

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab er einstofna mótefni sem er myndað í spendýrafrumulausn (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) í næringaræti með raðbrigða DNA-erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tært, litlaust til ljósgult þykkni með pH-gildi 7,0–7,4.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

LEMTRADA er ætlað fullorðnum með heila- og mænisigg með hléum (RRMS) með virkan sjúkdóm sem er skilgreindur út frá klínískum sérkennum eða myndgreiningu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með LEMTRADA undir eftirliti taugasérfræðings sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm. Sérfræðingar og búnaður sem þörf er á til að greina tímanlega og meðhöndla algengustu aukaverkanirnar, einkum sjálfsmæmissjúkdóma og sýkingar, skulu vera til staðar.

Úrræði til að meðhöndla ofnæmisviðbrögð og/eða bráðaofnæmi skulu vera tiltæk.

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með LEMTRADA öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar fyrir sjúkling og upplýsa þá um áhættur sem fylgja LEMTRADA (sjá einnig fylgiseðil).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af LEMTRADA er 12 mg/dag gefinn með innrennsli í bláæð á 2 meðferðartímabilum.

- Upphafsméðferðartímabil: 12 mg/dag í 5 daga samfleytt (60 mg heildarskammtur)
- Annað meðferðartímabil: 12 mg/dag í 3 daga samfleytt (36 mg heildarskammtur) gefinn 12 mánuðum eftir upphafsmeðferðartímabilið.

Ef skammtur gleymist skal ekki gefa hann á sama degi og áætlaður skammtur er gefinn.

Eftirfylgni með sjúklingum

Mælt er með því að meðferðin sé 2 meðferðartímabil (sjá skammta) með eftirfylgni á öryggi sjúklinga frá upphafi meðferðar og þar til 48 mánuðir hafa liðið frá síðasta innrennsli (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf

Gefa skal sjúklingum barkstera rétt áður en LEMTRADA er gefið daglega, fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar lyfjaforgjöf með 1.000 mg metýlprednisólóni fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA.

Að auki má íhuga lyfjaforgjöf með andhistamínlyfjum og/eða hitalækkandi lyfjum áður en gjöf á LEMTRADA hefst.

Öllum sjúklingum skal gefa fyrirbyggjandi lyf með inntöku gegn herpes-sýkingu frá fyrsta degi hvers meðferðartímabils og áfram í a.m.k. 1 mánuð eftir meðferð með LEMTRADA (sjá einnig undir „Sýkingar“ í kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar 200 mg af aciclovir tvisvar á dag eða jafngildi þess.

Aldraðir

Engir sjúklingar yfir 55 ára aldri tóku þátt í klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið staðfest hvort svörun þeirra er frábrugðin svöruninni hjá yngri sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun LEMTRADA hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun LEMTRADA hjá börnum með MS-sjúkdóminn á aldrinum 0 til 18 ára. Notkun alemtuzumabs á ekki við hjá börnum á aldrinum frá fæðingu til allt að 10 ára aldurs til meðferðar við heila- og mænisiggi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Þynna skal LEMTRADA fyrir innrennsli. Lausnina á að gefa þynnta með innrennsli í bláæð á um það bil 4 klukkustundum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alnæmisveira í mönnum (HIV-sýking).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með LEMTRADA fyrir sjúklinga með óvirkan sjúkdóm eða sem eru stöðugir á núverandi meðferð.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eiga að fá fylgiseðil, öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar fyrir sjúkling. Áður en meðferð hefst skal upplýsa sjúklinga um áhættu og ávinning hennar ásamt upplýsingum um nauðsyn þess að gangast undir 48 mánaða eftirfylgni í kjölfar síðasta innrennslis LEMTRADA.

Sjálfsnæmi

Meðferð getur leitt til myndunar á sjálfsmótefnum og aukið hættuna á sjálfsnæmissjúkdómum þ. á m. sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP), skjaldkirtilstruflunum eða í mjög sjaldgæfum tilvikum nýrnasjúkdóma (t.d. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-glomerular basement membrane disease). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með aðra sjálfsnæmissjúkdóma en MS, þrátt fyrir að fyrirbyggjandi upplýsingar bendi ekki til versunar á sjálfsnæmissjúkdómum sem eru til staðar, eftir meðferð með alemtuzumabi.

Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpurí (ITP)

Alvarleg tilvik af ITP hafa komið fram hjá u.þ.b. 1% sjúklinga í meðferð í klínískum samanburðarrannsóknum á MS. Í klínískri samanburðarrannsókn á sjúklingum með MS fékk einn sjúklingur ITP, sem greindist ekki áður en kröfunni um mánaðarlegt eftirlit með blóði var framfylgt, og lést af innankúpublæðingu. Upphaf ITP kom yfirleitt fram 14 til 36 mánuðum eftir fyrstu útsetningu. Einkenni ITP geta verið (en takmarkast ekki við) mar af litlu tilefni, depilblæðingar, sjálfspottnar blæðingar úr húð eða slímhúð (t.d. blóðnasir, blóðhósti), óeðlilega miklar eða óreglulegar tíðablæðingar. Blóðhósti getur einnig verið vísbending um anti-GBM sjúkdóm (sjá hér á eftir) og framkvæma þarf viðeigandi mismunargreiningu. Brýna skal fyrir sjúklingum að vera vakandi fyrir einkennum sem kunna að koma fram og að leita lækniástoðar tafarlaust ef þeir hafa áhyggjur.

Gera skal heildarblóðkornatalningu með deilitalningu áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í 48 mánuði frá síðasta innrennsli. Að þeim tíma liðnum skal framkvæma rannsóknir ef vart verður við klínísk einkenni ITP. Ef grunur leikur á ITP skal tafarlaust gera heildarblóðkornatalningu.

Ef ITP hefur verið staðfest skal umsvifalaust hefja viðeigandi meðferð, m.a. með tilvísun án tafar til sérfræðings. Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á MS hafa sýnt að fylgni við kröfur um eftirlit með blóðhag og fræðsla um merki og einkenni ITP hefur leitt til þess að ITP greinist fyrr og meðferð hefst snemma sem í flestum tilvikum hefur leitt til svörunar hjá sjúklingum eftir fyrsta valkost meðferðar.

Hugsanleg hætta sem tengist endurtekinni meðferð með LEMTRADA í kjölfar ITP er ekki þekkt.

Nýrnakvillar

Nýrnakvillar, þ.m. t. sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-GBM), hafa komið fram hjá 0,3% sjúklinga í klínískum rannsóknum á MS og komu yfirleitt fram innan 39 mánaða eftir síðustu gjöf LEMTRADA. Í klínískum rannsóknum voru 2 tilvik anti-GBM sjúkdóms. Bæði voru alvarleg en greindust snemma með klínísku eftirliti og vöktun á rannsóknargildum sem leiddi til jákvæðrar niðurstöðu eftir meðferð.

Klínísk einkenni nýrnakvillar geta verið hækkanir á kreatíníni í sermi, blóð í þvagi og/eða prótínmiga. Þrátt fyrir að blæðingar í lungnablöðrum, sem koma fram sem blóðhósti, hafi ekki sést í klínískum rannsóknum geta þær komið fyrir með anti-GBM sjúkdómnum. Blóðhósti getur einnig verið vísbending um ITP (sjá hér að framan) og framkvæma þarf viðeigandi mismunargreiningu. Brýna ætti fyrir sjúklingum að vera vakandi fyrir einkennum sem kunna að koma fram og að leita lækniástoðar tafarlaust ef þeir hafa áhyggjur. Anti-GBM sjúkdómurinn getur leitt til nýrnabilunar sem krefst skilunar og/eða ígræðslu ef hann er ekki meðhöndlaður fljótt og getur verið lífshættulegur ef hann er ekki meðhöndlaður.

Mæla skal gildi kreatíníns í sermi áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í 48 mánuði frá síðasta innrennsli. Framkvæma skal þvagranssóknir með smásjárrannsókn áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í alls 48 mánuði frá síðasta innrennsli. Sjáist klínískt marktækar breytingar út frá grunnildi kreatíníns í sermi, óútskýrt blóð í þvagi og/eða prótínmiga skal fara fram frekari rannsókn á nýrnakvillum m.a. með tafalausri tilvísun til sérfræðings. Snemmbær greining á nýrnakvillum og meðferð þeirra getur dregið úr hættunni á slökum árangri. Að þeim tíma liðnum skal framkvæma rannsóknir ef klínísk einkenni benda til nýrnakvillar.

Hugsanleg hætta sem tengist endurtekinni meðferð með LEMTRADA í kjölfar nýrnakvillar er ekki þekkt.

Skjaldkirtilstruflanir

Í klínískum rannsóknum á MS hafa sjálfsnæmissjúkdómar í skjaldkirtli komið fram hjá um 36% sjúklinga sem fengu meðferð með 12 mg af LEMTRADA á 48 mánuðum frá fyrstu útsetningu fyrir LEMTRADA. Tíðni tilvika sem tengdust skjaldkirtli reyndist hærri hjá sjúklingum með sögu um skjaldkirtilstruflanir, bæði hjá meðferðarhópnum sem fékk LEMTRADA og hjá hópnum sem fékk interferon beta 1a (IFNB-1a). Hjá sjúklingum sem þegar hafa skjaldkirtilstruflun skal gefa LEMTRADA ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu. Sjálfsnæmissjúkdómar í skjaldkirtli sem komu fram voru m.a. skjaldvakaóhóf eða skjaldvakabrestur. Flest tilvikin voru væg eða miðlungi alvarleg. Áður en leyfi var veitt komu fyrir alvarleg

tilvik hjá <1% sjúklinga þar sem eingöngu varð vart við Basedow-sjúkdóm (einnig þekktur sem Graves-sjúkdómur), skjaldvakaóhóf og skjaldvakabrest hjá fleiri en 1 sjúklingi. Flest tilvik sem tengdust skjaldkirtli voru meðhöndluð með hefðbundinni lyfjameðferð en hjá nokkrum sjúklingum var skurðaðgerð nauðsynleg. Sjúklingum sem fengu aukaverkanir tengdar skjaldkirtli í klínískum rannsóknum var leyft að endurtaka meðferð með LEMTRADA. Þó takmörkuð reynsla liggja fyrir fundu sjúklingar í endurtekinni meðferð yfirleitt ekki fyrir versnun á skjaldkirtilstruflunum. Íhuga skal frekari meðferð með LEMTRADA í hverju tilfelli fyrir sig og með hliðsjón af klínísku ástandi viðkomandi sjúklings.

Framkvæma skal skjaldkirtilspróf, t.d. mælingar á skjaldkirtilsörvandi stýrihormóni, áður en meðferð hefst og á þriggja mánaða fresti þar á eftir í 48 mánuði frá síðasta innrennsli. Að þeim tíma liðnum skal gera rannsóknir ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils.

Skjaldkirtilssjúkdómur er sérstaklega áhættusamur hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.6).

