

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab er et monoklonalt antistoff fremstilt i en suspensjon av mammalsk kultur (ovarieceller fra kinesisk hamster) i næringsmedium ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
Klart, fargeløst til svakt gult konsentrat med pH 7,0–7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

LEMTRADA er indisert hos voksne pasienter med relapsierende remitterende multippel sklerose (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis – RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med LEMTRADA bør initieres og overvåkes av en nevrolog som har erfaring med behandling av MS-pasienter. Spesialister og utstyr som er nødvendig for rettidig diagnose og behandling av de vanligste bivirkningene, spesielt autoimmune tilstander og infeksjoner, bør være tilgjengelig.

Ressurser for håndtering av hypersensitivitet og/eller anafylaktiske reaksjoner bør være tilgjengelig.

Pasienter som behandles med LEMTRADA skal få pasientkortet og pasientveiledningen, og skal få informasjon om risikoene forbundet med LEMTRADA (se også pakningsvedlegget).

Dosering

Anbefalt dose av LEMTRADA er 12 mg/dag administrert som intravenøs infusjon i 2 behandlingssekvenser.

- Første behandlingssekvens: 12 mg/dag i 5 påfølgende dager (total dose 60 mg)
- Andre behandlingssekvens: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (total dose 36 mg) gitt 12 måneder etter den første behandlingssekvensen.

Utelatte doser skal ikke gis samme dag som en planlagt dose.

Oppfølging av pasienter

Det anbefales at behandlingen gjennomføres i 2 behandlingssekvenser (se dosering) med sikkerhetsoppfølging av pasienter fra starten av behandlingen til 48 måneder etter siste infusjon (se pkt. 4.4).

Innledende behandling

Pasienter bør forhåndsbehandles med kortikosteroider umiddelbart før administrering av LEMTRADA på hver av de 3 første dagene i hver behandlingssekvens. I kliniske studier ble pasienter forhåndsbehandlet med 1000 mg metylprednisolon de 3 første dagene av hver behandlingssekvens med LEMTRADA.

I tillegg kan forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av LEMTRADA også vurderes.

Alle pasienter bør starte med oral profylakse mot herpesinfeksjon den første dagen av hver behandlingssekvens, og fortsette i minst 1 måned etter behandlingen med LEMTRADA (se også under "Infeksjoner" i pkt. 4.4). I kliniske studier ble pasientene gitt 200 mg aciklovir to ganger daglig eller tilsvarende.

Eldre

Kliniske studier med LEMTRADA inkluderte ikke noen pasienter over 55 år. Det har ikke blitt fastslått om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

LEMTRADA har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av LEMTRADA hos barn i alderen 0 til 18 år med MS har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke alemtuzumab hos barn i alderen 0 til 10 år for behandling av multipel sklerose. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

LEMTRADA må fortynnes før infusjon. Fortynnet oppløsning skal administreres ved intravenøs infusjon over en periode på ca. 4 timer.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

HIV-infeksjon (humant immunsviktvirus).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

LEMTRADA er ikke anbefalt hos pasienter med ikke-aktiv sykdom eller hos pasienter som er stabile på nåværende behandling.

Pasienter som behandles med LEMTRADA bør få pakningsvedlegget, pasientkortet og pasientveiledningen. Før behandling skal pasientene få informasjon om nytte og risiko, og om viktigheten av å forplikte seg til oppfølging i 48 måneder etter siste infusjon av LEMTRADA.

Autoimmunitet

Behandling med LEMTRADA kan føre til dannelse av antistoffer og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som immunologisk trombocytopeni (ITP), thyreoideasykdommer eller i sjeldne tilfeller nefropatier (f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom). Det må utvises varsomhet hos pasienter som tidligere har hatt

andre autoimmune sykdommer enn MS, selv om tilgjengelige data tyder på at det ikke skjer en forverring av preeksisterende autoimmune sykdommer etter behandling med alemtuzumab.

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

Alvorlige tilfeller av ITP har blitt observert hos ca. 1 % av pasienter som ble behandlet i kontrollerte kliniske MS-studier. I en kontrollert klinisk studie med pasienter med MS, utviklet én pasient ITP som ikke ble oppdaget før implementering av krav om månedlige blodprøver, og døde av intracerebral blødning. Debut av ITP har vanligvis forekommet mellom 14 og 36 måneder etter første eksponering. Symptomer på ITP kan omfatte (men er ikke begrenset til) blåmerker som lett oppstår, petekkier, spontan mukokutan blødning (f.eks. epistakse, hemoptyse), menstruasjonsblødning som er kraftigere enn normalt eller uregelmessig. Hemoptyse kan også være en indikasjon på anti-GBM-sykdom (se nedenfor), og en hensiktsmessig differensialdiagnose må utføres. Minn pasienten på å være årvåken for symptomer hun eller han kan oppleve, og om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis hun eller han er bekymret.

Fullstendig blodtelling med differensialtelling bør utføres før start av behandling og deretter med månedlige intervaller frem til 48 måneder etter siste infusjon. Etter denne perioden bør testing utføres basert på kliniske funn som tyder på ITP. Hvis det er mistanke om ITP, bør en fullstendig blodtelling utføres umiddelbart.

Hvis debut av ITP bekreftes, skal passende medisinske tiltak startes straks, inkludert umiddelbar henvisning til spesialist. Data fra kliniske MS-studier har vist at etterlevelse av kravene om blodprøver og informasjon om tegn og symptomer på ITP har ført til tidlig påvisning og behandling av ITP, som i de fleste tilfeller har respondert på medisinsk behandling i første linje.

Mulig risiko knyttet til fortsatt behandling med LEMTRADA etter forekomst av ITP er ikke kjent.

Nefropatier

Nefropatier, inkludert anti-glomerulær basalmembransykdom (anti-GBM) har blitt observert hos 0,3 % av pasientene i kliniske MS-studier og forekom vanligvis innen 39 måneder etter siste administrasjon av LEMTRADA. I kliniske studier var det 2 tilfeller av anti-GBM-sykdom. Begge tilfellene var alvorlige, ble påvist tidlig gjennom klinisk overvåkning og laboratorieovervåkning, og hadde positivt utfall etter behandling.

Kliniske manifestasjoner av nefropati kan omfatte økning av serumkreatinin, hematuri og/eller proteinuri. Selv om det ikke er observert i kliniske studier, kan alveolær blødning manifestert som hemoptyse forekomme ved anti-GBM-sykdom. Hemoptyse kan også være en indikasjon på ITP (se over), og en hensiktsmessig differensialdiagnose må utføres. Pasienten bør påminnes om å være årvåken for symptomer hun eller han kan oppleve, og om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis hun eller han er bekymret. Anti-GBM-sykdom kan føre til nyresvikt som krever dialyse og/eller transplantasjon hvis den ikke blir behandlet raskt, og kan være livstruende hvis den ikke behandles.

Serumkreatininnivået bør måles før start av behandling og deretter med månedlige intervaller frem til 48 måneder etter siste infusjon. Urinanalyse med mikroskopi bør utføres før start og deretter med månedlige intervaller frem til 48 måneder etter siste infusjon. Observasjon av klinisk signifikante endringer av serumkreatinin i forhold til baseline, ikke-forklart hematuri og/eller proteinuri skal straks føre til videre evaluering for nefropatier, inkludert umiddelbar henvisning til en spesialist. Tidlig påvisning og behandling av nefropatier kan redusere risikoen for dårlig utfall. Etter denne perioden bør testing utføres basert på kliniske funn som tyder på nefropatier.

Mulig risiko knyttet til fortsatt behandling med LEMTRADA etter forekomst av nefropatier er ikke kjent.

Thyreoidesykdommer

Autoimmune thyreoidesykdommer har blitt observert hos ca. 36 % av pasientene som ble behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-studier i løpet av 48 måneder etter første eksponering for LEMTRADA. Insidensen av thyreoideahendelser var høyere hos pasienter med tidligere thyreoidesykdommer både i LEMTRADA- og interferon beta 1a (IFNB-1a)-behandlingsgruppene. Hos pasienter med pågående thyreoidesykdom bør LEMTRADA gis hvis den potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene.

Observerte autoimmune thyreoideasykdommer inkluderte hypertyreoidisme og hypothyreoidisme. De fleste tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Før godkjenning forekom alvorlige hendelser hos < 1 % av pasientene, der bare Basedows sykdom (også kjent som Graves sykdom), hypertyreoidisme og hypothyreoidisme forekom hos flere enn 1 pasient. De fleste thyreoideahendelsene ble håndtert med konvensjonell medisinsk behandling, men noen pasienter trengte kirurgiske inngrep. I kliniske forsøk fikk pasienter som utviklet thyreoideahendelser lov til å fortsette behandling med LEMTRADA. Selv om erfaringen er begrenset, opplevde pasienter som fikk fortsatt behandling generelt ikke en forverring av alvorlighetsgraden av thyreoideasykdommene. Videre behandling med LEMTRADA bør vurderes på individuell basis idet man tar hensyn til den kliniske tilstanden til hver enkelt pasient.

Thyreoideafunksjonstester, som f.eks. nivå av thyreoideastimulerende hormon, bør utføres før start av behandlingen og deretter hver 3. måned frem til 48 måneder etter siste infusjon. Etter denne perioden bør tester utføres basert på kliniske funn som tyder på nedsatt thyreoideafunksjon.

Thyreoideasykdom innebærer spesiell risiko for gravide kvinner (se pkt. 4.6).

