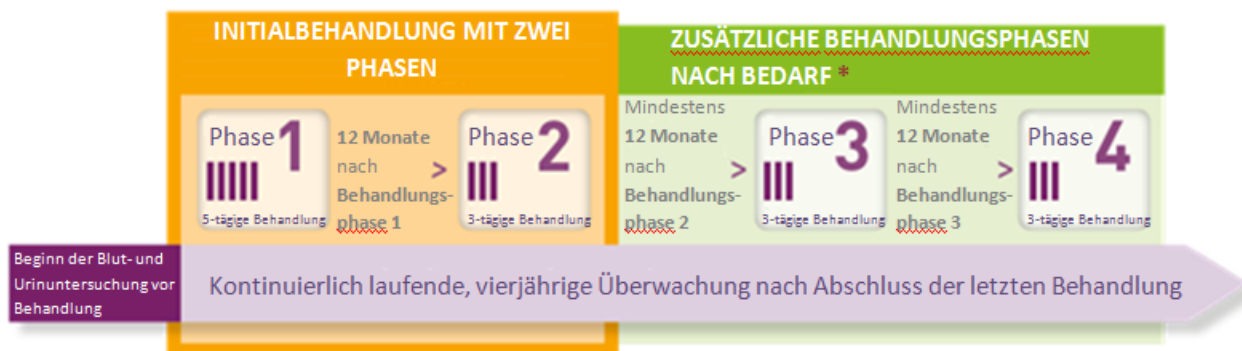
Zwischen den zwei Phasen findet keine Behandlung mit LEMTRADA statt.

Manche Patienten können eine oder zwei zusätzliche Behandlungsphasen erhalten, falls bei ihnen nach den ersten zwei Phasen Symptome oder Anzeichen einer MS-Erkrankung auftreten. Eine zusätzliche Behandlungsphase besteht aus je einer Infusion pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen, die mindestens ein Jahr nach der vorherigen Behandlung verabreicht wird.

Die tägliche Höchstdosis ist eine Infusion.

LEMTRADA wird Ihnen als Infusion in eine Vene verabreicht. Jede Infusion dauert etwa 4 Stunden. Zwei Behandlungsphasen können die MS-Aktivität über bis zu 6 Jahre senken. Eine Überwachung in Hinblick auf Nebenwirkungen sowie regelmäßige Untersuchungen müssen bis 4 Jahre nach der letzten Infusion fortgeführt werden.

Um die Dauer der Wirkungen der Behandlung und die Dauer der erforderlichen Kontrolluntersuchungen besser zu verstehen, sehen Sie sich bitte das folgende Schaubild an.



* HINWEIS Eine Studie, die Patienten 6 Jahre lang nach der ersten Infusion [Phase1] beobachtete, hat gezeigt, dass die meisten Patienten keine weitere Behandlung nach den 2 ersten Behandlungsphasen benötigen.

Nachbeobachtung nach der Behandlung mit LEMTRADA

Nachdem Sie LEMTRADA erhalten haben, werden Sie sich regelmäßigen Untersuchungen unterziehen müssen, um sicherzustellen, dass jegliche potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Diese Untersuchungen müssen 4 Jahre lang nach der letzten Infusion fortgeführt werden und sind unter Abschnitt 4 – *die wichtigsten Nebenwirkungen* aufgeführt.

Wenn Sie eine größere Menge LEMTRADA erhalten haben, als Sie sollten

Patienten, die bei einer Infusion versehentlich zu viel LEMTRADA erhalten hatten, entwickelten schwerwiegende Reaktionen, wie etwa Kopfschmerzen, Hautausschlag, niedrigen Blutdruck oder erhöhte Herzfrequenz. Dosen über der empfohlenen Dosis können zu schwereren und länger anhaltenden Infusionsreaktionen führen (siehe Abschnitt 4) oder eine stärkere Wirkung auf das Immunsystem haben. Die Behandlung besteht darin, die Verabreichung von LEMTRADA abzubrechen und die Symptome zu behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann LEMTRADA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **wichtigsten Nebenwirkungen** sind die unter Abschnitt 2 beschriebenen **Autoimmunerkrankungen**. Dazu zählen:

- **ITP (Blutungsstörung)** (häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): kann sich als vereinzelte, kleine, rote, rosafarbene oder violette Punkte auf der Haut, Neigung zu Blutergüssen, schwierigeres Stillen von Blutungen bei Schnitten, stärkere, längere oder häufigere Menstruation als normal, Zwischenblutungen, Zahnfleisch- oder Nasenbluten, die neu aufgetreten sind oder länger als normal brauchen, bis sie gestillt sind, oder das Abhusten von Blut äußern.