Í klínískum rannsóknum kom fram að mótefnastaða and-skjaldkirtils peroxídasa (anti-TPO), hjá sjúklingi fyrir meðferð benti ekki til aukaverkunar sem tengist skjaldkirtli. Helmingur sjúklinganna sem voru jákvæðir fyrir anti-TPO mótefnum við grunnlínu og fjórðungur þeirra sem voru neikvæðir fengu aukaverkun tengda skjaldkirtli. Mikill meirihluti (u.þ.b. 80%) sjúklinga sem fengu aukaverkun tengda skjaldkirtli í kjölfar meðferðar voru neikvæðir fyrir anti-TPO mótefnum við grunnlínu. Því er mögulegt að sjúklingar fái aukaverkun tengda skjaldkirtli, óháð stöðu anti-TPO mótefna þeirra fyrir meðferð, og þar af leiðandi er nauðsynlegt að framkvæma öll próf eins og lýst er hér að framan.

Frumufæð

Sjaldan hefur verið tilkynnt um grunaða frumufæð af völdum sjálfsnæmis, svo sem daufkyrningafæð, rauðalosblóðleysi og blóðfrumnafæð, í klínískum rannsóknum á MS. Nota skal niðurstöður úr heildarblóðkornatalningum (sjá hér að framan undir Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur, ITP) til að fylgjast með frumufæð. Ef frumufæð er staðfest skal umsvifalaust hefja viðeigandi meðferð, m.a. tilvísun til sérfræðings.

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru innrennslistengd viðbrögð skilgreind sem allar aukaverkanir sem komu fram meðan á innrennsli LEMTRADA stóð eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Meirihluti þeirra getur verið afleiðing af losun frumuboða meðan á innrennsli stóð. Flestir sjúklingar í meðferð með LEMTRADA í klínískum samanburðarrannsóknum á MS fundu fyrir vægum til miðlungi alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum meðan á gjöf með 12 mg af LEMTRADA stóð og/eða allt að 24 klst. eftir hana, viðbrögðin fólu oft í sér höfuðverki, útbrot, hita, ógleði, ofsakláða, kláða, svefnleysi, hroll, hitakóf, þreytu, mæði, bragðtruflanir, óþægindi fyrir brjósti, útbreidd útbrot, hraðtakt, hægslátt, meltingartruflanir, sundl og verki. Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 3% sjúklinga, þ.m. t. hiti, ofsakláði, gáttatif, ógleði, óþægindi fyrir brjósti og lágþrýstingur. Klínísk einkenni bráðaofnæmis geta líkst klínískum einkennum á innrennslistengdum viðbrögðum en eru alla jafna alvarlegri og mögulega lífshættuleg. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmisviðbrögðum ólíkt innrennslistengdum viðbrögðum.

Mælt er með lyfjagjöf fyrir meðferð til að draga úr viðbrögðum við innrennsli (sjá kafla 4.2). Flestir sjúklingar í klínískum samanburðarrannsóknum fengu andhistamínlyf og/eða hitalækkandi lyf fyrir a.m.k. eina innrennslistengd með LEMTRADA. Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram þrátt fyrir lyfjaforgjöf. Ráðlagt er að fylgjast með viðbrögðum við innrennsli meðan á því stendur og í 2 klst. eftir að innrennsli með LEMTRADA lýkur. Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram skal veita viðeigandi meðferð við einkennum eftir þörfum. Ef innrennslið þolist ekki vel má lengja innrennslistímenn. Ef alvarleg viðbrögð við innrennsli gera vart við sig skal íhuga að hætta innrennsli í bláæð tafarlaust. Í klínísku rannsóknunum kom bráðaofnæmi og alvarlegar aukaverkanir sem kröfðust stöðvunar á meðferð örsjaldan fyrir. Læknar skulu vera meðvitaðir um sögu sjúklings varðandi hjartasjúkdóma þar sem innrennslistengd viðbrögð geta falið í sér einkenni frá hjarta eins og hraðtakt.

Úrræði til að veita meðferð vegna bráðaofnæmis eða alvarlegra aukaverkana skulu vera tiltæk.

Sýkingar

Sýkingar komu fyrir hjá 71% sjúklinga í meðferð með 12 mg af LEMTRADA en hjá 53% sjúklinga sem fengu meðferð undir húð með interferon beta-1a [IFNB 1a] (44 míkróg þrisvar í viku) í klínískum samanburðarrannsóknum á MS í allt að 2 ár og voru aðallega vægar eða miðlungi alvarlegar. Sýkingar sem sáust oftast hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA en hjá sjúklingum sem fengu IFNB 1a voru m.a. nefkoksbólga, þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra, skútabólga, áblástur, influensa og berkjubólga. Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 2,7% sjúklinga í meðferð með LEMTRADA en hjá 1% sjúklinga í meðferð með IFNB-1a í klínískum samanburðarrannsóknum á MS. Á meðal alvarlegra sýkinga í hópi sjúklinga sem fengu LEMTRADA voru: botnlangabólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, ristill og tannsyking. Sýkingarnar stóðu yfirleitt yfir í dæmigerðan tíma og löguðust með hefðbundinni meðferð.

Alvarlegar sýkingar af völdum hlaupabóluveiru, þ.m. t. frumkomin hlaupabóla og endurvirkjun á hlaupabóluveiru með ristli, hafa komið oftast fyrir hjá sjúklingum í meðferð með 12 mg af LEMTRADA (0,3%) en í meðferð með IFNB-1a (0%) í klínískum rannsóknum. HPV (Human Papilloma Virus) í leghálsi, þar á meðal frumubreytingar í leghálsi, hafa fundist hjá sjúklingum í meðferð með 12 mg af LEMTRADA (2%). Mælt er með því að kvenkyns sjúklingar fari árlega í skimun fyrir HPV-smiti.

Tilkynnt hefur verið um berkla hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA og IFNB-1a í klínískum samanburðarrannsóknum. Tilkynnt hefur verið um virka og dulda berkla hjá 0,3% sjúklinga í meðferð með LEMTRADA, oftast á svæðum þar sem þeir eru landlægir. Áður en meðferð hefst skal meta alla sjúklinga með tilliti til virkra jafnt sem óvirkra („dulinna“) berklasýkinga, samkvæmt leiðbeiningum á hverjum stað.

Greint hefur verið frá listeríasýki (*Listeria meningitis*) í sjúklingum sem fengu LEMTRADA, yfirleitt innan mánaðar frá LEMTRADA innrennsli. Til að minnka hættuna, eiga sjúklingar sem fá LEMTRADA að forðast inntöku á óelduðu eða lítið elduðu kjöti, mjúku ostum og ógerilsneyddum mjólkurafurðum í a.m.k. mánuð eftir að LEMTRADA meðferð lýkur.

Yfirborðssveppasýkingar, einkum hvítsveppasýking í munni og leggöngum, komu oftast fyrir hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA (12%) en hjá sjúklingum í meðferð með IFNB-1a (3%) í klínískum samanburðarrannsóknum á MS.

Læknar ættu að íhuga frestun á upphafi gjafar með LEMTRADA hjá sjúklingum með virkar sýkingar þar til fullri stjórn á sýkingunum er náð.

Hefja skal fyrirbyggjandi meðferð með lyfi gegn áblæstri frá fyrsta degi meðferðar með LEMTRADA og henni haldið áfram í a.m.k. 1 mánuð eftir hvert meðferðartímabil. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingarnir 200 mg af aciclovir tvisvar á dag eða jafngildi þess.

LEMTRADA hefur ekki verið gefið til meðferðar á MS samhliða, með eða í kjölfarið á, æxlishefjandi eða ónæmisbælandi meðferð. Eins og í öðrum ónæmismótandi meðferðum ber að hafa í huga hugsanleg samanlögð áhrif á ónæmiskerfi sjúklingsins þegar LEMTRADA er gefið. Notkun LEMTRADA samhliða einhverri þessara meðferða getur aukið hættu á ónæmisbælingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tengsl LEMTRADA og endurvirkjunar á lifrabólgu B veiru (HBV) eða lifrabólgu C veiru (HCV) þar sem sjúklingar með vísbendingar um virkar eða langvinnar sýkingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Íhuga skal skimun hjá sjúklingum sem eru í mikill hættu á að fá HBV- og/eða HCV-sýkingu áður en meðferð með LEMTRADA hefst og gæta skal varúðar við ávisun LEMTRADA hjá sjúklingum sem greindir eru sem berar fyrir HBV- og/eða HCV því þeir geta verið í hættu á að fá varanlegar lifrarskemmdir sem tengjast hugsanlegri endurvirkjun veiru í kjölfar undirliggjandi ástands þeirra.

Illkynja sjúkdómar

Gæta skal varúðar þegar byrjað er á meðferð með LEMTRADA hjá sjúklingum sem hafa verið með og/eða eru með illkynja sjúkdóm, líkt og gert er í öðrum ónæmismótandi meðferðum. Ekki er þekkt eins og er hvort

alemzumab valdi aukinni hættu á þróun illkynja sjúkdóma í skjaldkirtli þar sem sjálfsnæmi tengt skjaldkirtli getur í sjálfu sér verið áhættuþáttur fyrir illkynja sjúkdóma í skjaldkirtli.

Getnaðarvarnir

Flutningur um fylgju og hugsanleg lyfhrif LEMTRADA sáust í músum á meðgöngu og eftir fæðingu. Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir meðferðartímabil með LEMTRADA (sjá kafla 4.6).

Bóluefni

Mælt er með því að sjúklingar hafi fengið hefðbundnar bólusetningar a.m.k. 6 vikum fyrir meðferð með LEMTRADA. Geta til að mynda ónæmissvörun við bóluefni í kjölfar meðferðar með LEMTRADA hefur ekki verið rannsökuð.

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefni eftir meðferðartímabil með LEMTRADA hefur ekki verið formlega rannsakað í klínískum samanburðarrannsóknum á MS og ekki ætti gefa hana MS-sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir meðferðartímabil með LEMTRADA.

Mótefnaþæling hlaupabólueiru/bólusetning

Líkt og við á um öll ónæmistemprandi lyf skal mæla mótefni gegn hlaupabólueiru hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um hlaupabólu eða hafa ekki verið bólusettir við hlaupabólueiru áður en meðferðartímabil með LEMTRADA hefst. Áður en meðferð með LEMTRADA hefst skal íhuga bólusetningu við hlaupabólueiru hjá sjúklingum sem mælast neikvæðir fyrir mótefni. Fresta ber meðferð með LEMTRADA í 6 vikur eftir bólusetningu við hlaupabólueiru til að ná fram fullri virkni hennar.

Ráðlagðar prófanir á rannsóknarstofum til að fylgjast með sjúklingum

Prófanir á rannsóknarstofum ættu að fara fram með reglulegu millibili í 48 mánuði eftir síðasta meðferðartímabil með LEMTRADA til að hafa eftirlit með fyrstu merkjum um sjálfsnæmissjúkdóma:

- Heildarblóðkornatalning með deilitalningu (fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti þar á eftir)
- Gildi kreatínins í sermi (fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti þar á eftir)
- Þvaggrannsókn með smásjárannsókn (fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti þar á eftir)
- Skjaldkirtilspróf, t.d. mælingar á skjaldkirtilsörvandi hormóni (fyrir upphaf meðferðar og á þriggja mánaða fresti þar á eftir)

Að þeim tíma liðnum skal framkvæma frekari rannsóknir ef vart verður við einhverj einkenni sem benda til nýrnakvilla eða vanstarfsemi skjaldkirtils.