I kliniske studier var en pasients anti-tyreoperoksidase (anti-TPO)-antistoffstatus før behandling ikke indikativ for utvikling av en thyreoidearelatert bivirkning. Halvparten av pasientene som testet positivt for anti-TPO-antistoffer ved baseline, og en fjerdedel av pasientene som testet negativt ved baseline, utviklet en thyreoideahendelse. Et stort flertall (ca. 80 %) av pasientene som hadde en thyreoideahendelse etter behandling, var anti-TPO-antistoffnegative ved baseline. Pasienter kan derfor utvikle en thyreoideabivirkning uansett hvilken anti-TPO-antistoffstatus de har før behandling, og alle tester må utføres periodisk som beskrevet ovenfor.

Cytopenier

Mistenkte autoimmune cytopenier som nøytropeni, hemolytisk anemi og pancytopeni har blitt rapportert i sjeldne tilfeller i kliniske MS-studier. Resultater av fullstendige blodtelling (se ovenfor under ITP) bør brukes for å kontrollere for cytopenier. Hvis en cytopeni bekreftes, skal relevante medisinske tiltak settes i verk straks, inkludert henvisning til spesialist.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kontrollerte kliniske studier ble infusjonsrelaterte reaksjoner definert som enhver bivirkning som oppstod under eller i løpet av 24 timer etter infusjon av LEMTRADA. Majoriteten av disse kan skyldes utskillelse av cytokiner under infusjonen. De fleste pasienter som ble behandlet med LEMTRADA i kontrollerte kliniske MS-studier, opplevde milde til moderate infusjonsrelaterte reaksjoner under og/eller innen 24 timer etter administrering av 12 mg LEMTRADA. Reaksjonene omfattet ofte hodepine, utslett, feber, kvalme, urtikaria, pruritus, insomni, frysninger, rødming, utmattelse, dyspné, dysgeusi, ubehag i brystet, generalisert utslett, takykardi, bradykardi, dyspepsi, svimmelhet og smerter. Alvorlige reaksjoner forekom hos 3 % av pasientene, inkludert tilfeller av feber, urtikaria, atrieflimmer, kvalme, ubehag i brystet og hypotensjon. Kliniske manifestasjoner av anafylaksi kan ligne kliniske manifestasjoner av infusjonsrelaterte reaksjoner, men vil være mer alvorlige eller potensielt livstruende. Reaksjoner som tilskrives anafylaksi er sjeldent rapportert, i motsetning til infusjonsrelaterte reaksjoner.

Det anbefales at pasienter premediseres for å mildne virkningene av infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.2). De fleste pasienter i kontrollerte kliniske studier fikk antihistaminer og/eller antipyretika før minst én infusjon med LEMTRADA. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme hos pasienter på tross av forhåndsbehandling. Observasjon for infusjonsreaksjoner anbefales under og i 2 timer etter infusjon av LEMTRADA. Hvis det oppstår en infusjonsrelatert reaksjon, gis relevant symptomatisk behandling etter behov. Hvis infusjonen ikke tolereres godt, kan varigheten av infusjonen forlenges. Hvis det oppstår alvorlige infusjonsreaksjoner, bør umiddelbar stans av den intravenøse infusjonen vurderes. I de kliniske studiene var anafylaksi eller alvorlige reaksjoner som gjorde det nødvendig å avbryte behandlingen, svært sjeldne.

Leger bør være oppmerksomme på pasientens hjertehistorie, siden infusjonsrelaterte reaksjoner kan omfatte hjertesymptomer som takykardi.

Ressurser for håndtering av anafylaksi eller alvorlige reaksjoner bør være tilgjengelig.

Infeksjoner

Infeksjoner forekom hos 71 % av pasientene som ble behandlet med 12 mg LEMTRADA sammenlignet med 53 % av pasientene som ble behandlet med subkutan interferon beta-1a [IFNB-1a] (44 µg 3 ganger i uken) i kontrollerte MS-studier med inntil 2 års varighet, og var i hovedsak av mild til moderat alvorlighetsgrad. Infeksjoner som forekom oftere hos pasienter behandlet med LEMTRADA enn hos pasienter behandlet med IFNB-1a omfattet nasofaryngitt, urinveisinfeksjon, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, oral herpes, influensa og bronkitt. Alvorlige infeksjoner forekom hos 2,7 % av pasienter behandlet med LEMTRADA sammenlignet med 1 % av pasienter behandlet med IFNB-1a i kontrollerte kliniske MS-studier. Alvorlige infeksjoner i LEMTRADA-gruppen omfattet: blindtarmsbetennelse, gastroenteritt, lungebetennelse, herpes zoster og tanninfeksjon. Infeksjonene var generelt av typisk varighet, og gikk over etter konvensjonell medisinsk behandling.

Alvorlige varicella zostervirusinfeksjoner, inkludert primær varicella og varicella zosterreakivering, har forekommet oftere hos pasienter behandlet med 12 mg LEMTRADA (0,3 %) i kliniske studier sammenlignet med IFNB-1a (0 %). Infeksjon i livmorhalsen med humant papillomavirus (HPV), inkludert livmorhalsdysplasi, har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med 12 mg LEMTRADA (2 %). Det anbefales at screening for HPV utføres årlig hos kvinnelige pasienter.

Tuberkulose har blitt rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA og IFNB-1a i kontrollerte kliniske studier. Aktiv og latent tuberkulose har blitt rapportert hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med LEMTRADA, som oftest i endemiske områder. Før start av behandling må alle pasienter evalueres for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkuloseinfeksjon i henhold til lokale retningslinjer.

Listeriose/Listeriameningitt har blitt rapportert hos pasienter som har fått behandling med LEMTRADA, vanligvis i løpet av en måned etter LEMTRADA-infusjon. For å redusere risikoen bør pasienter som får LEMTRADA unngå å spise rått eller dårlig stekt kjøtt, myke oster og upasteuriserte meieriprodukter i minst en måned etter LEMTRADA-behandling.

Overflatisk soppinfeksjon, spesielt oral og vaginal candidiasis, forekom hyppigere hos pasienter behandlet med LEMTRADA (12 %) enn hos pasienter behandlet med IFNB-1a (3 %) i kontrollerte kliniske MS-studier.

Leger bør vurdere å utsette administrering av LEMTRADA hos pasienter med aktiv infeksjon til infeksjonen er under fullstendig kontroll.

Profylakse med et oralt antiherpesmiddel bør innledes med start den første dagen med LEMTRADA-behandling og fortsette i minst 1 måned etter hver behandlingssekvens. I kliniske studier fikk pasienter 200 mg aciklovir to ganger per dag eller tilsvarende.

LEMTRADA har ikke blitt gitt for behandling av MS samtidig med eller etter antineoplastisk eller immunosuppressiv behandling. Som ved andre immunmodulerende behandlinger skal det tas hensyn til mulige kombinerte virkninger på pasientens immunsystem når administrering av LEMTRADA vurderes. Bruk av LEMTRADA samtidig med en av disse behandlingene kan øke risikoen for immunosuppresjon.

Det finnes ingen tilgjengelige data om sammenhengen mellom LEMTRADA og reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV), siden pasienter med tegn på aktive eller kroniske infeksjoner ble ekskludert fra kliniske studier. Man bør vurdere screening av pasienter med høy risiko for HBV- og/eller HCV-infeksjon før behandling med LEMTRADA innledes, og forsiktighet bør utvises ved forskrivning av LEMTRADA til pasienter som er identifisert som bærere av HBV og/eller HCV, siden disse pasientene kan ha risiko for irreversibel leverskade knyttet til en mulig virusreakivering som følge av sin preeksisterende status.

Malignitet

Som ved andre immunmodulerende behandlinger skal det utvises forsiktighet ved start av behandling med LEMTRADA hos pasienter med allerede eksisterende og/eller pågående malignitet. Det er for tiden ikke kjent om alemtuzumab medfører en høyere risiko for å utvikle thyreoideamaligniteter, siden thyreoideaautoimmunitet i seg selv kan være en risikofaktor for thyreoideamaligniteter.

Prevensjon

Overføring via placenta og potensiell farmakologisk aktivitet av LEMTRADA ble observert hos mus under drektighet og etter nedkomst. Kvinner som kan bli gravide bør bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter en LEMTRADA-behandlingssekvens (se pkt. 4.6).

Vaksiner

Det anbefales at pasienter har oppfylt lokale vaksinasjonskrav minst 6 uker før behandling med LEMTRADA. Evnen til å generere en immunrespons på en vaksine etter behandling med LEMTRADA har ikke blitt studert.

Sikkerheten ved vaksiner med levende virusvaksiner etter en LEMTRADA-behandlingssekvens har ikke blitt formelt studert i kontrollerte kliniske MS-studier, og levende virusvaksiner bør ikke gis til MS-pasienter som nylig har fått behandling med LEMTRADA.

Varicella zostervirus-antistofftester/vaksinasjon

Som for ethvert immunmodulerende legemiddel bør man teste pasienter som ikke har hatt vannkopper, eller som ikke er vaksinert mot varicella zostervirus (VZV), for antistoffer mot VZV før innledning av en LEMTRADA-behandlingssekvens. Vaksinerings av antistoffnegative pasienter mot VZV bør vurderes før behandling med LEMTRADA innledes. For at vaksinasjonen mot VZV skal få full effekt, bør behandling med LEMTRADA utsettes i 6 uker etter vaksinasjonen.

Anbefalte laboratorietester for kontroll av pasienter

Laboratorietester bør utføres med jevne mellomrom i 48 måneder etter den siste behandlingssekvensen med LEMTRADA for å overvåke tidlige tegn på autoimmun sykdom:

- Fullstendig blodtelling med differensialtelling (før start av behandling og deretter hver måned)
- Serumkreatininnivå (før start av behandling og deretter hver måned)
- Urinanalyse med mikroskopi (før start av behandling og deretter hver måned)
- En test av thyreoideafunksjon, f.eks. nivå av thyreoideastimulerende hormon (før start av behandling og deretter hver 3. måned)

Etter denne perioden vil alle kliniske funn som tyder på nefropatier eller nedsatt thyreoideafunksjon kreve videre testing.