- **Nierenerkrankungen** (selten – kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): können sich als Blut im Urin (Ihr Urin kann rot oder teefarben sein) oder Anschwellen von Beinen oder Füßen äußern. Es können auch Lungenschädigungen auftreten, was zum Abhusten von Blut führen kann.

Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome von Blutungsstörungen oder Nierenerkrankungen bei sich feststellen, rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt an, um ihm die Symptome zu berichten. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, suchen Sie umgehend anderweitige medizinische Versorgung auf.

- **Schilddrüsenerkrankungen** (sehr häufig – kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): können sich als übermäßiges Schwitzen, ungeklärte Gewichtsabnahme oder -zunahme, Schwellung des Auges, Nervosität, Herzrasen, Kältegefühl, zunehmende Müdigkeit oder neu aufgetretene Verstopfung äußern.
- **Störungen der roten und weißen Blutkörperchen** (gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): diagnostiziert anhand Ihrer Blutuntersuchungen.

Alle diese schweren Nebenwirkungen können auch noch mehrere Jahre nach der Behandlung mit LEMTRADA auftreten. **Wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich feststellen, rufen Sie unverzüglich Ihren Arzt an, um ihm diese zu berichten.** Sie werden sich auch regelmäßig Blut- und Urinuntersuchungen unterziehen müssen, um sicherzustellen, dass Sie im Falle eines Auftretens einer dieser Erkrankungen **umgehend behandelt werden.**

Zusammenfassung der Laboruntersuchungen, die bei Ihnen in Hinblick auf Autoimmunerkrankungen durchgeführt werden:

Untersuchung	Wann?	Wie lange?
Blutuntersuchung (zur Diagnose aller o. g. wichtigen schwerwiegenden Nebenwirkungen)	Vor Beginn der Behandlung und nach der Behandlung jeden Monat	Bis 4 Jahre nach der letzten LEMTRADA-Infusion
Urinuntersuchung (zusätzliche Untersuchung zur Diagnose von Nierenerkrankungen)	Vor Beginn der Behandlung und nach der Behandlung jeden Monat	Bis 4 Jahre nach der letzten LEMTRADA-Infusion

Wenn bei Ihnen nach diesem Zeitraum Symptome einer ITP, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankung auftreten, wird Ihr Arzt weitere Untersuchungen durchführen. Sie sollten auch nach 4 Jahren aufpassen, ob es Anzeichen von Nebenwirkungen gibt und entsprechende Symptome auftreten, wie in Ihrem Leitfaden für Patienten ausgeführt, und weiterhin die Patientenkarte bei sich tragen.

Eine weitere **wichtige Nebenwirkung** ist ein **erhöhtes Infektionsrisiko** (weitere Informationen, wie oft Patienten Infektionen erleiden, siehe unten). In den meisten Fällen sind diese leicht, aber es können auch **schwerwiegende Infektionen** auftreten.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen einer Infektion bei sich feststellen.

- Fieber und/oder Schüttelfrost
- geschwollene Lymphknoten

Um zu helfen, das Risiko einiger Infektionen zu senken, kann Ihr Arzt in Erwägung ziehen, Ihnen eine Windpockenimpfung und/oder andere Impfungen, die er bei Ihnen für erforderlich hält, zu verabreichen (siehe Abschnitt 2 – *Was sollten Sie vor der Anwendung von LEMTRADA beachten? – Impfstoffe*). Ihr Arzt kann Ihnen auch ein Arzneimittel gegen oralen Herpes verschreiben (siehe Abschnitt 2 – *Was sollten Sie vor der Anwendung von LEMTRADA beachten? – Infektionen*).

Die **häufigsten Nebenwirkungen** sind **Infusionsreaktionen** (weitere Informationen, wie oft Patienten diese erleiden, siehe unten), die zum Zeitpunkt der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten können. In den meisten Fällen sind diese leicht, aber es sind auch einige schwerwiegende Reaktionen möglich. Gelegentlich können allergische Reaktionen auftreten.

Um zu versuchen, die Infusionsreaktionen zu reduzieren, wird Ihr Arzt Ihnen ein Arzneimittel (Kortikosteroide) vor jeder der ersten 3 Infusionen einer LEMTRADA-Phase geben. Andere Behandlungen zur Begrenzung dieser Reaktionen können ebenfalls vor der Infusion oder bei Auftreten von Symptomen verabreicht werden. Darüber hinaus werden Sie während der Infusion und 2 Stunden lang nach Abschluss dieser beobachtet. Im Falle schwerwiegender Reaktionen wird die Infusion verlangsamt oder sogar beendet.