Upplýsingar um notkun á alemzumabi utan rannsókna á vegum fyrirtækisins fyrir veitingu markaðsleyfis á LEMTRADA

Eftirfarandi aukaverkanir greindust við notkun á alemzumabi áður en LEMTRADA var skráð í meðferð við B-frumu, langvinnu eitilfrumuhvítblæði (B-CLL) sem og við meðferð annarra sjúkdóma, yfirleitt þegar gefnir voru hærri og tíðari skammtar (t.d. 30 mg) en ráðlagt er í meðferð á MS. Ekki er ávallt hægt að áætla tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt eða staðfesta orsakasamband þeirra við útsetningu fyrir alemzumabi, þar sem þær birtast á sjálfviljugan hátt og taka til þýðis af óvissri stærð.

Sjálfsnæmissjúkdómur

Tilkynningar um sjálfsnæmi hjá sjúklingum í meðferð með alemzumabi ná meðal annars yfir daufkyrningafæð, rauðalosblóðleysi (þ.m.t. banvænt tilvik), áunna dreyrasyki, anti-GBM sjúkdóm og skjaldkirtilssjúkdóm. Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn einkenni sjálfsnæmis, þ.m.t. sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisblóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu (Guillain-Barré syndrome) og langvinnan afmýlandi fjöltaugabólgu sjúkdóm, hjá sjúklingum í meðferð með alemzumabi sem eru ekki með MS. Tilkynnt hefur verið um jákvætt Coombs-próf hjá

krabbameinssjúklingi í meðferð með alemtuzumabi. Tilkynnt hefur verið um banvænt tilvik af hýsilssótt í tengslum við blóðgjöf hjá krabbameinssjúklingi í meðferð með alemtuzumabi.

Viðbrögð tengd innrennsli

Hjá sjúklingum sem eru ekki með MS í meðferð með hærri og tíðari skömmtum af alemtuzumabi en notaðir eru við MS hafa komið fram alvarleg og stundum banvæn tilvik af innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. berkjukrampi, súrefnisskortur, yfirlíð, íferð í lungum, brátt andnaðarheilkenni, öndunarstopp, hjartadrep, taktruflanir, bráð hjartabilun og hjartastopp. Einnig hefur verið tilkynnt um alvarleg tilvik bráðaofnæmis og önnur ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmislost og ofnæmisbjúg.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Hjá sjúklingum sem eru ekki með MS í meðferð með hærri og tíðari skömmtum af alemtuzumabi en notaðir eru við MS hafa komið fram alvarleg og stundum banvæn tilvik sýkinga af völdum veira, bakteria, frumdyra og sveppa, þ.m.t. þær sem orsakast af endurvirkjunum á duldum sýkingum. Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) hjá sjúklingum með B-CLL í meðferð með alemtuzumabi eða án meðferðar með alemtuzumabi. Tíðni PML hjá sjúklingum með B-CLL í meðferð með alemtuzumabi er ekki hærri en tíðnin sem miðað er við.

Blóð og eitlar

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar blæðingar hjá sjúklingum sem eru ekki með MS.

Hjarta

Hjartabilun, hjartavöðvasjúkdómur og lækkan á útfallsbroti hafa verið tilkynnt hjá sjúklingum í meðferð með alemtuzumabi sem eru ekki með MS og sem hafa áður verið í meðferð með lyfjum sem hafa hugsanleg eituráhrif á hjarta.

Epstein-Barr veirutengdir sjúkdómar sem hafa áhrif á eitilfrumufjölgun

Epstein-Barr veirutengdir sjúkdómar sem hafa áhrif á eitilfrumufjölgun hafa sést í rannsóknum sem ekki eru á vegum fyrirtækisins.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum LEMTRADA við notkun ráðlags skammts hjá sjúklingum með MS. Í klínískri samanburðarrannsókn á MS-sjúklingum sem höfðu nýlega fengið meðferð með beta-interferoni og glatíramerasetati var meðferðin stöðvuð 28 dögum fyrir upphaf meðferðar með LEMTRADA.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Þéttni í sermi innan u.þ.b. 30 daga eftir hvert meðferðartímabil var lítil eða ógreinanleg. Því ættu konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir það.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun LEMTRADA á meðgöngu. LEMTRADA skal aðeins gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir föstrið.

Vitað er að IgG úr mönnum fer yfir fylgju, alemtuzumab gæti einnig farið yfir fylgju og hugsanlega skapað hættu fyrir föstrið. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort alemtuzumab valdi fösturskaða ef það er gefið barnshafandi konum eða hvort það hefur áhrif á æxlun.

Skjaldkirtilssjúkdómur (sjá kafla 4.4 *Skjaldkirtilssjúkdómar*) skapa sérstaka hættu hjá þunguðum konum. Ef ekki er veitt meðferð við skjaldvakabresti á meðgöngu eykst hættu á fösturláti og áhrifum á föstur, t.d. þroskahömlun og dvergvesti. Hjá mæðrum með Graves-sjúkdóm geta viðtakamótefni gegn

skjaldkirtilsörvandi hormóni móður flust til fósturs sem er að þroskast og leitt til skammvinnns Graves-sjúkdóms hjá nýburum.

Brjóstagjöf

Alemtuzumab fannst í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns músum og ungum þeirra.

Ekki er þekkt hvort alemtuzumab skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Því skal hætta brjóstagjöf meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir síðasta innrennsli á hverju meðferðartímabili. Þó getur ávinningurinn af ónæminu sem brjóstamjólk veitir vegið þyngra en hættan á hugsanlegri útsetningu fyrir alemtuzumabi fyrir barn á brjósti.

Frjósemi

Engar fullnægjandi klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og áhrif LEMTRADA á frjósemi. Í undirránnsókn á 13 karlkyns sjúklingum í meðferð með alemtuzumabi (annaðhvort meðferð með 12 mg eða 24 mg) sáust engar vísbendingar um sáðleysi, sæðisfrumuleysi, stöðuga minnkun á sæðisfrumumagni, raskanir á hreyfanleika sæðisfrumna eða aukningu á formfræðilegum frávikum í sæðisfrumum.

Vitað er að CD52 finnst í vefjum æxlunarfæra manna og nagdýra. Gögn um áhrif á dýr hafa sýnt fram á áhrif á frjósemi mannaðlagaðra músa (sjá kafla 5.3) en hins vegar eru hugsanleg áhrif á frjósemi manna á meðan þeir eru útsettir fyrir lyfinu óþekkt, byggð á þeim upplýsingum sem liggja fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif LEMTRADA á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Flestir sjúklingar finna fyrir innrennslistengdum viðbrögðum sem koma fram meðan á meðferð stendur eða innan 24 klst. eftir meðferð með LEMTRADA. Sum innrennslistengd viðbrögð (t.d. sundl) geta haft tímabundin áhrif á hæfni sjúklingsins til aksturs og notkunar véla og því skal gæta varúðar þar til þau eru liðin hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls fengu 1.188 sjúklingar með heila- og mænusigg með hléum (RRMS) meðferð með LEMTRADA (12 mg eða 24 mg) og mynduðu öryggisþýði fyrir heildargreiningu á klínískum samanburðarránnsóknnum sem leiddu til eftirfylgni með öryggi á 2.363 sjúklingaárum og eftirfylgni að miðgildi í 24 mánuði.

Mikilvægustu aukaverkanirnar eru sjálfsnæmi (sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur, skjaldkirtilssjúkdómar, nýrakvillar, frumufæð), innrennslistengd viðbrögð og sýkingar. Þeim er lýst í kafla 4.4.

Algengustu aukaverkanir LEMTRADA (hjá $\geq 20\%$ sjúklinga) eru útbrot, höfuðverkur, hiti og sýkingar í öndunarvegi.

Tafla með aukaverkunum

Taflan hér á eftir er byggð á upplýsingum um öryggi úr heildargreiningu, í allt að 24 mánuði, á RRMS-sjúklingum sem fengu meðferð með LEMTRADA, 12 mg/dag samfleytt í 5 daga, við upphaf rannsóknar og í 3 daga samfleytt í 12. mánuði rannsóknarinnar. Aukaverkanir sem komu fyrir hjá $\geq 0,5\%$ sjúklinga eru skráðar samkvæmt Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), líffæraflokkki-og hugtakakerfi (PT). Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í rannsóknum 1, 2 og 3 sem sáust hjá $\geq 0,5\%$ sjúklinga í meðferð með LEMTRADA 12 mg

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking	Sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar, ristill, maga- og garnabólga, áblástur, hvítsveppasýking í munni, hvítsveppasýking í fæðingarvegi, influensa, sýking í eyra	Tannsyking, kynfæraherpes, naglsveppasýking
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð	Eitlastækkannir	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæð, lækkun blóðrauða og lækkun blóðkornaskila
Ónæmiskerfi		Heilkenni af völdum losunar frumuboða	
Innkirtlar		Basedow-sjúkdómur, skjaldvakaóhóf, sjálfsnæmissjúkdómur í skjaldkirtli, skjaldvakabrestur, skjaldkirtilsstækkun, jákvæð mótefni gegn skjaldkirtli	
Geðræn vandamál		Svefnleysi*, kvíði	Þunglyndi
Taugakerfi	Höfuðverkur*	MS-kast, sundl*, skert snertiskyn, náladofi, skjálfti, bragðtruflun*	Skyntuflun, aukið snertiskyn
Augu		Þokusýn	Tárubólga
Eyru og vöndurhús		Svimi	
Hjarta		Hraðtaktur*, hægtaktur*, hjartsláttarónot	
Æðar	Roði*	Lágþrýstingur*, háþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*, hósti, blóðnasir, hálssærindi	Herpingur í hálsi, hiksti, erting í hálsi,
Meltingarfæri	Ógleði*	Kviðverkur, uppköst, niðurgangur, meltingartuflun*, munnbólga	Hægðatregða, vélindisbakflæðissjúkdómur, tannholdsblæðingar, kyngingartregða
Lifur og gall			Hækkuð gildi aspartatamínótransferasa
Húð og undirhúð	Ofsakláði*, útbrot*, kláði*	Útbreidd útbrot*, hörundsroði, flekkblæðing, skalli, ofsvitnun, þrymlabólur	Blóðrur, nætursviti
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum,	

		vöðvakrampar, verkur í hálsi	
Nýru og þvagfæri		Prótínmiga, blóðmiga	
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir, óreglulegar tíðir	Leghálsvöxtur, tíðateppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti*, þreyta*	Óþægindi fyrir brjósti*, hrollur*, verkur*, útlímabjúgur, þróttleysi, inflúensulík veikindi, slappleiki, verkur á innrennslisstað	
Rannsóknaniðurstöður			Minnkuð líkamsþyngd
Áverkar og eitrarir		Mar	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hugtök sem merkt eru með stjörnu (*) í töflu 1 fela í sér aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar sem innrennslitengd viðbrögð. Meðal innrennslitengdra viðbragða eru einnig gáttatif og bráðaofnæmi sem koma fyrir undir 0,5% mörkunum fyrir tengdar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmun

Tveir MS-sjúklingar í klínískum samanburðarrannsóknum fengu fyrir mistök allt að 60 mg af LEMTRADA (þ.e. heildarskammt fyrir upphafsmeðferðartímabil) í einni innrennslisgjöf og fengu alvarlegar aukaverkanir (höfuðverk, útbrot og annaðhvort lágþrýsting eða reglulegan hraðtakt). Stærri skammtar af LEMTRADA en þeir sem prófaðir hafa verið í klínískum rannsóknum geta magnað og/eða lengt innrennslitengd viðbrögð eða ónæmisáhrif þeirra.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn ofskömmun á alemtuzumabi. Meðferð felst í stöðvun lyfjameðferðar og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfð lyf til ónæmisbælingar, ATC-flokkur: L04AA34.