Informasjon om bruk av alemtuzumab før markedsføringstillatelsen for LEMTRADA, som ikke stammer fra studier med firmaet som sponsor

Følgende bivirkninger ble identifisert før registrering av LEMTRADA ved bruk av alemtuzumab til behandling av kronisk lymfatisk B-celleleukemi (B-CLL) samt til behandling av andre sykdommer, vanligvis med høyere og hyppigere doser (f.eks. 30 mg) enn anbefalt ved behandling av MS. Fordi disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av usikker størrelse, er det ikke alltid mulig å bestemme frekvensen på en sikker måte, eller fastslå en årsakssammenheng med eksponering for alemtuzumab.

Autoimmun sykdom

Autoimmune hendelser som ble rapportert hos pasienter behandlet med alemtuzumab omfatter nøytropeni, hemolytisk anemi (inkludert ett fatalt tilfelle), ervervet hemofili, anti-GBM-sykdom og thyreoideasykdom. Alvorlige, og av og til fatale autoimmune fenomener inkludert autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun

trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain-Barrés syndrom og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med alemtuzumab. En positiv Coombs-test har blitt rapportert hos en onkologipasient som ble behandlet med alemtuzumab. Ett fatalt tilfelle av transfusjonsrelatert transplantat versus vertysykdom har blitt rapportert hos en onkologipasient som ble behandlet med alemtuzumab.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlige og av og til fatale infusjonsrelaterte reaksjoner inkludert bronkospasme, hypoksi, synkope, lungeinfiltrater, akutt lungesviktsyndrom, åndedrettsstans, myokardinfarkt, arytmier, akutt hjertesvikt og hjertestans har blitt observert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med høyere og hyppigere doser alemtuzumab enn de som brukes ved MS. Alvorlig anafylaksi og andre hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk og angioødem har også blitt rapportert.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Alvorlige, og av og til fatale virus-, bakterie-, protozo- og soppinfeksjoner, inkludert de som skyldes reaktivering av latente infeksjoner, har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med alemtuzumab ved høyere og hyppigere doser enn de som brukes ved MS. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter med B-CLL med eller uten behandling med alemtuzumab. Frekvensen av PML hos B-CLL-pasienter som behandles med alemtuzumab, er ikke høyere enn bakgrunnsfrekvensen.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Alvorlige blødningsreaksjoner har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter.

Hjertesykdommer

Kongestiv hjertesvikt, kardiomyopati og redusert ejectivesfraksjon har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med alemtuzumab, og som tidligere har blitt behandlet med potensielt kardiotoxiske preparater.

Epstein-Barr-virusrelatert lymfoproliferativ sykdom

Epstein-Barr-virusrelatert lymfoproliferativ sykdom har blitt observert utenfor firmasponsede studier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med LEMTRADA med anbefalt dose for MS-pasienter. I en kontrollert klinisk MS-studie måtte pasienter som nylig var behandlet med betainterferon og glatirameracetat avbryte behandlingen 28 dager før behandling med LEMTRADA ble startet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Serumkonsentrasjonen var lav eller ikke registrerbar i løpet av ca. 30 dager etter hver behandlingssekvens. Derfor bør kvinner som kan bli gravide bruke sikker prevensjon under behandlingssekvensen med LEMTRADA og i 4 måneder etter denne behandlingssekvensen.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av LEMTRADA hos gravide kvinner. LEMTRADA skal kun administreres under graviditet hvis de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det er kjent at humant IgG krysser placentabarrieren, og det er mulig at alemtuzumab også kan krysse placentabarrieren og dermed utgjøre en risiko for fosteret. Reproduksjonstoksisitet er vist i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om alemtuzumab kan forårsake fosterskade når det blir gitt til gravide kvinner, eller om det kan påvirke forplantningsevnen.

Thyreoidesykdom (se pkt. 4.4 *Thyreoidesykdommer*) medfører spesiell risiko for gravide kvinner. Hvis hypothyreoidisme ikke blir behandlet under svangerskapet, er det økt risiko for spontanabort og

fosterpåvirkning som psykisk utviklingshemning og dvergvekst. Hos mødre med Graves sykdom, kan morens thyreoideastimulerende hormon-reseptorantistoffer bli overført til et foster i utvikling og kan forårsake transient neonatal Graves sykdom.

Amming

Alemtuzumab ble påvist i melk og avkom av ammende hunnmus.

Det er ikke kjent om alemtuzumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Derfor bør amming opphøre under hver behandlingssekvens med LEMTRADA og i 4 måneder etter siste infusjon i hver behandlingssekvens. Imidlertid kan fordelene ved immunitet overført via morsmelk oppveie risikoene ved potensiell eksponering for alemtuzumab hos barnet som ammes.

Fertilitet

Det foreligger ingen adekvate kliniske sikkerhetsdata for virkningen av LEMTRADA på fertilitet. I en understudie av 13 mannlige pasienter som ble behandlet med alemtuzumab (behandlet med enten 12 mg eller 24 mg), var det ingen tegn på aspermi, azoospermi, konsekvent redusert spermieantall, motilitetsforstyrrelser eller en økning av unormal morfologi hos spermier.

Det er kjent at CD52 finnes i reproduksjonsvev hos mennesker og gnagere. Data fra dyr har vist påvirkning på fertilitet hos humaniserte mus (se pkt. 5.3), men potensiell påvirkning på fertilitet hos mennesker i eksponeringsperioden er imidlertid ikke kjent utifra tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt utført studier av Lemtradas påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

De fleste pasienter opplever infusjonsrelaterte reaksjoner under eller i løpet av 24 timer etter behandling med LEMTRADA. Noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene (f.eks. svimmelhet) kan midlertidig påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner, og det bør utvises forsiktighet til disse har gått over.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Totalt 1188 pasienter med relapserende remitterende MS (RRMS) som ble behandlet med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) utgjorde sikkerhetspopulasjonen i en sammensatt analyse av kontrollerte kliniske studier, som resulterte i 2363 pasientår med sikkerhetsoppfølging og en medianverdi for oppfølging på 24 måneder.

De viktigste bivirkningene er autoimmunitet (ITP, thyreoideasykdommer, nefropatier, cytopenier), infusjonsrelaterte reaksjoner og infeksjoner. Disse er beskrevet i pkt. 4.4.

De vanligste bivirkningene med LEMTRADA (hos ≥ 20 % av pasientene) er utslett, hodepine, feber og luftveisinfeksjoner.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor er basert på sammenslåtte sikkerhetsdata for opptil 24 måneder fra RRMS-pasienter behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag i 5 påfølgende dager ved begynnelsen av studien og i 3 påfølgende dager i 12. studiemåned. Bivirkninger som forekom hos $\geq 0,5$ % av pasientene er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og foretrukket term. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i studie 1, 2 og 3 observert hos $\geq 0,5$ % av pasientene som ble behandlet med 12 mg LEMTRADA

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon	Nedre luftveisinfeksjon, herpes zoster, gastroenteritt, oral herpes, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influensa, øreinfeksjon	Tanninfeksjon, genital herpes, onykomykose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni, leukopeni	Lymfadenopati	Immunologisk trombocytopen, trombocytopeni, redusert hemoglobin, redusert hematokrit
Forstyrrelser i immunsystemet		Cytokinfrigjørings-syndrom	
Endokrine sykdommer		Basedows sykdom, hypertyreoidisme, autoimmun tyreoiditt, hypotyreoidisme, struma, anti-thyreoidea-antistoff-positiv	
Psykiatriske lidelser		Insomni*, angst	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	MS-relaps, svimmelhet*, hypoestesi, parestesi, tremor, dysgeusi*	Sensorisk forstyrrelse, hyperestesi
Øyesykdommer		Uklart syn	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer		Takykardi*, bradykardi*, palpitasjoner	
Karsykdommer	Rødming*	Hypotensjon*, hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*, hoste, epistaksis, orofaryngeal smerte	Tranghet i halsen, hikke, irritasjon i halsen
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Magesmerter, oppkast, diaré, dyspepsi*, stomatitt	Forstoppelse, gastroøsofagal refluks-sykdom, tannkjøttblødning, dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier			Økt aspartat aminotransferase
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria*, utslett*, kløe*	Generalisert utslett*, erytem, ekkymose, alopesi, hyperhidrose, akne	Blemmer, nattesvette

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, muskelsvakhet, artralgi, ryggmerter, smerte i ekstremiteter, muskelspasmer, nakkesmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri, hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi, uregelmessig menstruasjon	Cervikal dysplasi, amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber*, utmattelse*	Ubehag i brystet*, frysninger*, smerte*, perifert ødem, asteni, influensalignende sykdom, sykdomsfølelse, smerte på infusjonsstedet	
Undersøkelser			Vekttap
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger markert med stjerne (*) i tabell 1 er bivirkninger som er rapportert som infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter også atrieflimmer og anafylaksi som forekommer under grensen på 0,5 % for relaterte hendelser (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

4.9 Overdosering

I kontrollerte kliniske studier fikk to MS-pasienter ved uhell opptil 60 mg LEMTRADA (dvs. total dose for første behandlingssekvens) i én enkelt infusjon og opplevde alvorlige reaksjoner (hodepine, utslett og enten hypotensjon eller sinustakykardi). Doser av LEMTRADA som er større enn de som er testet i kliniske studier, kan øke intensiteten og/eller varigheten av infusjonsrelaterte bivirkninger eller LEMTRADAs immunvirkninger.