Bitte lesen Sie den **LEMTRADA-Leitfaden für Patienten** für weitere Informationen über diese Nebenwirkungen.

Dies sind die **Nebenwirkungen**, die auftreten können:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Infusionsreaktionen**, die zum Zeitpunkt der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten können: Veränderungen der Herzfrequenz, Kopfschmerz, Ausschlag, Ausschlag am Körper, Fieber, Quaddeln, Schüttelfrost, Jucken, Rötung des Gesichts und des Halses, Müdigkeit, Übelkeit
- **Infektionen**: Atemwegsinfektionen, wie etwa Erkältungen oder Nasennebenhöhlenentzündungen, Harnwegsinfektionen, Herpesinfektionen einschließlich Herpes-zoster-Infektionen
- Reduzierte Anzahl der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten, Leukozyten)
- Schilddrüsenerkrankungen wie beispielsweise Schilddrüsenüber- oder Schilddrüsenunterfunktion

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Infusionsreaktionen**, die zum Zeitpunkt der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten können: Verdauungsstörungen, Brustbeschwerden, Schmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Schwierigkeiten beim Atmen oder Kurzatmigkeit, niedriger Blutdruck, Schmerzen an der Infusionsstelle
- **Infektionen**: Husten, Ohreninfektion, grippeartige Erkrankung, Bronchitis, Lungenentzündung, Pilzinfektionen in Mund oder Scheide, Gürtelrose, oraler Herpes, geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten, Grippe
- Erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen wie beispielsweise Neutrophile, Eosinophile, (unterschiedliche Arten von Blutzellen) Anämie, prozentuale Abnahme der roten Blutkörperchen, Neigung zu oder übermäßig auftretende Blutergüsse(n) und Blutungen, Lymphknotenschwellung
- Schmerzen im Rücken, Nacken oder in den Armen oder Beinen, Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, Gelenkschmerz, Mund- oder Halsschmerzen
- Entzündung von Mund/Zahnfleisch/Zunge
- Allgemeines Unwohlsein/Krankheitsgefühl, Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Unterleibsschmerz, Entzündung der Mundschleimhaut, Schluckauf
- Anormale Leberwerte
- Sodbrennen
- Veränderungen, die bei Untersuchungen festgestellt werden können: Blut oder Eiweiß im Urin, erniedrigte Herzfrequenz, unregelmäßiger oder anomaler Herzschlag, erhöhter Blutdruck, eingeschränkte Nierenfunktion, weiße Blutkörperchen im Urin
- Prellung
- MS-Schub
- Zittern, Taubheitsgefühl, Brennen oder Kribbeln

- Autoimmune Schilddrüsenüber- oder Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenantikörper oder Struma (Anschwellen der Schilddrüse im Hals)
- Anschwellen von Armen und/oder Beinen
- Sehstörungen, Bindehautentzündung, Augenerkrankung im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenenerkrankung
- Drehschwindel oder Gleichgewichtsverlust
- Angstgefühl, Depression
- Stärkere oder länger andauernde Menstruation als normal oder unregelmäßige Menstruation
- Akne, Hautrötung, übermäßiges Schwitzen, Hautverfärbung
- Nasenbluten, blaue Flecken
- Haarausfall

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- **Infektionen:** Zahninfektion, Zahnabszess, virale Gastroenteritis (Magengrippe), Zahnfleischentzündung, Nagelpilz, Mandelentzündung, akute Nasennebenhöhlenentzündung, bakterielle Hautinfektion, Pneumonitis
- Fußpilz
- Übersteigerte Immunantwort
- Veränderter Vaginalabstrich, bakterielle Vaginalinfektion
- Überempfindlichkeit für Berührungsreize, sensorische Störungen wie Taubheitsgefühl, Kribbeln und Schmerzen
- Doppeltsehen
- Schmerzen im Ohr
- Schluckbeschwerden, Rachenreizung, Asthma, produktiver Husten
- Verringertes Gewicht, Gewichtszunahme, Abnahme der roten Blutkörperchen, erhöhter Blutzuckerwert, Größenzunahme der roten Blutkörperchen
- Verstopfung, Refluxerkrankung, Mundtrockenheit
- Rektale Blutung
- Zahnfleischbluten
- Verminderter Appetit
- Blasen, nächtliche Schweißausbrüche, Gesichtsschwellung, Hautentzündung, Ekzem, Hautläsion
- Muskel- und Knochenschmerzen, Steifheit, Beschwerden in den Armen oder Beinen, Muskelschmerzen im Brustkorb
- Nierensteine, Ausscheidung von Ketonkörpern über den Urin
- Verminderte Abwehrkräfte/geschwächtes Immunsystem
- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen: Monozytose

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Listeriose/Listerienmeningitis

Legen Sie die Patientenkarte und diese Packungsbeilage jedem Arzt vor, der Sie behandelt, nicht nur Ihrem Neurologen.