Verkunarháttur

Alemtuzumab er raðbrigða DNA mannaðlagað, einstofna mótefni gegn 21-28 kD glýkóprótíni CD52, á yfirborði frumna. Alemtuzumab er IgG1-kappa mótefni með breytilegri byggingu úr mönnum og óbreytanlegum svæðum og einstofna mótefni með breytilegum svæðum úr músum (rottum). Mótefnið hefur meðalmólpungann 150 kD.

Alemtuzumab binst við CD52, ónæmisvakann á yfirborði frumu, sem er til staðar í miklu magni á T- (CD3⁺) og B- (CD19⁺) eitifrumum og í minna magni á náttúrulegum drápsfrumum, einkjörnungum og gleypifrumum. Lítil eða enginn CD52 finnst á daufkyrningum, plasmafrumum eða stofnfrumum í beinmerg.

Alemtuzumab verkar með mótefnaháðri frumusundrun og viðbótarmiðlaðri sundrun eftir yfirborðsbindingu við T- og B-eitilfrumur.

Verkunarháttur LEMTRADA á MS hefur ekki verið skýrður að fullu. Hins vegar benda rannsóknir til að um sé að ræða ónæmisskýrandi áhrif með eyðingu og endurnýjun eitilfrumna, þ.m.t.:

- Breytingum á fjölda, hlutföllum og eiginleikum í sumum undirhópum eitilfrumna eftir meðferð
- Aukinni birtingu T-bælifrumna
- Aukinni birtingu T- og B-minnisfrumna
- Skammvinnum áhrifum á þætti ósértæka ónæmiskerfisins (þ.e. daufkyrninga, gleypifrumur, náttúrulegar drápsfrumur (NK))

Þáttur LEMTRADA í að skerða fjölda B- og T-frumna í blóðrás og endurfjölgunin sem fylgir í kjölfarið kann að draga úr möguleika á köstum sem að lokum tefur framvindu sjúkdómsins.

Lyfhrif

LEMTRADA fækkar T- og B-eitilfrumum í blóðrás eftir hvert meðferðartímabil þar sem lægstu gildin sjást einum mánuði eftir meðferðartímabil (fyrsti tímunktur eftir meðferð í 3. stigs rannsóknum). Eitilfrumur endurnýjast með tímanum og B-frumurnar endurnýjast yfirleitt innan 6 mánaða. Fjöldi CD3+ og CD4+ eitilfrumna hækkar hægar í átt að eðlilegum gildum en yfirleitt eru þær ekki komnar aftur að upphafsgildi 12 mánuðum eftir meðferð. Um það bil 40% sjúklinga voru með heildarfjölda eitilfrumna sem náði neðri mörkum eðlilegra viðmiðunarmarka (LLN, lower limit of normal) 6 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil og u.þ.b. 80% sjúklinga voru með heildarfjölda eitilfrumna sem náði mörkunum 12 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil.

LEMTRADA hefur aðeins skammvinn áhrif á daufkyrninga, einkjörnunga, rauðkyrninga, blákyrninga og náttúrulegar drápsfrumur.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi LEMTRADA var metið í þremur slembiröðuðum klínískum rannsóknum, þar sem matsaðilar voru blindaðir (rater-blinded), með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum með heila- og mænusigg með hléum.

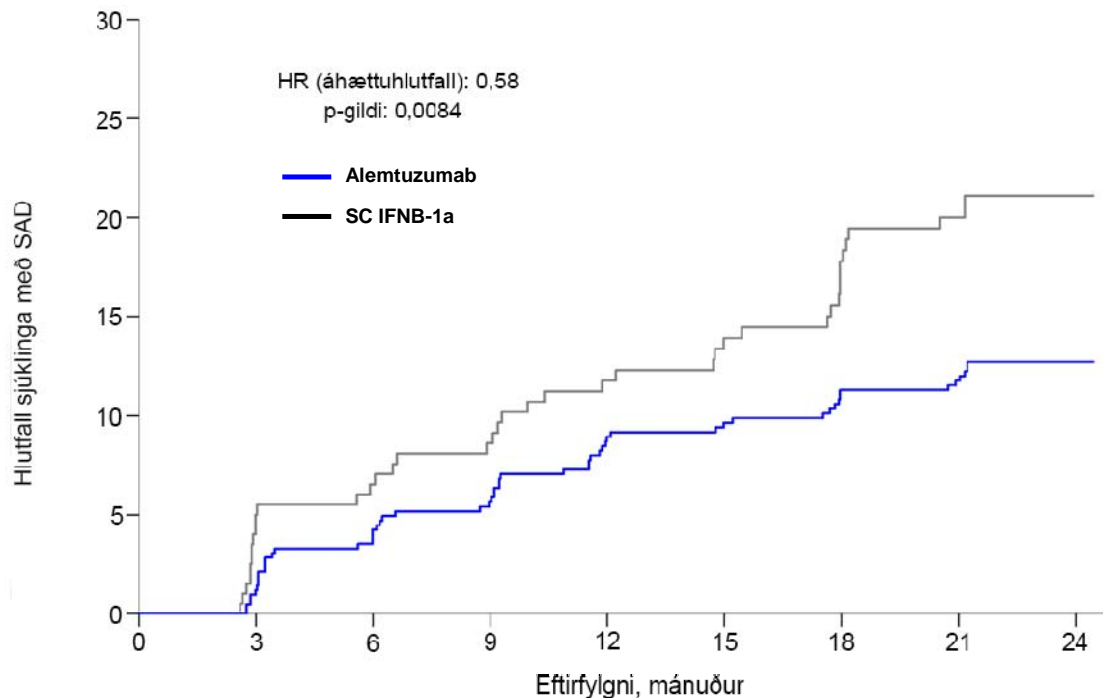
Rannsóknarskipan/lýðfræðilegar upplýsingar og niðurstöður úr rannsóknum 1 og 2 eru sýndar í töflu 2 og töflu 3, eftir því sem við á.

Tafla 2: Rannsóknarskipan og upphafseinkenni í rannsóknum 1 og 2		
	Rannsókn 1	Rannsókn 2
Heiti rannsóknar	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Rannsóknarskipan		
Sjúkdómssaga	Sjúklingar með virkan MS-sjúkdóm, skilgreindur sem a.m.k. 2 köst á síðustu tveimur árum.	
Eftirfylgni	2 ár	
Rannsóknarþýði	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður	Sjúklingar með ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð*
Upphafseinkenni í rannsóknum		
Meðalaldur (ár)	33	35
Meðaltímalengd/miðgildi sjúkdóms	2,0/1,6 ár	4,5/3,8 ár
Meðaltímalengd fyrri MS-meðferðar (≥ 1 lyf notað)	Engin	36 mánuðir
% fengu ≥ 2 fyrri MS-meðferðir	Á ekki við	28%
Meðalskor á EDSS-kvarða við grunnlínu	2,0	2,7

* Skilgreint sem sjúklingar sem fengu a.m.k. 1 kast meðan á meðferð með beta-interferoni eða glatíramerasetati stóð og eftir að hafa fengið lyfjameðferð í a.m.k. 6 mánuði.

Tafla 3: Meginendapunktur, klínískir og úr segulómun (MRI) úr rannsóknum 1 og 2				
	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
Heiti rannsóknar	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klínískir endapunktur	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Tíðni kasta ¹ Árleg tíðni kasta (ARR) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Tíðnihlutfall (95% CI) Dregið úr áhættu	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Fötlun ² (Viðvarandi aukning fötlunar [SAD] ≥6 mánuðir ¹) Sjúklingar í 6. mánuði SAD (95% CI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Sjúklingar sem eru án kasta á 2. ári (95% CI)	77,6% (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7% (51,1, 65,5)	65,4% (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7 (39,5, 53,5)
Breyting frá upphafi á EDSS-kvarða á 2. ári Mat (95% CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Endapunktur úr segulómun (MRI), (0–2 ár, %)				
Miðgildi % breytinga á rúmmáli meinsemda samkvæmt T2 segulómun	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Sjúklingar með nýjar eða stækkandi meinsemdir á T2 á 2. ári	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Sjúklingar með meinsemdir sem hlaða upp gadólínium á 2. ári	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Sjúklingar með nýjar seguldaufar meinsemdir á T1 á 2. ári	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Miðgildi % breytinga á hlutfalli starfsvefjar heila (Brain Parenchymal Fraction)	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Samsettir endapunktur: ARR og SAD. Rannsóknin taldist árangursrik ef a.m.k. tveimur samsettum endapunktum var náð.				
2 Tíminn fram að upphafi SAD var skilgreindur sem aukning um a.m.k. 1 stig á EDSS-kvarðanum frá grunnlínu EDSS-skora ≥ 1,0 (1,5 stiga aukning fyrir sjúklinga með EDSS-grunnlínu við 0) sem hélst í 6 mánuði.				

Mynd 1: Tími fram að 6 mánaða viðvarandi aukningu fötlunar (Sustained Accumulation of Disability, SAD) í rannsókn 2



Alvarleiki kasta

Í samræmi við áhrifin á tíðni kasta hafa stuðningsgreiningar úr rannsókn 1 (CAMMS323) sýnt fram á að skömmtun með 12 mg/dag af LEMTRADA leiddi til marktækt færri sjúklinga í meðferð með LEMTRADA sem fengu alvarleg köst (61% fækkun, $p=0,0056$) og marktækt færri kasta sem leiddu til sterameðferða (58% fækkun, $p<0,0001$), samanborið við IFNB-1a.

Stuðningsgreiningar úr rannsókn 2 (CAMMS32400507) sýndu að skömmtun með 12 mg/dag af LEMTRADA leiddi til marktækt færri sjúklinga í meðferð með LEMTRADA sem fengu alvarleg köst (48% fækkun, $p=0,0121$) og marktækt færri kasta sem leiddu til sterameðferða (56% fækkun, $p<0,0001$) eða til innlagnar á sjúkrahús (55% fækkun, $p=0,0045$), samanborið við IFNB-1a.