Det er intet kjent antidot for alemtuzumab-overdose. Behandlingen består av seponering av legemidlet og støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA34.

Virkningsmekanisme

Alemtuzumab er et rekombinant, DNA-derivert, humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot 21-28 kD celleoverflateglykoproteinet CD52. Alemtuzumab er et IgG1 kappa-antistoff med humant variabelt domene og konstante domener, og komplementært bestemmende domener fra et monoklonalt antistoff av murint opphav (rotte). Antistoffet har en molekylvekt på ca. 150 kD.

Alemtuzumab binder seg til CD52, et celleoverflateantigen som er til stede i høye nivåer på T-lymfocytter (CD3⁺) og B-lymfocytter (CD19⁺), og i lavere nivåer på naturlige dreperceller, monocytter og makrofager. Det er lite eller intet CD52 påvist på nøytrofilceller, plasmaceller eller benmargstamceller. Alemtuzumab virker gjennom antistoffavhengig cellulær cytolyse og komplementmediert lysis etter binding til celleoverflaten på T- og B-lymfocytter.

Mekanismen bak de terapeutiske virkningene av LEMTRADA på MS er ikke klarlagt fullt ut. Imidlertid tyder forskning på immunmodulerende virkninger gjennom uttømming og repopularisering av lymfocytter, inkludert:

- Endringer i antall, andeler og egenskaper hos noen undergrupper av lymfocytter etter behandling
- Økt forekomst av undergrupper av regulatoriske T-celler
- Økt forekomst av T- og B-hukommelseslymfocytter
- Midlertidige virkninger på komponenter med iboende immunitet (dvs. nøytrofilceller, makrofager, NK-celler)

Reduksjonen i nivået av sirkulerende B- og T-celler forårsaket av LEMTRADA og påfølgende repopularisering kan redusere potensialet for relaps, noe som i siste instans forsinker sykdomsutviklingen.

Farmakodynamiske effekter

LEMTRADA uttømmer sirkulerende T- og B-lymfocytter etter hver behandlingssekvens, der de laveste observerte verdiene inntreffer 1 måned etter en behandlingssekvens (det tidligste tidspunktet etter behandling i fase 3-studier). Lymfocytter repopulariseres over tid, og gjenoppretting av B-celler er vanligvis fullført innen 6 måneder. Antall CD3⁺ og CD4⁺ lymfocytter stiger langsommere mot det normale, men har generelt ikke returnert til baseline 12 måneder etter behandling. Ca. 40 % av pasientene hadde totalt lymfocytall som nådde nedre normalgrense (LLN) i løpet av 6 måneder etter hver behandlingssekvens, og ca. 80 % av pasientene hadde totalt lymfocytall som nådde LLN i løpet av 12 måneder etter hver sekvens.

Nøytrofilceller, monocytter, eosinofilceller, basofilceller og naturlige dreperceller blir bare midlertidig påvirket av LEMTRADA.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av LEMTRADA ble evaluert i 3 randomiserte, graderer-blindede, aktiv-komparator kliniske studier med pasienter med RRMS.

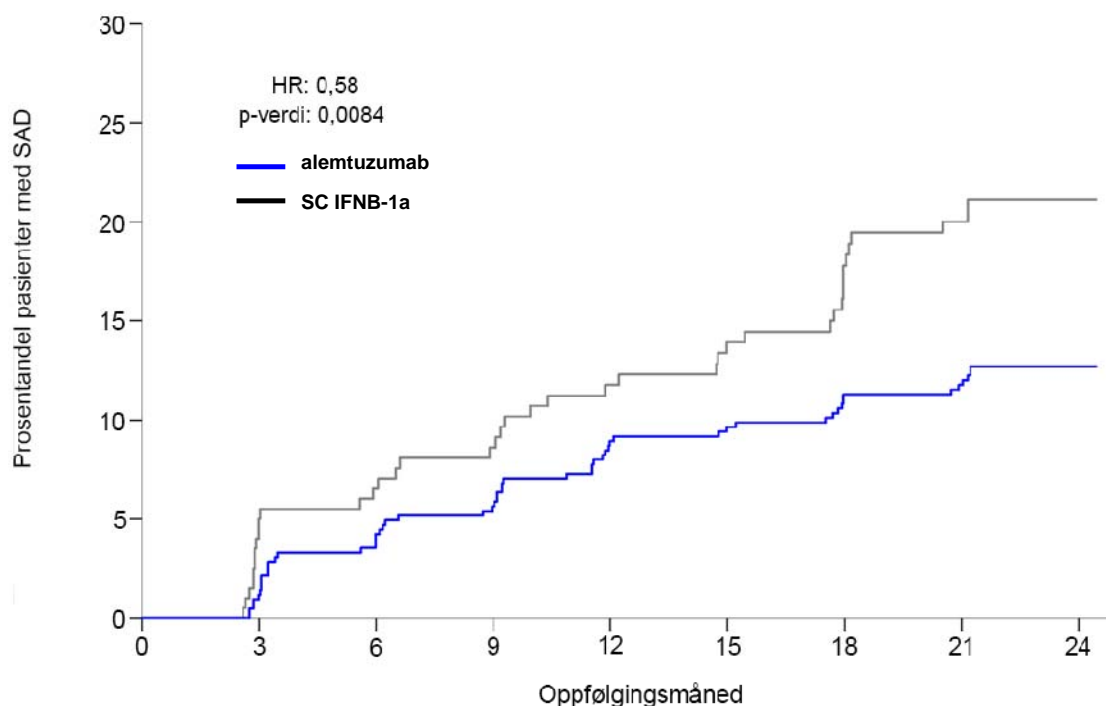
For studie 1 og 2 er studiedesign/demografi og resultater vist i henholdsvis tabell 2 og tabell 3.

Tabell 2: Studiedesign og baselineegenskaper for studie 1 og 2		
	Studie 1	Studie 2
Studiens navn	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Studiedesign		
Sykehistorie	Pasienter med aktiv MS definert som minst 2 relapser i løpet av de 2 foregående årene.	
Oppfølging	2 år	
Studiepopulasjon	Behandlingsnaive pasienter	Pasienter med utilstrekkelig respons på tidligere behandling*
Baselineegenskaper		
Gjennomsnittlig alder (år)	33	35
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet	2,0/1,6 år	4,5/3,8 år
Gjennomsnittlig varighet av tidligere MS-behandling (≥ 1 legemiddel brukt)	Ingen	36 måneder
% fått ≥ 2 tidligere MS-behandlinger	Ikke relevant	28 %
Gjennomsnittlig EDSS-skår ved baseline	2,0	2,7

* Definert som pasienter som har opplevd minst 1 tilbakefall under behandling med betainterferon eller glatirameracetat etter å ha fått behandling med legemidlet i minst 6 måneder.

Tabell 3: Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie 1 og 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiens navn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniske endepunkter	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Relapsrate ¹				
Årlig relapsrate (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)
Rateforhold (95 % CI) Risikoreduksjon	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Funksjonshemming ² (Vedvarende akkumulering av funksjonshemming [SAD] ≥ 6 måneder ¹) Pasienter med 6-måneders 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)
Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Pasienter som er uten relaps ved år 2 (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Endring fra baseline i EDSS ved år 2 Estimat (95 % CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
MR-endepunkter (0–2 år)				
Median % endring i MR-T2-lesjonsvolum	-9,3 (-19,6, -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Pasienter med nye eller voksende T2-lesjoner i løpet av år 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Pasienter med gadolinium-fremhevede lesjoner i løpet av år 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Pasienter med nye hypointense T1-lesjoner i løpet av år 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Median % endring i hjerneparenkymfraksjon	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Ko-primære endepunkter: ARR og SAD. Studien ble erklært som vellykket hvis minst ett av de to ko-primære endepunktene ble møtt.</p> <p>2 Tid til debut av SAD ble definert som en økning på minst 1 poeng på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale) fra en EDSS-baselineskår ≥ 1,0 (1,5 poeng økning for pasienter med baseline-EDSS på 0) som vedvarte i 6 måneder.</p>				

Figur 1: Tid til 6-måneders vedvarende akkumulering av funksjonshemming i studie 2



Alvorlighetsgrad av tilbakefall

I tråd med effekten på relapsrate, viste underbyggende analyser fra studie 1 (CAMMS323) at LEMTRADA 12 mg/dag førte til at signifikant færre LEMTRADA-behandlede pasienter opplevde alvorlige tilbakefall (61 % reduksjon, $p = 0,0056$) og signifikant færre relapser som førte til steroidbehandling (58 % reduksjon, $p < 0,0001$) sammenlignet med IFNB-1a.

Underbyggende analyser fra studie 2 (CAMMS32400507) viste at LEMTRADA 12 mg/dag førte til at signifikant færre LEMTRADA-behandlede pasienter opplevde alvorlige tilbakefall (48 % reduksjon, $p = 0,0121$), og signifikant færre relapser som førte til steroidbehandling (56 % reduksjon, $p < 0,0001$) eller sykehusinnleggelse (55 % reduksjon, $p = 0,0045$) sammenlignet med IFNB-1a.

Vedvarende reduksjon av funksjonshemming (SRD)

Tid til debut av SRD ble definert som en reduksjon på minst ett poeng på EDSS-skalaen fra en EDSS-baselineskår ≥ 2 , som vedvarte i minst 6 måneder. SRD er et mål for vedvarende forbedring av funksjonshemming. 29 % av pasientene som ble behandlet med LEMTRADA, nådde SRD i studie 2, mens bare 13 % av pasientene behandlet med subkutan IFNB-1a nådde dette endepunktet. Forskjellen var statistisk signifikant ($p = 0,0002$).