Sie finden diese Informationen auch in der Patientenkarte und im Leitfaden für Patienten, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist LEMTRADA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“/„EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Es wird aufgrund eines möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination empfohlen, das Arzneimittel unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Bei einer nicht sofortigen Anwendung ist der Anwender für die Einhaltung einer entsprechenden Lagerungsdauer und entsprechender Lagerbedingungen unter Schutz vor Lichteinwirkung verantwortlich (nicht länger als 8 Stunden bei 2°C bis 8°C).

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Teilchen in der Flüssigkeit und/oder eine Verfärbung der Flüssigkeit in der Durchstechflasche bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LEMTRADA enthält

Der **Wirkstoff** ist Alemtuzumab.

Jede Durchstechflasche enthält 12 mg Alemtuzumab in 1,2 ml.

Die **sonstigen Bestandteile** sind:

- Dinatriumphosphat-Dihydrat (E 339)
- Dinatriumedetat-Dihydrat
- Kaliumchlorid (E 508)
- Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
- Polysorbat 80 (E 433)
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

Wie LEMTRADA aussieht und Inhalt der Packung

LEMTRADA ist ein klares, farbloses bis leicht gelbes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) in einer Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen.

In jedem Umkarton befindet sich 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Vereinigtes Königreich.

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Danmark
sanofi-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: +353 (0) 1 403 56 00

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0) 845 372 7101

Latvija

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Zur Unterstützung von Patientenschulungen zu potenziellen Nebenwirkungen und Anweisungen, was im Falle bestimmter Nebenwirkungen zu tun ist, sind die folgenden Materialien zur Risikominimierung verfügbar:

1. Patientenkarte: Für den Patienten zur Vorlage bei anderem medizinischen Fachpersonal, um auf die Anwendung von LEMTRADA bei diesem Patienten hinzuweisen
2. Leitfaden für Patienten: Für weitere Informationen zu Autoimmunreaktionen, Infektionen u. a.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Informationen zur Risikominimierung – Autoimmunerkrankungen

- Es ist äußerst wichtig, dass Ihr Patient die Verpflichtung zur Durchführung regelmäßiger Untersuchungen (über 4 Jahre nach der letzten Infusion) versteht, auch wenn er keine Symptome aufweist und die MS gut kontrolliert ist.
- Sie müssen zusammen mit Ihrem Patienten die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen planen und organisieren.
- Hält der Patient die Nachbeobachtungstermine nicht ein, muss er eventuell erneut auf die Risiken von Versäumnissen bei den geplanten Kontrolluntersuchungen hingewiesen werden.
- Sie sollten die Untersuchungsergebnisse überprüfen und auf Symptome von Nebenwirkungen achten.
- Gehen Sie den LEMTRADA-Leitfaden für Patienten und diese Packungsbeilage mit Ihrem Patienten durch. Erinnern Sie den Patienten daran, auf Symptome im Zusammenhang mit bestehenden Autoimmunerkrankungen zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal sind ebenfalls erhältlich:

- LEMTRADA-Leitfaden für Ärzte
- LEMTRADA-Schulungsmodul
- LEMTRADA-Checkliste für verordnende Ärzte

Lesen Sie die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, verfügbar auf der o. g. Website der EMA) für weitere Informationen.

Informationen zur Vorbereitung der Verabreichung von LEMTRADA und zur Überwachung des Patienten