Viðvarandi minnkun fötlunar (Sustained reduction of disability, SRD)

Tíminn fram að upphafi SRD var skilgreindur sem lækun um a.m.k. eitt stig á EDSS-kvarðanum frá grunnlínu EDSS-skora ≥ 2 sem hélst í a.m.k. 6 mánuði. SRD er mælikvarði fyrir varanlegan bata á fötlun. Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA sem náðu SRD voru 29% í rannsókn 2 en aðeins 13% sjúklinga í meðferð með IFNB-1a undir húð náðu þessum endapunkti. Munurinn var tölfræðilega marktækur ($p=0,0002$).

Í rannsókn 3 (2. fasa rannsókn CAMMS223) var lagt mat á öryggi og verkun LEMTRADA hjá sjúklingum með heila- og mænusigg með hléum (RRMS) á 5 ára tímabili. Sjúklingarnir voru með EDSS-skor frá 0–3,0, a.m.k. 2 klínísk tilfelli af MS á síðustu tveimur árum og ≥ 1 meinsemd sem hleður upp gadólíníum við upphaf rannsóknar. Sjúklingarnir höfðu ekki fengið meðferð við MS áður. Þeir fengu meðferð með LEMTRADA 12 mg/dag (N=108) eða 24 mg/dag (N=108) sem gefið var einu sinni á dag í 5 daga í mánuði 0 og í 3 daga í 12. mánuði, eða skammta af IFNB-1a 44 μg (N=107) sem gefnir voru undir húð þrisvar í viku í 3 ár. Fjörutíu og sex sjúklingar fengu þriðja meðferðartímabilið með LEMTRADA 12 mg/dag eða 24 mg/dag í 3 daga í 24. mánuði.

Á 3 árum dró LEMTRADA úr hættunni á 6 mánaða SAD um 76% (áhættuhlutfall 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) og minnkaði árlega tíðni kasta (Annualised Relapse rate, ARR) um 67% (tíðnihlutfall 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) samanborið við IFNB-1a undir húð. Skammtar af alemtuzumabi 12 mg/dag leiddi til marktækt lægri EDSS-skora (bæting miðað við grunnlínu) á tveggja ára eftirfylgnitímabili samanborið við IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Á 5 árum dró LEMTRADA úr hættunni á SAD um 69% (áhættuhlutfall 0,31 [95% CI: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) og minnkaði árlega tíðni kasta (Annualised Relapse rate, ARR) um 66% (tíðnihlutfall 0,34 [95% CI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) samanborið við IFNB-1a undir húð.

Í opinni eftirfylgni á klínískum rannsóknum á LEMTRADA fengu sumir sjúklingar viðbótarmeðferð með LEMTRADA, „eftir þörfum“, þegar skrifleg sönnunargögn lágu fyrir um að virkni MS-sjúkdómsins hefði hafist á ný. Viðbótarmeðferðartímabilið eða tímabilin með LEMTRADA fólu í sér gjöf á 12 mg/dag í 3 daga samfleytt (36 mg heildarskammtur) a.m.k. 12 mánuðum eftir fyrra meðferðartímabilið. Ávinningurinn og áhættan af >2 meðferðartímabilum hafa ekki verið staðfest en niðurstöður benda til þess að öryggið breytist ekki með viðbótartímabilum. Ef bæta á við meðferðartímabilum verður það að vera a.m.k. 12 mánuðum eftir fyrra tímabilið.

Ónæmingargeta

Eins og við á um öll prótín sem notuð eru til lækninga er hugsanleg hættu á ónæmingargetu. Upplýsingar endurspeglar það hlutfall sjúklinga sem taldir voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn alemtuzumabi samkvæmt niðurstöðum ELISA-prófunar og sem staðfestar voru með bindandi samkeppnishæftri prófun. Frekara mat var lagt á jákvæð sýni til að finna merki um *in vitro* hömlun með frumflæðissjargreiningu. Sermissýni voru tekin hjá sjúklingum í klínískum samanburðarrannsóknum á MS, 1, 3 og 12 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil til að greina mótefni gegn alemtuzumab. Um það bil 85% sjúklinga sem fengu LEMTRADA reyndust jákvæð fyrir mótefnum gegn alemtuzumabi meðan á rannsókninni stóð og 92% þeirra reyndust einnig jákvæð fyrir mótefnum sem hamla bindingu LEMTRADA *in vitro*. Sjúklingar sem þróuðu mótefni gegn alemtuzumabi gerðu það á 15 mánuðum frá upphaflegri útsetningu. Engin tengsl fundust á milli þess að mótefni alemtuzumabs eða hamlandi alemtuzumabs voru til staðar og þess að það drægi úr verkun, breytinga á lyfhrifum yrði vart eða aukaverkanir kæmu fram, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð.

Tíðni mótefnamyndunar er afar háð næmi og sértæki prófunarinnar. Að auki getur verið að tíðni jákvæðrar mótefnamyndunar (þ.m.t. hamlandi mótefna), sem sést í prófun, sé undir áhrifum af nokkrum þáttum, t.d. aðferðum við prófun, meðferð sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða notkun lyfja og undirliggjandi sjúkdómi. Af þeim sökum getur samanburður á tíðni mótefnamyndunar gegn LEMTRADA og tíðni mótefnamyndunar gegn öðrum lyfjum verið villandi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á alemtuzumabi hjá börnum á aldrinum frá fæðingu til yngri en 10 ára til meðferðar við heila- og mænisiggi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á LEMTRADA hjá einum eða fleiri undirhópum barna með heila- og mænisigg með hléum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf LEMTRADA voru metin hjá samtals 216 sjúklingum með heila- og mænisigg með hléum sem fengu innrennsli í bláæð með annaðhvort 12 mg/dag eða 24 mg/dag í 5 daga samfleytt og síðan með gjöf í 3 daga samfleytt, 12 mánuðum eftir upphaflega meðferðartímabilið. Þéttni í sermi jókst með hverjum skammti innan meðferðartímabils en mesta þéttin kom fram í kjölfar síðasta innrennslis á meðferðartímabili. Gjöf með 12 mg/dag leiddi til meðaltals C_{max} sem nam 3014 ng/ml á 5. degi upphaflega meðferðartímabilsins og 2276 ng/ml á 3. degi annars meðferðartímabils. Alfahelmingunartíminn nálgadist 4-

5 daga og var sambærilegur milli tímabila sem leiddu til lítillar eða ógreinanlegrar þéttni í sermi innan u.þ.b. 30 daga eftir hvert meðferðartímabil.

Alemtuzumab er prótín þar sem gert er ráð fyrir að efnaskiptaferli sé með niðurbroti í lítil peptíð og einstakar aminosýrur sem afar dreifðir prótínkljúfar sjá um. Hefðbundnar rannsóknir á lífumbroti hafa ekki farið fram.

Ekki er hægt að draga ályktanir út frá fyrirbyggjandi gögnum um áhrif kynþáttar eða kyns á lyfjahvörf LEMTRADA. Lyfjahvörf LEMTRADA hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum 55 ára og eldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif af alemtuzumabi.

Frjósemi og æxlun

Meðferð með alemtuzumab í bláæð við skammta upp að 10 mg/kg/dag sem gefnir eru í 5 daga samfleytt (AUC sem eru 7,1-föld útsetning hjá mönnum eftir ráðlagðan dagsskammt) hafði engin áhrif á frjósemi og æxlun karlkyns genskeyttra músa, huCD52. Fjöldi eðlilegra sæðisfrumna var marktækt minni (<10%) en hjá viðmiðunardýrunum og hlutfall óeðlilegra sæðisfrumna (með eða án höfuðs) jukust marktækt (allt að 3%). Hins vegar höfðu þessar breytingar ekki áhrif á frjósemi og voru þær því ekki taldar til aukaverkana.

Hjá kvenkyns músum sem fengu skammta af alemtuzumabi í bláæð allt að 10 mg/kg/dag (AUC sem eru 4,7-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt) í 5 daga samfleytt áður en þær voru látnar lifa með karlkyns músum af villigerð, fækkaði meðalfjöldi gulbúa og bólfestustaða á hverja mús marktækt miðað við dýr sem voru meðhöndluð með burðarefni. Minnkuð þyngdaraukning á meðgöngu samanborið við viðmiðunardýrin sem fengu burðarefni sást hjá ungasfullum músum sem fengu skammtinn 10 mg/kg/dag.

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun hjá ungasfullum músum sem voru útsettar fyrir skömmtum í bláæð af alemtuzumabi allt að 10 mg/kg/dag (AUC sem eru 2,4-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt 12 mg/dag) í 5 daga samfleytt meðan á meðgöngu stóð leiddi til marktækrar fjölgunar mæðra þar sem öll föng voru andvana eða uppsöguð, ásamt samhliða fækkun mæðra með lífvænleg föstur. Engin merki voru um vanskapnað eða frávik hvorki útvortis né í mjúkvæf og beinagrind við skammta allt að 10 mg/kg/dag.

Flutningur um fylgju og hugsanleg lyfjafræðileg virkni alemtuzumabs sáust í músum á meðgöngu og eftir fæðingu. Í rannsóknum á músum sáust breytingar á fjölda eitelfrumna hjá ungum sem voru útsettir fyrir alemtuzumabi á meðgöngu við skammta sem voru 3 mg/kg/dag í 5 daga samfleytt (AUC sem eru 0,6-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt 12 mg/dag). Skammtar allt að 10 mg/kg/dag af alemtuzumab hafði ekki áhrif á vitsmunalegan, líkamlegan þroska og kynþroska hjá ungum meðan á mjólkurgjöf stóð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dínatríumfosfatdihýdrat (E339)
Dínatríumedetatdihýdrat
Kalíumklóríð (E508)
Kalíumtvívetnisfosfat (E340)
Pólýsorbit 80 (E433)
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Þykkni

3 ár

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 8 klst. við 2°C–8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði er mælt með að lyfið sé notað strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C–8°C, varið fyrir ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þykkni

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymslukilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

LEMTRADA er í glæru 2 ml glerhettuglasi með tappa úr bútýlgúmmíi og álinnsigli með losanlegu plastloki.

Pakkningastærð: askja með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir gjöf á að skoða innihald hettuglassins vel með tilliti til agna og litabreytinga. Notið ekki lyfið ef agnir eru til staðar eða litabreyting hefur orðið á þykkninu.

Hristið ekki hettuglösinn fyrir notkun.

Við gjöf í bláæð skal draga 1,2 ml af LEMTRADA úr hettuglasinu upp í sprautu að viðhafðri smitgát.

Sprautið í 100 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennsli lyf, lausn eða glúkósa (5%) innrennsli lyf, lausn. Ekki má þynna þetta lyf með öðrum leysum. Blandið lausninni með því að hvolfa pokanum varlega.

LEMTRADA inniheldur ekkert örverueyðandi rotvarnarefni og skal því gæta þess að tryggja að blandaða lausnin sé sæfð. Mælt er með því að þynnta lyfið sé gefið strax. Hvert hettuglas er einungis til notkunar í eitt skipti.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/869/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Bretland

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en lyfið er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bært yfirvald um fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga.