Studie 3 (fase 2-studien CAMMS223) evaluerte sikkerhet og effekt av LEMTRADA hos pasienter med RRMS gjennom 5 år. Pasienter hadde en EDSS i området 0–3,0, minst 2 kliniske MS-episoder i de foregående 2 årene, samt ≥ 1 gadolinium-fremhevet lesjon ved inklusjon i studien. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling mot MS. Pasientene ble behandlet med LEMTRADA 12 mg/dag ($N = 108$) eller 24 mg/dag ($N = 108$) administrert én gang per dag i 5 dager ved måned 0 og i 3 dager ved måned 12, eller subkutan IFNB-1a 44 μg ($N = 107$) administrert 3 ganger per uke i 3 år. Førstseks pasienter fikk en tredje behandlingssekvens med LEMTRADA 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 3 dager ved måned 24.

Ved 3 år reduserte LEMTRADA risikoen for 6-måneders SAD med 76 % (hazard ratio 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) og reduserte ARR med 67 % (rateforhold 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$)

sammenlignet med subkutan IFNB-1a. Alemtuzumab 12 mg/dag førte til signifikant lavere EDSS-skår (forbedret i forhold til baseline) gjennom 2 års oppfølging, sammenlignet med IFNB-1a ($p < 0,0001$).

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

I en open label-oppfølging av kliniske studier med LEMTRADA fikk noen pasienter ekstra behandling "etter behov" med LEMTRADA etter dokumentert bevis for tilbakevendt aktiv MS-sykdom. Tilleggssekvens(er) med LEMTRADA ble administrert med 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (36 mg total dose) minst 12 måneder etter den foregående behandlingssekvensen. Fordeler og risiko ved > 2 behandlingssekvenser har ikke blitt fastslått fullt ut, men resultater tyder på at sikkerhetsprofilen ikke synes å endre seg med tilleggsbehandlingssekvenser. Hvis ytterligere behandlingssekvenser skal gis, må de administreres minst 12 måneder etter foregående sekvens.

Immunogenitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det potensiale for immunogenitet. Dataene viser prosentandelen av pasienter med testresultater som ble vurdert som positive for antistoffer mot alemtuzumab ved bruk av et enzyumbundet immunsorbent-assay (ELISA), og som ble bekreftet med en kompetitiv bindingsanalyse. Positive prøver ble videre evaluert for evidens for *in vitro*-hemming med en flowcytometrianalyse. Pasienter i kontrollerte kliniske MS-studier fikk tatt serumprøver 1, 3 og 12 måneder etter hver behandlingssekvens for påvisning av anti-alemtuzumab-antistoffer. Ca. 85 % av pasientene som fikk LEMTRADA testet positivt for anti-alemtuzumab-antistoffer under studien, og 92 % av disse pasientene testet også positivt for antistoffer som hemmet binding av LEMTRADA *in vitro*. Pasienter som utviklet anti-alemtuzumab-antistoffer gjorde dette i løpet av 15 måneder etter første eksponering. Det var ingen sammenheng mellom forekomst av anti-alemtuzumab- eller inhiberende anti-alemtuzumab-antistoffer og redusert effekt, endret farmakodynamikk eller forekomst av bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte reaksjoner.

Forekomsten av antistoffer er svært avhengig av hvor følsom og spesifikk analysen er. I tillegg kan den observerte forekomsten av antistoffpositivitet (inkludert hemmende antistoff) i en analyse bli påvirket av flere faktorer inkludert analysemetode, prøvebehandling, tidspunkt for prøveinnhenting, samtidig medisiner og underliggende sykdom. Derfor kan sammenligning av forekomsten av antistoffer mot LEMTRADA og forekomsten av antistoffer mot andre produkter være misvisende.

Pediatrik populasjon.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med alemtuzumab hos barn fra 0 til 10 år ved behandling av multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med LEMTRADA i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved RRMS (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til LEMTRADA ble evaluert hos totalt 216 pasienter med RRMS, som fikk intravenøse infusjoner med enten 12 mg/dag eller 24 mg/dag i 5 påfølgende dager, etterfulgt av 3 påfølgende dager 12 måneder etter den første behandlingssekvensen. Serumkonsentrasjoner økte med hver påfølgende dose i en behandlingssekvens, og de høyeste observerte konsentrasjonene forekom etter den siste infusjonen i en behandlingssekvens. Administrasjon av 12 mg/dag resulterte i en gjennomsnittlig C_{maks} på 3014 ng/ml på dag 5 av den første behandlingssekvensen og 2276 ng/ml på dag 3 av den andre behandlingssekvensen. Alfa-halveringstiden var ca. 4-5 dager, var sammenlignbar fra behandlingssekvens til behandlingssekvens og førte til lave eller ikke detekterbare serumkonsentrasjoner innen ca. 30 dager etter hver behandlingssekvens.

Alemtuzumab er et protein der forventet biotransformasjonsvei er nedbrytning til små peptider og individuelle aminosyrer ved hjelp av vidt distribuerte proteolytiske enzymer. Klassiske biotransformasjonsstudier har ikke blitt utført.

Det kan ikke trekkes konklusjoner på grunnlag av tilgjengelige data når det gjelder virkningen av etnisitet og kjønn på farmakokinetikken til LEMTRADA. Farmakokinetikken til LEMTRADA har ikke blitt studert hos pasienter som er 55 år og eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

Det har ikke blitt utført studier for å vurdere karsinogent og mutagent potensiale av alemtuzumab.

Fertilitet og reproduksjon

Intravenøs behandling med alemtuzumab med doser på opptil 10 mg/kg/dag, administrert i 5 påfølgende dager (AUC på 7,1 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt daglig dose) hadde ingen påvirkning på fertilitet og reproduksjonsytelse hos huCD52-transgene hannmus. Antallet normale spermier var signifikant redusert (< 10 %) i forhold til kontroller, og prosentandelen unormale spermier (løsenede hoder eller ingen hoder) var signifikant økt (opptil 3 %). Disse endringene påvirket imidlertid ikke fertiliteten og ble derfor vurdert som ikke-negative.

Hos hannmus som fikk intravenøse doser av alemtuzumab på opptil 10 mg/kg/dag (AUC på 4,7 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt dose) i 5 påfølgende dager før samliv med hannmus av villtype, ble gjennomsnittlig antall corpora lutea og implanteringssteder per mus signifikant redusert sammenlignet med vehikkelbehandlede dyr. Redusert svangerskapsvektøkning i forhold til vehikkelkontrollene ble observert hos drektige mus som fikk doser på 10 mg/kg/dag.

En reproduksjonstoksisitetsstudie med drektige mus som ble eksponert for intravenøse doser av alemtuzumab på opptil 10 mg/kg/dag (AUC 2,4 ganger eksponeringen hos mennesker ved anbefalt dose på 12 mg/dag) i 5 påfølgende dager under drektighet førte til signifikant økning i antall dyremødre hvis embryoer var døde eller resorbert, og samtidig reduksjon i antall dyremødre med levedyktige fostre. Det ble ikke observert ytre deformasjoner eller bløtvevs- eller skjelettdeformasjoner eller variasjoner ved doser på opptil 10 mg/kg/dag.

Overføring via placenta og potensiell farmakologisk aktivitet av alemtuzumab ble observert under drektighet og etter nedkomst hos mus. I studier hos mus ble endringer i lymfocytall observert hos unger som ble eksponert for alemtuzumab under drektighet med doser på 3 mg/kg/dag i 5 påfølgende dager (AUC 0,6 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt dose på 12 mg/dag). Kognitiv, fysisk og seksuell utvikling hos unger som ble eksponert for alemtuzumab under diing, ble ikke påvirket ved alemtuzumabdoser på opptil 10 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfatdihydrat (E339)

Dinatriumedetatdihydrat

Kaliumklorid (E508)

Kaliumdihydrogenfosfat (E340)

Polysorbat 80 (E433)

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Konsentrat

3 år

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er blitt vist i 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn anbefales det at produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsforhold under bruk og før bruk, og oppbevaringstiden bør ikke være lengre enn 8 timer ved 2 °C – 8 °C, beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Konsentrat

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

LEMTRADA leveres i et klart, 2 ml hetteglass med butylgummipropp og aluminiumsforsegling med plastkapsel.

Pakningsstørrelse: eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassets innhold bør inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis det inneholder partikler, eller hvis konsentratet er misfarget.

Hetteglasset skal ikke ristes før bruk.

For intravenøs administrering trekkes 1,2 ml LEMTRADA opp fra hetteglasset med en sprøyte ved bruk av aseptisk teknikk. Injiser i 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller glukose (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Dette legemidlet må ikke fortynnes med andre oppløsningsvæsker. Posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen.

LEMTRADA inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og det må derfor utvises forsiktighet for å sikre steriliteten til den klargjorte oppløsningen. Det anbefales at det fortynnede produktet administreres umiddelbart. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Storbritannia

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om et opplæringsprogram for helsepersonell og pasienter .