- Die Patienten sollten in den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der LEMTRADA-Infusion mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. Es kann auch eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Verabreichung von LEMTRADA in Erwägung gezogen werden.
- Allen Patienten sollte während und 1 Monat lang nach der Behandlung ein orales Arzneimittel gegen Herpes verabreicht werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.
- Führen Sie die Eingangsuntersuchungen und Screenings wie unter Abschnitt 4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben durch.
- Der Inhalt der Durchstechflasche sollte vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind oder sich das Konzentrat verfärbt hat. **DIE DURCHSTECHFLASCHEN VOR DER ANWENDUNG NICHT SCHÜTTELN.**
- Nehmen Sie unter Anwendung aseptischer Methoden 1,2 ml LEMTRADA aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf und geben Sie es in 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder in 5%ige Glukose-Infusionslösung. Der Beutel sollte vorsichtig geschwenkt werden, um die Lösung zu mischen. Es ist Vorsicht geboten, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen, insbesondere weil diese keine Konservierungsmittel enthält.
- Verabreichen Sie die LEMTRADA-Infusionslösung intravenös über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden.
- Es sollten keine anderen Arzneimittel zur LEMTRADA-Infusionslösung hinzugegeben oder gleichzeitig durch denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.
- Es wird aufgrund eines möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination empfohlen, das Arzneimittel unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Bei einer nicht sofortigen Anwendung ist der Anwender für die Einhaltung einer entsprechenden Lagerungsdauer und entsprechender Lagerbedingungen unter Schutz vor Lichteinwirkung verantwortlich (nicht länger als 8 Stunden bei 2°C bis 8°C).
- Die Verfahren zur korrekten Handhabung und Beseitigung sollten beachtet werden. Verschüttetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
- Nach jeder Infusion sollte der Patient 2 Stunden lang in Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. Bei Bedarf kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden – siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Führen Sie weiterhin jeden Monat bis 4 Jahre nach der letzten Infusion Untersuchungen des Patienten in Hinblick auf Autoimmunerkrankungen durch. Für weitere Informationen lesen Sie den LEMTRADA-Leitfaden für Ärzte oder lesen Sie die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), die auf der o. g. Website der EMA verfügbar ist.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Alemtuzumab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B- Lymphozyten mit nachfolgender Reduktion des Spiegels von zirkulierenden B- und T-Zellen, was das Risiko für Infektionen oder eine Verschlimmerung bestehender Infektionen erhöht. Aufgrund des Wirkmechanismus und der biologischen Plausibilität für die Verschlimmerung aktiver Infektionen wird empfohlen, eine Kontraindikation, für die Einleitung der Behandlung mit Alemtuzumab bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion bis zu deren Abklingen hinzuzufügen.

Auf Grundlage von Daten aus dem Prüfungszeitraum wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Listeriose/Listerienmeningitis und der Behandlung mit Alemtuzumab vor und während der Einleitung der Behandlung festgestellt. Es wurden insgesamt 26 schwerwiegende Ereignisse in Bezug auf Listeriose gemeldet, darunter wurde ein tödlicher Fall nach Markteinführung identifiziert, bei dem eine kausale Beziehung mit Alemtuzumab nicht ausgeschlossen werden konnte. Außerdem wurde innerhalb dieser Prüfung eine Evaluierung der Zeit bis zum Beginn der Listeriose durchgeführt. In einem Fallbericht wurde erwähnt, dass, wie bei den meisten anderen Fällen von Listeriose, die Symptome rasch nach der letzten Alemtuzumab-Infusion einsetzten. Dies weist darauf hin, dass die Patienten sich bereits vor den Alemtuzumab-Infusionen mit den Bakterien infiziert haben könnten. Es wurde festgestellt, dass die Inkubationszeit von invasiver Listeriose stark variiert (Median 8 Tage, Bereich von 1–67 Tagen). Bei Fällen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist dieser Zeitraum kürzer (Median 9 Tage, Bereich 1–14 Tage) (Goulet et al. 2013). In einer anderen Studie betrug die mediane Inkubationszeit 11 Tage und die Infektion trat bei 90 % innerhalb von 28 Tagen auf. Auf der Grundlage dieser Beobachtung und aufgrund der stark variierenden Inkubationszeit von Listerien-Infektionserregern, die normalerweise 2 Wochen beträgt, empfiehlt der PRAC, zu dem bestehenden Warnhinweis hinzuzufügen, dass Nahrungsmittel, die möglicherweise mit Listerien kontaminiert sind, nicht nur einen Monat nach der Alemtuzumab-Infusion vermieden werden sollten, sondern auch 2 Wochen vor Beginn sowie während der Infusion.

Auf Grundlage von Daten aus dem Prüfungszeitraum wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Pneumonitis und der Behandlung mit Alemtuzumab festgestellt. In klinischen Studien trat bei 6 von 1.217 (0,5 %) Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, eine Pneumonitis mit unterschiedlichem Schweregrad auf. Es traten Fälle von Hypersensitivitätspneumonitis mit Fibrose auf. Weitere Fälle wurden gemeldet, die Mehrheit davon nach der Zulassung, von denen einige weniger als einen Monat (n=18) nach der Behandlung mit Alemtuzumab auftraten. Diese haben den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dazu veranlasst, Informationen hinzuzufügen, in denen vor der Möglichkeit einer Pneumonitis bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten gewarnt wird.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Alemtuzumab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Alemtuzumab enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.