Eftir samninga við þar til bær yfirvöld í sérhverju aðildarríki þar sem LEMTRADA er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja, bæði við markaðssetningu og eftir hana, að allir lækna sem ætla að ávísa LEMTRADA fái í hendur uppfærðan fræðslupakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi gögn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Gátlisti fyrir lækni
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Lýsingu á hættum sem tengjast notkun LEMTRADA, þ.e.:
 - Sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP)
 - Nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-GBM)
 - Skjaldkirtilstruflunum
2. Ráðleggingar um hvernig draga megí úr þessari áhættu með viðeigandi ráðgjöf til sjúklinga, eftirliti og meðferð.
3. Kaflann „Algengar spurningar“

Gátlistinn fyrir lækni skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Lista yfir prófanir sem framkvæma skal við upphaflega skimun sjúklings
2. Bólusetningaráætlun sem ljúka skal 6 vikum fyrir meðferð
3. Rétt áður en meðferðin hefst skal skoða lyfjaforgjöf, almennt heilsufar, gera þungunarpróf og huga að getnaðarvörnum sjúklings
4. Eftirlit meðan á meðferð stendur og í 4 ár eftir síðustu meðferð
5. Sérstök tilvísun til staðfestingar á því að sjúklingurinn hafi verið upplýstur um og skilji hættur á alvarlegum sjálfsnæmissjúkdómum, sýkingum og illkynja sjúkdómum og þekki leiðirnar til að lágmarka þær

Leiðbeiningarnar fyrir sjúkling skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Lýsingu á hættum sem tengjast notkun LEMTRADA, þ.e.:

- Sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP)
 - Nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-GBM)
 - Skjaldkirtilstruflunum
 - Alvarlegum sýkingum
2. Lýsingu á einkennum sem tengjast hættu á sjálfsnæmi
 3. Lýsingu á bestu aðgerðinni sem grípa ber til ef slík einkenni gera vart við sig (t.d. hvernig hægt sé að ná sambandi við lækna)
 4. Ráðleggingar varðandi skipulagningu eftirlitsáætlunar

Öryggiskort sjúklings skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsfólks sem meðhöndlar sjúklinginn á einhverju stigi, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með LEMTRADA
2. Að meðferð með LEMTRADA geti aukið hættuna á:
 - Sjálfvöktum blóðflagnafæðarpurpura (ITP)
 - Nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-GBM)
 - Skjaldkirtilstruflunum
 - Alvarlegum sýkingum
3. Samskiptaupplýsingar þess sem ávísar LEMTRADA

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA/PAKKNING MEÐ 1 HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn
alemtuzumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml (10 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

E339, dínatríumedetatdíhýdrat, E508, E340, E433, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

12 mg/1,2 ml

5. AÐFERÐ V IDLYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

Gefið innan 8 klst. eftir þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI
NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINSÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/869/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING/HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LEMTRADA 12 mg sæft þykkni
alemtuzumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,2 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn alemtuzumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LEMTRADA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LEMTRADA
3. Hvernig LEMTRADA er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LEMTRADA
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LEMTRADA og við hverju það er notað

LEMTRADA inniheldur virka efnið alemtuzumab sem er notað til meðferðar á tegund af heila- og mænusigg (MS) hjá fullorðnum, sem kallast heila- og mænusigg með köstum. LEMTRADA lækna ekki heila- og mænusigg en getur dregið úr fjölda MS-kasta. Lyfið getur einnig hjálpað til við að hægja á eða snúa við þróun sumra einkenna MS. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar á meðferð með LEMTRADA færri köst og minni líkur voru á að fítlunin versnaði samanborið við sjúklinga sem fengu inndælingu með beta-interferóni oft á viku.

Hvað er heila- og mænusigg?

MS er sjálfsnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið (heila og mænu). Sjúkdómurinn byggist á því að ónæmiskerfið ræðst fyrir mistök á verndandi lag (mýli) sem umlykur taugaþræðina og veldur með því bólgu. Þegar bólgan veldur einkennum er það oft kallað „kast“ eða „bakslag“. Sjúklingar með MS með köstum fá bakslag með batatímabilum á eftir.

Einkennin ráðast af því um hvaða hluta miðtaugakerfisins er að ræða. Skemmdirnar sem bólgan veldur á taugum kunna að ganga til baka en eftir því sem sjúkdómurinn versnar geta skemmdirnar aukist og orðið varanlegar.

Hvernig LEMTRADA verkar

LEMTRADA aðlagar ónæmiskerfið til að takmarka árásir þess á taugakerfið.

2. Áður en byrjað er að nota LEMTRADA

Ekki má nota LEMTRADA :

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alemtuzumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef sjúklingur er sýktur af alnæmisveiru (HIV).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LEMTRADA er gefið. Eftir að meðferðartímabili með LEMTRADA lýkur er hugsanlega meiri hættu á öðrum sjálfsnæmissjúkdómum eða alvarlegum sýkingum. Mikilvægt er að sjúklingur skilji áhættuna og hvernig eigi að haga eftirliti með henni. Þú færð öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar með frekari upplýsingum. Mikilvægt er að halda öryggiskortinu til haga meðan á meðferðinni stendur og í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA þar sem aukaverkanir kunna að koma fram mörgum árum eftir meðferð. Ef þú færð lækni meðferð, jafnvel meðferð við öðru en MS-sjúkdómi, skaltu sýna læknum öryggiskortið.

Læknirinn tekur blóðprufur áður en meðferð með LEMTRADA hefst. Þessar prufur eru teknar til að kanna hvort sjúklingur geti notað LEMTRADA. Læknirinn gengur einnig úr skugga um að sjúklingurinn hafi ekki tiltekna sjúkdóma eða kvilla áður en meðferðin með LEMTRADA hefst.

• Sjálfsnæmissjúkdómar

Meðferð með LEMTRADA getur aukið hættuna á sjálfsnæmissjúkdómum. Um er að ræða sjúkdóma þar sem ónæmiskerfið ræðst á líkamann fyrir mistök. Upplýsingar um nokkra sértæka sjúkdóma sem komið hafa upp hjá MS-sjúklingum, sem hafa fengið meðferð með LEMTRADA, eru gefnar hér á eftir.

Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum árum eftir meðferð með LEMTRADA. Því er nauðsynlegt að taka reglulega blóð- og þvagprufur í 4 ár eftir síðasta innrennsli. Þörf er á prufum jafnvel þótt sjúklingi líði vel og tókum hefur verið náð á einkennum MS-sjúkdómsins. Að auki eru tiltekin einkenni sem sjúklingi ber að fylgjast með. Upplýsingar um einkenni, rannsóknir og annað sem sjúklingur þarf að sinna er að finna í kafla 4 – *Sjálfsnæmissjúkdómar*.

Frekari gagnlegar upplýsingar um þessa sjálfsnæmissjúkdóma (og rannsóknir vegna þeirra) má finna í **leiðbeiningum með LEMTRADA**.

○ Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (ITP)

Sjúklingar hafa fengið **blæðingarsjúkdóm** af völdum lítils fjölda blóðflagna, sem kallast sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, en það er sjaldgæft. Nauðsynlegt er að greina hann og meðhöndla snemma þar sem áhrifin geta annars verið **alvarleg eða jafnvel banvæn**. Einkennemum ITP er lýst í kafla 4.

○ Nýrnasjúkdómur (s.s. anti-GBM sjúkdómur)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar orðið varir við vandamál sem tengjast sjálfsnæmi í **nýrum** eins og sjúkdóm vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukuls (anti-glomerular basement membrane disease, anti-GBM sjúkdóm). Einkennemum nýrnasjúkdóms er lýst í kafla 4. Ef þau eru ekki meðhöndluð getur það valdið nýrnabilun sem krefst skilunar eða ígræðslu og hugsanlega leitt til dauða.

○ Truflanir á starfsemi skjaldkirtils

Mjög algengt er að sjúklingar fái sjálfsnæmissjúkdóm í **skjaldkirtil** sem hefur áhrif á hormónaframleiðslu hans eða stjórnun hormóna sem eru mikilvæg fyrir efnaskipti. LEMTRADA getur orsakað mismunandi truflanir á starfsemi skjaldkirtils, þ.m.t.:

- **Ofvirkni skjaldkirtils** (skjaldvakaóhóf) þegar skjaldkirtillinn framleiðir of mikið hormón
- **Vanvirkni skjaldkirtils** (skjaldvakabrestur) þegar skjaldkirtillinn framleiðir ekki nægilega mikið hormón.

Einkennum truflana á starfsemi skjaldkirtils er lýst í kafla 4.

Ef truflanir verða á starfsemi skjaldkirtils er í flestum tilvikum þörf á lífstíðarmeðferð með lyfjum sem halda þeim í skefjum. Í sumum tilvikum þarf að fjarlægja skjaldkirtilinn.

Afar mikilvægt er að truflanir á starfsemi skjaldkirtils séu meðhöndlaðar með viðeigandi hætti, sérstaklega ef sjúklingur verður þungaður eftir notkun á LEMTRADA. Truflanir á starfsemi

skjaldkirtils sem ekki eru meðhöndlaðar geta skaðað ófætt barn eða valdið því skaða eftir fæðingu.

○ **Aðrir sjálfsnæmissjúkdómar**

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið sjálfsnæmissjúkdóma sem tengjast **rauðum eða hvítum blóðkornum**. Þá er hægt að greina með blóðprufum sem teknar eru reglulega eftir að meðferð með LEMTRADA lýkur. Læknirinn greinir sjúklingnum frá því ef einhver af þessum sjúkdómum er til staðar og gerir viðeigandi ráðstafanir til að meðhöndla hann.

● **Innrennslistengd viðbrögð**

Flestir sjúklingar í meðferð með LEMTRADA finna fyrir aukaverkunum við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Læknirinn reynir að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum með því að gefa annað/önnur lyf (sjá kafla 4 – *Innrennslistengd viðbrögð*).

● **Sýkingar**

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá **alvarlega sýkingu** (sjá kafla 4 – *Sýkingar*). Almenn er hægt að meðhöndla sýkingar með hefðbundnum lyfjum.

Til að minnka líkurnar á sýkingum athugar læknirinn hvort önnur lyf, sem tekin eru samhliða, kunni að hafa áhrif á ónæmiskerfið. Því er **mikilvægt að láta lækninn vita um öll lyf sem notuð eru**.

Ef sjúklingur er með sýkingu áður en hann hefur meðferð með LEMTRADA íhugar **læknirinn að fresta meðferðinni þar til tekist hefur að ná tókum á sýkingunni eða þar til hún er yfirstaðin**.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá herpes-sýkingu (t.d. **áblástur**). Yfirleitt er meiri hættu á að önnur herpes-sýking þróist hjá sjúklingi sem hefur fengið hana áður. Einnig er hugsanlegt að herpes-sýking geri vart við sig í fyrsta sinn. Mælt er með því að læknir ávísi lyfi til að draga úr líkum á að herpes-sýking þróist, en lyfið ætti að taka á þeim dögum sem meðferð með LEMTRADA fer fram og í einn mánuð eftir meðferðina.

Auk þess er hugsanlegt að sýkingar sem kunna að leiða til **óeðlilegra breytinga í leghálsi** komi fram. Því er ráðlagt að allir kvenkyns sjúklingar fari í árlega skimun s.s. með leghálsstroki. Læknirinn útskýrir hvaða rannsóknir eru nauðsynlegar.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá listeríusýki/*Listeria meningitis*. Til að minnka áhættuna, á að forðast neyslu á óelduðu eða lítið elduðu kjöti, mjúku ostum og ógerilsneyddum mjólkurafurðum í a.m.k. mánuð eftir að LEMTRADA meðferð lýkur.