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre, etter avtale med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland der LEMTRADA blir markedsført, at alle leger som har til hensikt å forskrive LEMTRADA, ved lansering og etter lansering, får en oppdatert opplæringspakke som inneholder følgende elementer:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell
- Forskriverens sjekkliste
- Pasientveiledning
- Pasientkort

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. En beskrivelse av risikoene forbundet med bruk av LEMTRADA, det vil si:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)
 - Thyreoideasykdommer
2. Anbefalinger om hvordan disse risikoene kan reduseres gjennom hensiktsmessig pasientveiledning, oppfølging og behandling.
3. Et «Ofte stilte spørsmål»-avsnitt

Forskriverens sjekkliste skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Liste over prøver som skal utføres ved oppstartskontroll av pasienten
2. Vaksinasjonsprogram som skal være fullført 6 uker før behandling
3. Sjekk av forhåndsmedisinering, generell helsetilstand og graviditet og prevensjon umiddelbart før behandling
4. Oppfølgingsaktiviteter under behandling og i 4 år etter siste behandling
5. En spesifikk referanse til det faktum at pasienten har blitt informert om og forstår risikoen for alvorlige autoimmune sykdommer, infeksjoner og maligniteter, samt tiltakene for å redusere risikoen

Pasientveiledningen skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. En beskrivelse av risikoene som er forbundet med bruk av LEMTRADA, det vil si:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)

- Thyreoideasykdommer
 - Alvorlige infeksjoner
2. En beskrivelse av tegn og symptomer på autoimmune risikoer
 3. En beskrivelse av de mest hensiktsmessige tiltak dersom tegn og symptomer på disse risikoene oppstår (f.eks. hvordan legen kan kontaktes)
 4. Anbefalinger for planlegging av oppfølgingsprogrammet

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Et varsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutte situasjoner, om at pasienten har blitt behandlet med LEMTRADA
2. At behandling med LEMTRADA kan øke risikoen for:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)
 - Thyreoideasykdommer
 - Alvorlige infeksjoner
3. Kontaktinformasjon til forskriveren av LEMTRADA

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / PAKNING MED 1 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
alemtuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

E339, dinatriumedetatdihydrat, E508, E340, E433, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

12 mg/1,2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

Administreres innen 8 timer etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses- eller ristes.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LEMTRADA 12 mg sterilt konsentrat
alemtuzumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning alemtuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva LEMTRADA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA
3. Hvordan LEMTRADA vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer LEMTRADA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva LEMTRADA er og hva det brukes mot

LEMTRADA inneholder virkestoffet alemtuzumab, som brukes til å behandle en form for multippel sklerose (MS) hos voksne kalt RRMS (relapsing remitting MS – attackvis MS). LEMTRADA helbreder ikke MS, men kan redusere antall MS-attakker. Det kan også bidra til å bremse eller reversere noen av tegnene og symptomene på MS. I kliniske studier hadde pasienter som ble behandlet med LEMTRADA, færre attakker og hadde mindre sannsynlighet for å oppleve forverret funksjonshemming, enn pasienter som ble behandlet med betainterferon som ble injisert flere ganger per uke.

Hva er multippel sklerose?

MS er en autoimmun sykdom som påvirker sentralnervesystemet (hjernen og ryggmargen). Ved MS angriper immunsystemet ved en feil det beskyttende laget (myelin) rundt nervetrådene og forårsaker betennelse. Når betennelsen fører til symptomer, kalles dette ofte et “attakk” eller “relaps”. Ved RRMS opplever pasienter attakker etterfulgt av perioder med bedring.

Hvilke symptomene du har bestemmes av hvilken del av sentralnervesystemet som er berørt. Skaden som betennelsen påfører nervene kan være reversibel, men etter hvert som sykdommen utvikler seg, kan skadene akkumuleres og bli permanente.

Hvordan LEMTRADA virker

LEMTRADA justerer immunsystemet slik at angrepene på nervesystemet begrenses.

2. Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA

Bruk IKKE LEMTRADA:

- dersom du er allergisk overfor alemtuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har HIV-infeksjon (humant immunsviktvirus).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før LEMTRADA blir gitt til deg. Etter en behandlingskur med LEMTRADA kan du ha større risiko for å utvikle andre autoimmune sykdommer, eller få alvorlige infeksjoner. Det er viktig at du forstår disse risikoene og hvordan du kan følge med på dem. Du vil få et pasientkort og en pasientveiledning med ytterligere informasjon. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet under behandlingen og i 4 år etter den siste infusjonen med LEMTRADA, fordi bivirkninger kan forekomme mange år etter behandlingen. Vis pasientkortet til legen når du får medisinsk behandling, selv om det ikke er for MS.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med LEMTRADA. Disse prøvene tas for å vise om du kan få LEMTRADA. Legen vil også forsikre seg om at du ikke har visse medisinske lidelser eller sykdommer før behandlingen din med LEMTRADA starter.

• Autoimmune sykdommer

Behandling med LEMTRADA kan øke risikoen for autoimmune sykdommer. Dette er sykdommer der immunsystemet ved en feil angriper kroppen din. Nedenfor finner du informasjon om noen bestemte sykdommer som er blitt observert hos MS-pasienter som har blitt behandlet med LEMTRADA.

De autoimmune sykdommene kan inntreffe mange år etter behandling med LEMTRADA. Derfor er det nødvendig å ta regelmessige blod- og urinprøver i 4 år etter den siste infusjonen. Kontroller er nødvendige selv om du føler deg bra, og MS-symptomene er under kontroll. I tillegg er det visse tegn og symptomer du bør følge med på selv. Detaljer om tegn og symptomer, kontroller og hvilke tiltak du må gjøre er beskrevet i avsnitt 4 – *autoimmune sykdommer*.

Du finner mer nyttig informasjon om disse autoimmune sykdommene (og kontrollene for dem) i **LEMTRADA-pasientveiledningen**.

○ Immunologisk trombocytopeni (ITP)

I mindre vanlige tilfeller har pasienter utviklet en **blødningssykdom** som forårsakes av et lavt nivå av blodplater, kalt immunologisk trombocytopeni (ITP). Denne må diagnostiseres og behandles tidlig, ellers kan resultatene bli **alvorlige eller til og med dødelige**. Tegn og symptomer på ITP er beskrevet i avsnitt 4.

○ Nyresykdom (slik som anti-GBM-sykdom)

I sjeldne tilfeller har pasienter opplevd autoimmunrelaterte problemer med **nyrene**, slik som anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom). Tegn og symptomer på nyresykdom er beskrevet i avsnitt 4. Hvis sykdommen ikke behandles, kan den forårsake nyresvikt som krever dialyse eller transplantasjon, og kan føre til død.

○ Sykdommer i skjoldbruskkjertelen

Det er svært vanlig at pasienter opplever en autoimmun sykdom i **skjoldbruskkjertelen**, som påvirker dens evne til å danne eller kontrollere hormoner som er viktige for stoffskiftet. LEMTRADA kan forårsake ulike typer skjoldbruskkjertelsykdommer, inkludert:

- **Overaktiv skjoldbruskkjertel** (hypertyreoidisme), der skjoldbruskkjertelen produserer for mye hormon
- **Underaktiv skjoldbruskkjertel** (hypotyreoidisme), der skjoldbruskkjertelen ikke produserer nok hormon.

Tegn og symptomer på skjoldbruskkjertelsykdom er beskrevet i avsnitt 4.

Hvis man utvikler en sykdom i skjoldbruskkjertelen, trenger man i de fleste tilfeller behandling med medisiner resten av livet for å holde sykdommen under kontroll, og i enkelte tilfeller kan det være nødvendig å fjerne skjoldbruskkjertelen.

Det er svært viktig at du får egnet behandling hvis du får en skjoldbruskkjertelsykdom, særlig hvis du blir gravid etter å ha brukt LEMTRADA. Hvis du har en ubehandlet skjoldbruskkjertelsykdom, kan den skade fosteret eller skade barnet etter fødselen.

- **Andre autoimmune sykdommer**

I sjeldne tilfeller har pasienter opplevd autoimmune sykdommer som involverer **røde blodceller eller hvite blodceller**. Disse diagnostiseres med blodprøvene som vil bli tatt regelmessig etter LEMTRADA-behandling. Hvis du utvikler en av disse sykdommene, vil legen din informere deg og starte passende behandling.

- **Infusjonsreaksjoner**

De fleste pasienter som behandles med LEMTRADA, vil oppleve bivirkninger under infusjonen, eller i løpet av 24 timer etter infusjonen. Legen vil gi deg andre legemidler for å prøve å redusere infusjonsreaksjonene (se avsnitt 4 – *infusjonsreaksjoner*).

- **Infeksjoner**

Pasienter som blir behandlet med LEMTRADA har høyere risiko for å få en **alvorlig infeksjon** (se avsnitt 4 – *infeksjoner*). Normalt kan disse infeksjonene behandles med vanlige legemidler.

For å redusere risikoen for at du får en infeksjon, vil legen kontrollere om andre legemidler du tar kan påvirke immunsystemet. **Derfor er det viktig å fortelle legen din om alle legemidler du bruker.**

Hvis du har en infeksjon før starten av behandlingen din med LEMTRADA, **vil legen dessuten vurdere å utsette behandlingen til infeksjonen er under kontroll eller er borte.**

Pasienter som behandles med LEMTRADA, har høyere risiko for å utvikle herpesinfeksjon (f.eks. **forkjølelssår**). Når en pasient har hatt en herpesinfeksjon en gang, har vedkommende generelt en økt risiko for å utvikle en slik infeksjon igjen. Det er også mulig at man kan få herpesinfeksjon for første gang. Det anbefales at legen forskriver et legemiddel for å redusere risikoen for å utvikle herpesinfeksjon, som skal tas på de dagene du får behandling med LEMTRADA, og i én måned etter behandlingen.

I tillegg kan det oppstå infeksjoner som kan føre til **unormale tilstander i cervix** (livmorhalsen). Derfor anbefales det at alle kvinnelige pasienter får utført en årlig screening, f.eks. et livmorhalsutstryk (celleprøve). Legen din vil forklare deg hvilke prøver du må ta.

Pasienter som får behandling med LEMTRADA har også høyere risiko for å få listeriose/listeriameningitt. For å redusere risikoen bør du unngå å spise rått eller dårlig stekt kjøtt, myke oster eller upasteuriserte meieriprodukter i minst en måned etter behandling med LEMTRADA.

Hvis du bor i et område der **tuberkulose** er vanlig, kan du ha større risiko for å få infeksjon med tuberkulose. Legen vil ordne screening for tuberkulose.

Hvis du er bærer av en **hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon** (disse påvirker leveren), er ekstra varsomhet nødvendig før du får behandling med LEMTRADA, da det ikke er kjent om behandling kan føre til aktivisering av hepatittinfeksjonen, med påfølgende leverskade.

- **Tidligere kreftdiagnose**

Hvis du har fått en kreftdiagnose tidligere, må du informere legen om dette.

- **Vaksiner**

Det er ikke kjent om LEMTRADA påvirker responsen på en vaksine. Hvis du ikke har gjennomført standardvaksinasjonsprogrammet, vil legen vurdere om du bør få vaksinene før du behandles med LEMTRADA. Særlig vil legen vurdere om du skal få vaksine mot vannkopper, hvis du ikke har fått det før. Du må få alle vaksiner minst 6 uker før en behandlingskur med LEMTRADA startes.

Du må IKKE få enkelte typer av vaksiner (**levende virusvaksiner**) hvis du nylig har fått LEMTRADA.

Barn og ungdom

LEMTRADA er ikke beregnet for bruk hos barn og ungdom under 18 år, da det ikke har blitt studert hos MS-pasienter under 18 år.

Andre legemidler og LEMTRADA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert vaksiner eller naturlegemidler).

I tillegg til LEMTRADA er det andre typer behandling (inkludert behandling mot MS eller mot andre sykdommer) som kan påvirke immunsystemet, og dermed påvirke evnen din til å bekjempe infeksjoner. Hvis du bruker et slikt legemiddel, kan det hende legen ber deg slutte med dette legemidlet før oppstart av behandling med LEMTRADA.

Graviditet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under hver LEMTRADA-behandlingskur, og i 4 måneder etter hver behandlingskur.

Hvis du blir gravid etter behandling med LEMTRADA og får en skjoldbruskkjertelsykdom under svangerskapet, er det nødvendig å være ekstra oppmerksom. Sykdommer i skjoldbruskkjertelen kan være skadelige for barnet (se avsnitt 2 *Advarsler og forsiktighetsregler – autoimmune sykdommer*).

Amming

Det er ikke kjent om LEMTRADA kan bli overført til et barn via morsmelk, men det er en mulighet for at det kan skje. Det anbefales at du ikke ammer i løpet av behandlingskurene med LEMTRADA og i 4 måneder etter siste infusjon i hver behandlingskur. Det kan imidlertid være fordeler ved morsmelk (som kan bidra til å beskytte barnet mot infeksjoner), så snakk med legen hvis du planlegger å amme barnet ditt. Legen vil gi deg råd om hva som er best for deg og barnet ditt.

Fertilitet

Under behandlingskuren og i 4 måneder etterpå kan du ha LEMTRADA i kroppen. Det er ikke kjent om LEMTRADA vil virke inn på fertilitet i denne perioden. Rådfør deg med legen din hvis du planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Mange pasienter opplever bivirkninger under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen med LEMTRADA, og noen av disse, f.eks. svimmelhet, kan gjøre det utrygt å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du blir påvirket, må du slutte med disse aktivitetene til du føler deg bedre.

LEMTRADA inneholder kalium og natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol **kalium** (39 mg) per infusjon, det vil si at det er praktisk talt "kaliumfritt".

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol **natrium** (23 mg) per infusjon, det vil si at det er praktisk talt "natriumfritt".

3. Hvordan LEMTRADA vil bli gitt

Legen din vil forklare deg hvordan LEMTRADA vil bli gitt. Spør legen dersom du har noen spørsmål.

I den første behandlingskuren vil du få én infusjon per dag i 5 dager (kur 1).

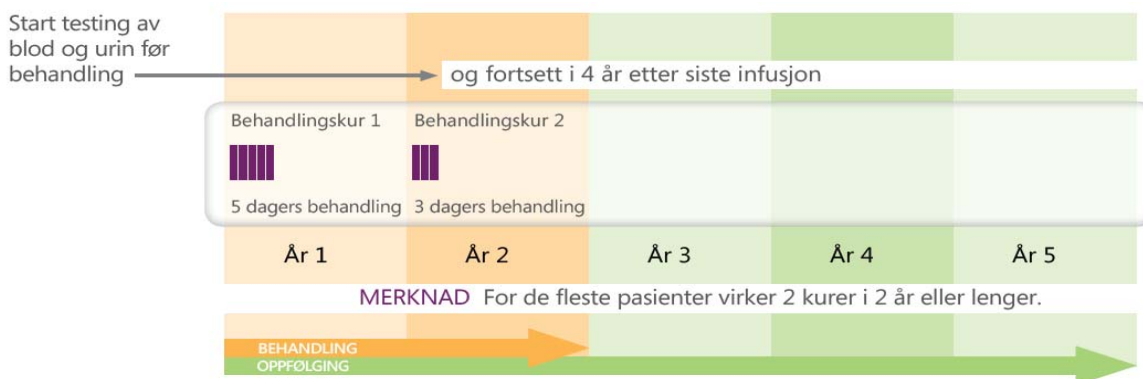
Ett år senere vil du få én infusjon per dag i 3 dager (kur 2).

Det er ingen behandling med LEMTRADA mellom de to kurene.

Den maksimale daglige dosen er én infusjon.

LEMTRADA vil bli gitt til deg som en infusjon i en blodåre. Hver infusjon vil ta ca. 4 timer. Hos de fleste pasienter reduserer 2 behandlingsskurer MS-aktiviteten i 2 år. Overvåkning av bivirkninger og regelmessige kontroller må fortsette i 4 år etter den siste infusjonen.

Figuren nedenfor kan gi deg en bedre forståelse av varigheten av virkningene av behandlingen og varigheten av den nødvendige oppfølgingen.



Oppfølging etter behandling med LEMTRADA

Etter at du har fått LEMTRADA, må du få gjennomført regelmessige kontroller for å sikre at mulige bivirkninger blir diagnostisert og behandlet raskt. Disse kontrollene må fortsette til 4 år etter den siste infusjonen og er beskrevet i avsnitt 4 – *de viktigste bivirkningene*.

Dersom du blir gitt mer av LEMTRADA enn du skulle fått

Pasienter som ved et uhell ble gitt for mye av LEMTRADA i én infusjon, har opplevd alvorlige reaksjoner som hodepine, utslett, lavt blodtrykk eller økt hjerterefrekvens. Doser som er høyere enn anbefalt, kan forårsake infusjonsreaksjoner som er mer alvorlige eller varer lenger (se avsnitt 4), eller en sterkere påvirkning av immunsystemet. Behandlingen består av å stoppe administreringen av LEMTRADA og behandle symptomene.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste bivirkningene** er de **autoimmune sykdommene** som er beskrevet i avsnitt 2 som inkluderer:

- **ITP (blødningssykdom)**, (mindre vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): kan vise seg som små spredte røde, rosa eller lilla flekker på huden, blåmerker som lett oppstår, blødning fra sår som er vanskeligere å stoppe, kraftigere, lengre eller hyppigere menstruasjoner enn normalt, blødning mellom menstruasjoner, blødning fra tannkjøttet eller nesen som er nyoppstått eller som det tar lengre tid enn vanlig å stoppe, eller opphosting av blod.
- **nyresykdommer**, (sjeldne – kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer): kan vise seg som blod i urinen (urinen kan være rød eller tefarget), eller som hevelse i bena eller føttene. De kan også føre til skade på lungene, som kan resultere i opphosting av blod.

Hvis du merker noen av disse tegnene eller symptomene på blødnings- eller nyresykdom, må du ta kontakt med legen straks for å rapportere symptomene. Hvis du ikke får tak i legen din, må du kontakte legevakt.

- **sykdommer i skjoldbruskkjertelen**, (svært vanlige – kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): kan vise seg som kraftig svetting, uforklarlig vekttap eller vektøkning, hovne øyne, nervøsitet, rask hjerterefrekvens, kuldefølelse, forverret tretthet, eller nyoppstått forstoppelse.
- **sykdommer i røde og hvite blodceller**, (sjeldne – kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer) diagnostisert på grunnlag av blodprøvene dine.

Alle disse alvorlige bivirkningene kan starte mange år etter at du har fått LEMTRADA. **Hvis du merker noen av disse tegnene eller symptomene, må du kontakte legen straks og melde fra om dem.** Du vil også få tatt regelmessige blod- og urinprøver for å sikre at dersom du utvikler slike tilstander, **blir de behandlet raskt.**

Oppsummering av prøver som vil bli tatt med tanke på autoimmune tilstander:

Test	Når	Hvor lenge?
Blodprøve (for å diagnostisere alle viktige alvorlige bivirkninger som er listet opp over)	Før behandlingen starter og hver måned etter behandlingen	I 4 år etter den siste LEMTRADA-infusjonen
Urinprøve (tilleggsprøve for å diagnostisere nyresykdommer)	Før behandlingen starter og hver måned etter behandling	I 4 år etter den siste LEMTRADA-infusjonen

Etter denne perioden vil legen ta flere prøver dersom du har symptomer på ITP, sykdom i nyrene eller skjoldbruskkjertelen. Du bør også fortsette å se etter tegn og symptomer på bivirkninger som beskrevet i pasientveiledningen etter de fire årene, og du bør fortsatt ha pasientkortet med deg.

En annen **bivirkning** er **økt risiko for infeksjoner** (se nedenfor for informasjon om hvor ofte pasienter opplever infeksjoner). I de fleste tilfeller er disse milde, men **alvorlige infeksjoner** kan forekomme.