Ef sjúklingurinn býr á svæði þar sem **berklarsýkingar** eru algengar getur hann verið í meiri hættu á að fá berklasýkingu. Læknirinn gerir ráðstafanir til skimunar á berklum.

Ef sjúklingurinn er smitberi **lifrabólgu B eða lifrabólgu C** (sýkingar sem hafa áhrif á lifrina) skal gæta sérstakrar varúðar áður en LEMTRADA -meðferð er hafin þar sem ekki er vitað hvort meðferðin geti leitt til lifrabólgu sýkingar og valdið skemmdum á lifur í kjölfarið.

● **Krabbamein sem hefur greinst áður**

Ef sjúklingurinn hefur verið greindur áður með krabbamein skal hann láta lækninn vita af því.

● **Bóluefni**

EKKI er vitað hvort LEMTRADA hafi áhrif á viðbrögð við bóluefni. Læknirinn íhugar hvort sjúklingur, sem ekki hefur fengið þær hefðbundnu bólusetningar sem krafist er, skuli fá þær áður en meðferðin með LEMTRADA hefst. Einkum íhugar hann bólusetningu við hlaupabólu, hafi sjúklingurinn aldrei fengið hana. Allar bólusetningar þurfa að fara fram a.m.k. 6 vikum áður en meðferðartímabil með LEMTRADA hefst.

EKKI má gefa tilteknar tegundir bóluefna (**lifandi veirubóluefni**) stuttu eftir gjöf LEMTRADA.

Börn og unglingar

LEMTRADA er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem engar rannsóknir hafa verið gerðar á því hjá MS-sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LEMTRADA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þ.m.t. allar bólusetningar og jurtaf).

Fyrir utan LEMTRADA eru aðrar meðferðir (þ.m.t. meðferðir við MS eða öðrum sjúkdómum) sem geta haft áhrif á ónæmiskerfið og þ.a.l. á hæfni sjúklings til að berjast við sýkingar. Ef sjúklingurinn notar slíkt lyf er hugsanlegt að læknirinn biðji hann um að hætta að taka lyfið áður en meðferð með LEMTRADA er hafin.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir hvert meðferðartímabil.

Gæta skal sérstakrar varúðar ef sjúklingur verður þungaður eftir meðferð með LEMTRADA og ef truflanir á starfsemi skjaldkirtils koma fram á meðgöngu. Truflanir á starfsemi skjaldkirtils geta haft skaðleg áhrif á barnið (sjá kafla 2 *Varnaðarorð og varúðarreglur – Sjálfsnæmissjúkdómar*).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort LEMTRADA geti borist til barns með brjóstamjólk en sá möguleiki er fyrir hendi. Ráðlagt er að hafa ekki barn á brjósti meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir hvert meðferðartímabil. Hins vegar getur falist ávinningur í brjóstamjólk (sem getur hjálpað við að vernda barn fyrir sýkingum) og því skal ræða við lækninn ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Læknirinn ráðleggur hvað sé best fyrir sjúkling og barn.

Frjósemi

LEMTRADA getur verið til staðar í líkamanum meðan á meðferðartímabilinu stendur og í 4 mánuði eftir það. Ekki er þekkt hvort LEMTRADA hafi áhrif á frjósemi á þessu tímabili. Látið lækninn vita ef þungun er fyrirhuguð.

Akstur og notkun véla

Margir sjúklingar finna fyrir aukaverkunum sem koma fram meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. eftir innrennsli með LEMTRADA og sumar þeirra, t.d. sundl, kunna að skapa hættur fyrir akstur og notkun véla. Ef þessa verður vart skal hætta akstri og notkun véla þar til líðanin er betri.

LEMTRADA inniheldur kalíum og natríum

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af **kalíum** (39 mg) í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er nær kalíumfrítt.

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af **natríum** (23 mg) í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig LEMTRADA er gefið

Læknirinn útskýrir hvernig LEMTRADA er gefið. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Á fyrsta meðferðartímabilinu er gefið eitt innrennsli á dag í 5 daga (1. tímabil).

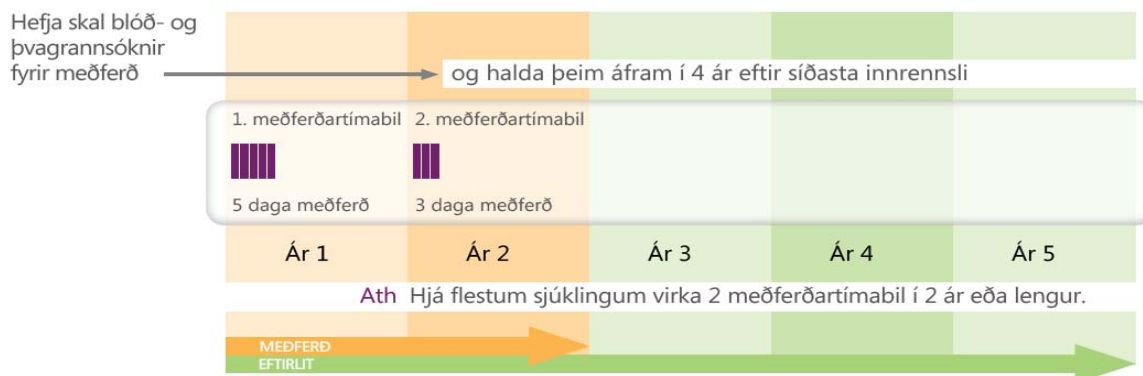
Ári síðar er gefið eitt innrennsli á dag í 3 daga (2. tímabil).

Engin meðferð með LEMTRADA fer fram á milli þessara tveggja tímabila.

Daglegur hámarksskammtur er eitt innrennsli.

LEMTRADA er gefið með innrennsli í bláæð. Hvert innrennsli tekur um það bil 4 klst. Tvö meðferðartímabil draga úr virkni MS-sjúkdómsins í 2 ár hjá flestum sjúklingum. Fylgjast verður með aukaverkunum og gera reglulegar rannsóknir í 4 ár eftir síðasta innrennsli.

Skýringarmyndin hér á eftir veitir nánari upplýsingar um hversu lengi áhrifin af meðferðinni vara og hversu lengi er þörf á eftirfylgni.



Eftirfylgni í kjölfar meðferðar með LEMTRADA

Þegar LEMTRADA hefur verið gefið er nauðsynlegt að sjúklingur fari í reglulegar rannsóknir til að tryggja að hægt sé að greina allar hugsanlegar aukaverkanir snemma og meðhöndla þær án tafar. Eftir síðasta innrennsli skal gera þessar rannsóknir næstu 4 árin en þeim er lýst nánar í kafla 4 – *Mikilvægustu aukaverkanirnar*.

Ef gefinn er stærri skammtur af LEMTRADA en mælt er fyrir um

Sjúklingar sem fyrir mistök fengu of stóran skammt af LEMTRADA í einu innrennsli fundu fyrir alvarlegum aukaverkunum eins og höfuðverk, útbrotum, lágum blóðþrýstingi eða hraðari hjartslætti. Skammtar sem eru stærri en ráðlagt er geta leitt til alvarlegri viðbragða við innrennsli eða viðbragða sem vara lengur (sjá kafla 4) eða haft meiri áhrif á ónæmiskerfið. Meðferðin við þessu felur í sér að stöðva gjöf á LEMTRADA og hefja meðferð vegna einkenna.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur LEMTRADA valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægustu aukaverkanirnar eru **sjálfsnæmissjúkdómarnir** sem lýst er í kafla 2 en þ.m.t. eru:

- **ITP (blæðingarsjúkdómur)**, (sjaldgæfur – getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): getur komið fram sem litlir, dreifðir, rauðir, bleikir eða fjólubláir blettir á húð, sem mar af litlu tilefni, blæðing úr skurði sem erfiðara er að stöðva, óeðlilega miklar, langar eða tíðar tíðablæðingar, blæðingar milli tíða, sem nýtilkomin eða óeðlilega langvarandi blæðing úr gómum eða nefi eða blóðugur uppgangur.
- **nýrnasjúkdómur** (mjög sjaldgæfir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): geta birst sem blóð í þvagi (þvagið getur verið rautt eða líkt tei að lit) eða sem bólga í fótleggjum eða fótum. Það getur líka valdið lungnaskemmdum sem getur leitt tilhósta með blóðugum uppgangi.

Hafið tafarlaust samband við lækni ef einhver þessara einkenna um blæðingar eða nýrnasjúkdóma koma upp og tilkynnið honum um þau. Ef ekki næst samband við viðeigandi lækni skal leita annarrar læknishjálpar þegar í stað.

- **truflanir á starfsemi skjaldkirtils** (mjög algengar – geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): geta komið fram sem óhófleg svitamyndun, óútskýrt þyngdartap eða þyngdaraukning, augnbólga, taugaveiklun, hraður hjartsláttur, kuldatilfinning, þreyta sem versnar eða nýtilkomin hægðatregða.
- **sjúkdómar tengdir rauðum og hvítum blóðkornum** (mjög sjaldgæfir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) greindir með blóðprufum.

Hver þessara alvarlegu aukaverkana getur komið fram mörgum árum eftir meðferð með LEMTRADA. **Hafið tafarlaust samband við lækni ef einhver þessara einkenna gera vart við sig og tilkynnið honum um þau.** Einnig er þörf á að fara reglulega í blóð- og þvagprufur til að tryggja að öll slík einkenni séu meðhöndluð án tafar ef þau koma upp.

Samantekt á rannsóknunum vegna sjálfsnæmissjúkdóma:

Rannsókn	Hvenær?	Hversu lengi?
Blóðprufa (til greiningar á öllum mikilvægum, alvarlegum aukaverkunum sem taldar eru upp að framan)	Fyrir upphaf meðferðar og hvern mánuð eftir hana	Í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA
Þvagprufa (viðbótarrannsókn til greiningar á nýrnasjúkdómum)	Fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti eftir hana	Í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA

Ef þú ert með einkenni um ITP, nýrna- eða skjaldkirtilssjúkdóma að þeim tíma liðnum mun læknirinn framkvæma fleiri rannsóknir. Þú ættir einnig að hafa áfram auga með einkennum um aukaverkanir lengur en í fjögur ár, eins og lýst er í leiðbeiningum fyrir sjúklinga, og hafa öryggiskortið tiltækt áfram.

Önnur aukaverkun er **aukin hættu á sýkingum** (sjá upplýsingar um tíðni sýkinga hjá sjúklingum hér á eftir). Sýkingarnar eru í flestum tilvikum vægar en **alvarlegar sýkingar** geta komið upp.

Látið lækinn strax vita um öll einkenni sýkinga

- hiti og/eða hrollur
- bólgur eitlar

Í því skyni að draga úr hættu á sumum sýkingum kann læknirinn að íhuga bólusetningu við hlaupabólu og/eða aðrar bólusetningar sem hann telur þörf á (sjá kafla 2: *Áður en byrjað er að nota LEMTRADA - Bóluefni*). Læknirinn getur einnig ávísað lyfi við áblæstri (sjá kafla 2: *Áður en byrjað er að nota LEMTRADA - Sýkingar*).