Fortell det til legen umiddelbart hvis du får noen av disse tegnene på infeksjon

- feber og/eller frysninger
- hovne kjertler

For å bidra til å redusere risikoen for enkelte infeksjoner vil legen vurdere å gi deg vaksiner mot vannkopper og/eller andre vaksiner som legen mener er nødvendig for deg (se avsnitt 2: *Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA – Vaksiner*). Legen kan også forskrive et legemiddel mot forkjølelsessår (se avsnitt 2: *Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA – Infeksjoner*).

De **hyppigste bivirkningene** er **infusjonsreaksjoner** (se nedenfor for informasjon om hvor ofte pasienter opplever disse), som kan inntreffe under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen. I de fleste tilfeller er disse svake, men noen alvorlige reaksjoner kan forekomme. Allergiske reaksjoner kan inntreffe noen ganger.

For å prøve å begrense infusjonsreaksjonene vil legen gi deg legemidler (kortikosteroider) før hver av de 3 første infusjonene i en LEMTRADA-kur. Du kan også få annen behandling for å begrense disse reaksjonene før infusjonen, eller når du opplever symptomer. I tillegg vil du bli overvåket under infusjonen og i 2 timer etter at infusjonen er fullført. Ved alvorlige reaksjoner kan infusjonshastigheten reduseres, eller til og med stoppes.

I **pasientveiledningen for LEMTRADA** finner du mer informasjon om disse hendelsene.

Dette er **bivirkningene** som du kan oppleve

Svært vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer):

- **Infusjonsreaksjoner** som kan inntreffe under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen: hodepine, utslett, feber, kvalme, elveblest, kløe, rødhet i ansiktet og på halsen, tretthetsfølelse
- **Infeksjoner:** luftveisinfeksjoner som forkjølelse og bihulebetennelse, blærekatarr
- Redusert antall hvite blodceller (lymfocytter)

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

- **Infusjonsreaksjoner** som kan forekomme under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen: endret hjerterefrekvens, fordøyelsesproblemer, frysninger, ubehag i brystet, smerte, svimmelhet, smaksforstyrrelser, søvnproblemer, pustevansker og andpustenhet, utslett på kroppen, lavt blodtrykk
- **Infeksjoner:** hoste, øreinfeksjon, influensalignende sykdom, bronkitt, lungebetennelse, trøske i munnen eller vagina, helvetesild, vannkopper, forkjølelssår, hovne eller forstørrede kjertler
- smerte på infusjonsstedet, smerter i ryggen, nakken eller armer eller ben, muskelsmerter, muskelpasmer, leddsmerter, smerter i munn eller svelg
- betennelse i munn/tannkjøtt/tunge
- generelt ubehag, svakhet, oppkast, diaré, magesmerter, omgangssyke
- halsbrann
- unormale tilstander som kan oppdages ved undersøkelser: blod eller protein i urinen, redusert hjerterefrekvens, uregelmessig eller unormal hjerterytme, høyt blodtrykk
- MS-attakk
- skjelving, tap av følelse, brennende eller prikkende følelse
- overaktiv eller underaktiv skjoldbruskkjertel eller struma (opphovning av skjoldbruskkjertelen i halsen)
- hevelse i armer og/eller ben
- synsproblemer
- følelse av uro
- unormalt kraftig, forlenget eller uregelmessig menstruasjon
- akne, rødhet i huden, kraftig svetting
- neseblødning, blåmerker
- hårtap

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

- **Infeksjoner:** genital herpes, øyeinfeksjon, tanninfeksjon
- problemer med blodkoagulering, anemi
- fotsopp
- unormalt vaginalutstryk
- depresjon
- økt følsomhet
- vanskeligheter med å svelge
- hikke
- vekttap
- forstoppelse
- blødning fra tannkjøttet
- unormal leverprøve
- blemmer

Vis pasientkortet og dette pakningsvedlegget til alle leger som er involvert i behandlingen din, ikke bare til nevrologen.

Du finner også denne informasjonen i pasientkortet og pasientveiledningen som du har fått av legen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som**

beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LEMTRADA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og hetteglasset etter Utl.dato eller EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Det anbefales at produktet brukes straks etter fortynning på grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold under bruk og før bruk, og oppbevaringstiden bør ikke overstige 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i væsken, og/eller hvis væsken i hetteglasset er misfarget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Dette bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av LEMTRADA

Virkestoff er: alemtuzumab.

Hvert hetteglass inneholder 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml.

Andre innholdsstoffer er:

- dinatriumfosfatdihydrat (E339)
- dinatriumedetatdihydrat
- kaliumklorid (E508)
- kaliumdihydrogenfosfat (E340)
- polysorbat 80 (E433)
- natriumklorid
- vann til injeksjonsvæsker

Hvordan LEMTRADA ser ut og innholdet i pakningen

LEMTRADA er et klart, fargeløst til svakt gult konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) som leveres i et hetteglass med propp.

Det er 1 hetteglass i hver eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

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 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Som hjelp til opplæringen av pasienter angående mulige bivirkninger og instruksjoner om hva de skal gjøre dersom visse bivirkninger inntreffer, er følgende risikominimeringsmateriale tilgjengelig:

- 1 Pasientkort: Pasienten kan vise dette til annet helsepersonell for å varsle dem om at denne pasienten bruker LEMTRADA.
- 2 Pasientveiledning: Ytterligere informasjon om autoimmune reaksjoner, infeksjoner og annen informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Informasjon om risikominimering – autoimmune sykdommer**

- Det er svært viktig at pasienten forstår viktigheten av å få tatt regelmessige prøver (i 4 år etter siste infusjon), selv om pasienten er uten symptomer og MS-sykdommen er godt kontrollert.
- Den periodiske kontrollen må planlegges sammen med pasienten.
- Hvis pasienter ikke etterlever dette, kan det hende de trenger ytterligere oppfølging for å understreke risikoen ved å ikke gjennomføre planlagte kontroller.
- Du bør kontrollere prøveresultatene og være årvåken når det gjelder symptomer på bivirkninger.
- Gå gjennom pasientveiledningen og pakningsvedlegget for LEMTRADA sammen med pasienten. Minn pasienten om å være årvåken når det gjelder symptomer knyttet til autoimmune tilstander og om å søke medisinsk hjelp hvis de er usikre.

Opplæringsmateriale for helsepersonell er også tilgjengelig:

- LEMTRADA veiledning for helsepersonell
- LEMTRADA opplæringsmodul
- LEMTRADA forskrivers sjekklister

Les preparatomtalen (tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret som nevnt over) for mer informasjon.

Informasjon om forberedelse til LEMTRADA-administrering og pasientoppfølging

- Pasienter bør premedisineres med kortikosteroider umiddelbart før infusjon med LEMTRADA de 3 første dagene i hver behandlingskur. Premedisinering med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av LEMTRADA kan også vurderes.
- Et oralt antiherpesmiddel bør administreres til alle pasienter under behandlingen og i 1 måned etterpå. I kliniske studier fikk pasientene 200 mg aciklovir to ganger daglig eller tilsvarende.
- Fullfør baselinetester og screening som beskrevet i preparatomtalens pkt. 4.
- Hetteglassets innhold skal inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis det inneholder partikler, eller hvis konsentratet er misfarget.
HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES FØR BRUK.
- Bruk aseptisk teknikk, trekk opp 1,2 ml LEMTRADA fra hetteglasset, og injiser i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må utvises varsomhet for å sikre steriliteten til den klargjorte oppløsningen, fordi den ikke inneholder konserveringsmidler.
- Gi LEMTRADA infusjonsvæske ved intravenøs administrasjon i løpet av ca. 4 timer.
- Andre legemidler skal ikke tilføres LEMTRADA infusjonsvæske eller infunderes samtidig gjennom samme IV-slange.
- Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter fortynning på grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold under bruk og før bruk, og oppbevaringstiden bør ikke overstige 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.
- Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon bør følges. Søl og avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Etter hver infusjon bør pasienten være under observasjon for infusjonsrelaterte reaksjoner i 2 timer. Symptomatisk behandling kan startes om nødvendig – se preparatomtalen. Fortsett med kontroller av pasienten for autoimmune tilstander hver måned i 4 år etter siste infusjon. Se LEMTRADA-veiledningen for helsepersonell for mer informasjon, eller les preparatomtalen som er tilgjengelig på <http://www.legemiddelverket.no>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for alemtuzumab har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Listeriose/Listeriameningitt

Legemidler som har en modulerende effekt på immunsystemet slik som Lemtrada kan knyttes til økt risiko for opportunistiske infeksjoner. Totalt 5 tilfeller i EU er identifisert. Én MS-pasient som fikk alemtuzumab i den kliniske studien CAMMS223 utviklet listeriameningitt, og 4 tilfeller av enten systemisk listeriose eller *Listeria monocytogenes*-meningitt er rapportert etter markedsføring.

Bradykardi som infusjonsrelatert reaksjon

71 tilfeller (hos 55 pasienter) av bradykardi (hvorav 2 ble vurdert som alvorlige, resten som ikke-alvorlige) ble rapportert i kliniske studier. Totalt 1505 pasienter ble eksponert for alemtuzumab i disse studiene. I tillegg har 39 tilfeller av bradykardi blitt rapportert etter markedsføring av alemtuzumab (hvorav 8 ble vurdert som alvorlige, og resten som ikke-alvorlige) frem til 1. mai 2015. Hver av de 10 alvorlige tilfellene av bradykardi inntraff innenfor rammene av infusjonsrelaterte reaksjoner.

På bakgrunn av data presentert i den evaluerte PSUR, anser derfor PRAC at endringer i produktinformasjonen til produkter som inneholder alemtuzumab er berettiget. Punkt 4.4 i preparatomtalen og relevante avsnitt i pakningsvedlegget er oppdatert.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for alemtuzumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet alemtuzumab er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.