Algengustu **aukaverkanirnar** eru **innrennslistengd viðbrögð** (sjá upplýsingar um tíðni þeirra hjá sjúklingum hér á eftir) sem geta komið upp meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Viðbrögðin eru í flestum tilvikum væg en hugsanlega geta alvarleg viðbrögð komið upp. Stundum geta ofnæmisviðbrögð komið fram.

Læknirinn reynir að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum með því að gefa lyf (barkstera) fyrir hvert af þremur fyrstu innrennslnum á meðferðartímabili með LEMTRADA. Einnig er hægt að veita aðrar meðferðir áður en innrennsli hefst eða þegar einkenna verður vart til að takmarka þessi viðbrögð. Auk þess er vel fylgst með sjúklingnum meðan á innrennslinu stendur og í 2 klst. eftir að því lýkur. Ef alvarleg viðbrögð koma upp má hægja á innrennslinu eða jafnvel stöðva það.

Í leiðbeiningum með LEMTRADA má finna frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir.

Þetta eru **aukaverkanirnar** sem geta komið fram

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **Innrennslistengd viðbrögð** sem geta komið fram við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennslið: höfuðverkur, útbrot, hiti, ógleði, ofsakláði, kláði, roði í andliti og á hálsi, þreyta
- **Sýkingar**: sýkingar í öndunarvegi s.s. kvef og sýkingar í ennisholum, blóðrubólga
- Fækkun hvítra blóðkorna (eítílfruma)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **Innrennslistengd viðbrögð** sem geta komið fram við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennslið: breytingar á hjartslætti, meltingartruflanir, hrollur, óþægindi fyrir brjósti, verkur, sundl, breytingar á bragðskyni, erfiðleikar með svefn, öndunarerfiðleikar, mæði, útbrot á líkama, lágur blóðþrýstingur.
- **Sýkingar**: hósti, sýking í eyra, inflúensulík veikindi, berkjubólga, lungnabólga, þruska í munni eða leggöngum, ristill, hlaupabóla, áblástur, bólgur eða stækkaðir eitlar
- verkur á innrennslistað, bakverkur, verkur í hálsi, handleggjum eða fótleggjum, vöðvaverkir, vöðva krampar, liðverkir, sársauki í munni eða hálsi
- bólga í munni/gómum/tungu
- almenn óþægindi, slappleiki, uppköst, niðurgangur, verkur í kviðarholi, magapest
- brjóstsviði
- frávik sem hægt er að finna með rannsóknum: blóð eða prótín í þvagi, hægsláttur, óreglulegur eða óeðlilegur hjartsláttur, hár blóðþrýstingur
- MS-kast
- skjálfti, skortur á næmi, sviði eða náladofi
- of- eða vanvirkni skjaldkirtils eða skjaldkirtilsstækkun (bólga á skjaldkirtli utan á hálsi)
- bólga í handleggjum og/eða fótleggjum
- sjóntruflanir
- kvíðatilfinning
- óeðlilega miklar, langvarandi eða óreglulegar tíðablæðingar
- þrymlabólur, húðroði, óhófleg svitamyndun
- blóðnasir, marblettir
- hárlós

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Sýkingar**: kynfæraherpes, sýking í auga, tannskýking
- vandamál sem tengjast blóðstorknun, blóðleysi
- fót sveppir
- óeðlilegt leggangastrok
- þunglyndi
- aukið næmi
- erfiðleikar við að kyngja
- hiksti
- minnkuð líkamsþyngd
- hægðatregða
- blæðingar úr gómum
- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi
- blóðrur

Sýnið öllum læknum sem koma að meðferðinni öryggiskortið og fylgiseðilinn en ekki einungis taugasérfræðingnum.

Þessar upplýsingar er einnig að finna á öryggiskortinu og í leiðbeiningunum sem lækurinn hefur afhent.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækurinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi

fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LEMTRADA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áletrun hettuglassins á eftirEXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Mælt er með því að lyfið sé notað strax eftir þynningu vegna hugsanlegrar hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C til 8°C, varið fyrir ljósi.

Notið ekki lyfið ef agnir sjást í vökvanum og/eða ef litabreyting hefur orðið á vökvanum í hettuglasinu.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LEMTRADA inniheldur

Virka **innihaldsefnið** er alemtuzumab.

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml.

Önnur **innihaldsefni** eru:

- dínatríumfosfatdihýdrat (E339)
- dínatríumedetatdihýdrat
- kalíumklóríð (E508)
- kalíumtvívetnisfosfat (E340)
- pólýsorbit 80 (E433)
- natríumklóríð
- vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti LEMTRADA og pakkningastærðir

LEMTRADA er tært, litlaust til ljósgult innrennislískykni, lausn (sæft þykkni) sem afgreitt er í hettuglasi úr gleri með tappa.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Til að fræða sjúklinga um hugsanlegar aukaverkanir og leiðbeina þeim um viðbrögð við tilteknum aukaverkunum er eftirfarandi efni um lágmörkun áhættu í boði:

- 1 Öryggiskort: Kort sem sjúklingur sýnir heilbrigðisstarfsfólki til að greina frá notkun sinni á LEMTRADA.
- 2 Leiðbeiningar: Til að nálgast frekari upplýsingar um sjálfsnæmisviðbrögð, sýkingar og aðrar upplýsingar.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Upplýsingar um lágmörkun áhættu – sjálfsnæmissjúkdómar

- Afar mikilvægt er að sjúklingurinn skilji skuldbindinguna sem felst í því að fara í reglulegar rannsóknir (í 4 ár eftir síðasta innrennsli) jafnvel þótt hann sé án einkenna og góðum tókum hafi verið náð á MS-sjúkdómnum.
- Gera skal áætlun í samráði við sjúklinginn um reglulegt eftirlit og skipulagningu þess.
- Uppfylli sjúklingar ekki skyldur sínar gætu þeir þurft frekari ráðgjöf þar sem lögð er áhersla á áhættuna sem fylgir því að missa af reglubundnum rannsóknum.
- Hafa skal eftirlit með niðurstöðum rannsókna og halda áfram að fylgjast með einkennum um aukaverkanir.
- Farið yfir leiðbeiningarnar með LEMTRADA og fylgiseðilinn með sjúklingnum. Minnið sjúklinginn á að vera vakandi fyrir einkennum sem tengjast sjálfsnæmissjúkdómum og að leita læknaaðstoðar ef eitthvað veldur áhyggjum.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk er einnig tiltækt:

- Leiðbeiningar með LEMTRADA fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Námseining um LEMTRADA
- Gátlisti fyrir ávísun LEMTRADA

Lesið samantektina á eiginleikum lyfs (aðgengileg á fyrrnefndum vef Lyfjastofnunar Evrópu) til að fá frekari upplýsingar.

Upplýsingar um undirbúning fyrir gjöf á LEMTRADA og eftirlit með sjúklingi

- Gefa skal sjúklingum barkstera strax fyrir innrennsli með LEMTRADA fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili. Að auki má íhuga lyfjaforgjöf með andhistamínnum og/eða hitalækkandi lyfjum áður en gjöf á LEMTRADA hefst.
- Gefa skal öllum sjúklingum lyf gegn áblæstri meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir meðferð. Í klínískum rannsóknum voru sjúklingum gefin 200 mg af aciclovir tvisvar á dag eða jafngildi þess.
- Heildarrannsóknir frá upphafi og skimanir eins og lýst er í kafla 4 í samantekt á eiginleikum lyfs.
- Fyrir gjöf á að skoða innihald hettuglassins vel með tilliti til agna og litabreytinga. Notið ekki lyfið ef agnir eru til staðar eða litabreyting hefur orðið á þykkninu.
HRISTIÐ EKKI HETTUGLÖS FYRIR NOTKUN.
- Viðhafið smitgát og dragið 1,2 ml af LEMTRADA úr hettuglasinu og dælið því út í 100 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennslyfi, lausn eða glúkósa (5%) innrennslyfi, lausn. Blandið lausninni með því að hvolfa pokaðum varlega. Blandaða lausnin inniheldur engin rotvarnarefni og því skal gæta þess að tryggja að hún sé sæfð.
- Gefið LEMTRADA innrennsllausn með inngjöf í bláæð á um það bil 4 klukkustundum.
- Ekki má bæta öðrum lyfjum við LEMTRADA innrennsllausn eða gefa samtímis með sömu innrennsllöngu.
- Mælt er með því að lyfið sé notað strax eftir þynningu vegna hugsanlegrar hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C til 8°C, varið fyrir ljósi.
- Fylgja skal reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun. Farga skal öllum leka eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
- Fylgjast skal með innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingi í 2 klst. eftir hverja innrennsligjöf. Ef þörf krefur er hægt að hefja meðferð við einkennum – sjá samantekt á eiginleikum lyfsins. Haldið áfram mánaðarlegum rannsóknum með tilliti til sjálfsnæmissjúkdóma hjá sjúklingnum, þar til 4 ár eru liðin frá síðasta innrennsli. Skoðið leiðbeiningar með LEMTRADA fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að fá frekari upplýsingar eða lesið samantekt á eiginleikum lyfsins sem er aðgengileg á fyrrnefndum vef Lyfjastofnunar Evrópu.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir alemtuzumab eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Listeríusýki (listeriosis)/listeríumengisbólga (listeria meningitis)

Lyf eins og Lemtrada sem hafa temprandi áhrif á ónæmiskerfið geta tengst aukinni hættu á tækifærissýkingum. Samtals hafa verið skráð 5 tilvik sem eiga uppruna sinn að rekja til Evrópu. Einn MS sjúklingur í meðferð með alemtuzumabi í klínískri rannsókn, sem tók þátt í rannsókn CAMMS223, fékk listeríumengisbólgu og eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá fjórum tilvikum af annaðhvort altækri listeríusýki eða listeríumengisbólgu (*Listeria monocytogeneses meningitis*).

Hægsláttur sem innrennslistengd aukaverkun

Greint var frá sjöttu og einu tilfelli hægsláttar (í 55 sjúklingum) í klínískum rannsóknum (tvö tilfelli voru metin sem alvarleg en afgangurinn metinn sem ekki alvarlegur). Samtals voru 1.505 sjúklingar útsettir fyrir alemtuzumabi. Að auki var greint frá þrjátíu og níu tilfellum af hægslætti (átta tilfelli voru metin sem alvarleg en afgangurinn metinn sem ekki alvarlegur) eftir markaðssetningu á alemtuzumabi frá og með 1. maí 2015. Öll tíu alvarlegu tilföllin af hægslætti áttu sér stað í tengslum við innrennslistengd viðbrögð.

Við skoðun á gögnum sem birt voru í PSUR, álitur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda alemtuzumab eigi rétt á sér. Kafli 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins og viðeigandi kaflar í fylgiseðli voru uppfærðir.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir alemtuzumab telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur alemtuzumab, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.