

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche mit einem Nennfüllvolumen von 1,2 ml, entsprechend 0,1 mg/1,0 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klares, farbloses bis leicht gelbes Konzentrat mit einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LEMTRADA ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA sollte ausschließlich durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen in einem Krankenhaus mit

der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen. Es sollten zudem Spezialisten und Ausrüstung zur Verfügung stehen, die geeignet sind, Nebenwirkungen, insbesondere Myokardischämie und Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

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

Dosierung

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

Initiale Behandlung in 2 Phasen

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

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

- Dritte oder vierte Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), angewendet mindestens 12 Monate nach der vorherigen Behandlungsphase (siehe Abschnitt 4.1, 5.1).

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

Nachbeobachtung von Patienten

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

Vorbehandlung

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Anwendung von LEMTRADA mit Corticosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA mit 1 000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

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

Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Humane Immundefizienz-Virus-Infektion (HIV-Infektion).

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

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie.

Patienten mit Dissektionen zervikozephaler Arterien in der Anamnese.

Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese.

Patienten mit Angina Pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese.

Patienten mit bekannter Koagulopathie, unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen.

Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen (außer MS).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Autoimmunität

Die Behandlung kann zur Bildung von Autoantikörpern und einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen führen, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können. Berichtete Autoimmunerkrankungen umfassen Schilddrüsenerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Nephropathien (z. B. Goodpasture-Syndrom), autoimmune Hepatitis (AIH), erworbene Hämophilie A, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), Sarkoidose und autoimmune Enzephalitis. Nach Markteinführung wurde beobachtet, dass Patienten nach der Behandlung mit LEMTRADA multiple Autoimmunerkrankungen entwickelten. Patienten, die Autoimmunität entwickeln, sollten auf andere autoimmunvermittelte Erkrankungen untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten und Ärzte sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Autoimmunerkrankungen auch nach dem 48-monatigen Nachbeobachtungszeitraum auftreten können.

Erworbene Hämophilie A

Fälle von erworbener Hämophilie A (Faktor-VIII-Autoantikörper) wurden sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung berichtet. Typischerweise treten bei Patienten spontan subkutane Hämatome und ausgedehnte Blutergüsse auf, doch kann es auch zu Hämaturie, Epistaxis, gastrointestinalen Blutungen oder anderen Formen von Blutungen kommen. Bei allen Patienten mit entsprechenden Symptomen muss ein Gerinnungstest, der auch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) umfasst, vorgenommen werden. Im Falle einer verlängerten aPTT sollte der Patient an einen Hämatologen überwiesen werden. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome der erworbenen Hämophilie A informiert und darauf hingewiesen werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, sobald eines dieser Symptome auftritt.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Die Entwicklung einer TTP wurde bei Patienten unter Behandlung mit LEMTRADA nach Markteinführung berichtet, einschließlich eines tödlichen Falls. Eine TTP ist eine schwerwiegende Erkrankung, die dringend eine Evaluierung und sofortige Behandlung erfordert und die mehrere Monate nach der letzten LEMTRADA-Infusion auftreten kann. Die TTP kann durch Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie, neurologische Symptome, Fieber und Nierenfunktionsbeeinträchtigung gekennzeichnet sein.

Autoimmune Enzephalitis

Fälle von autoimmuner Enzephalitis wurden bei Patienten unter Behandlung mit LEMTRADA berichtet. Die autoimmune Enzephalitis ist durch einen subakuten Beginn (und rasches Fortschreiten über Monate) mit eingeschränktem Erinnerungsvermögen, verändertem Gemütszustand oder psychiatrischen Symptomen gekennzeichnet, allgemein in Kombination mit neu auftretenden fokalen neurologischen Befunden und Krampfanfällen. Bei Patienten mit Verdacht auf autoimmune Enzephalitis sollten Neurobildgebung (MRT), EEG, Lumbalpunktion und serologische Untersuchungen auf geeignete Biomarker (z. B. neuronale Autoantikörper) zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt werden.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei 12 (1 %) behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet (dies entspricht einer jährlichen Rate von 4,7 Ereignissen/1 000 Patientenjahre). Weitere 12 schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden über eine mediane Nachbeobachtung von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) beobachtet (kumulative jährliche Rate von 2,8 Ereignissen/1 000 Patientenjahre). Ein Patient entwickelte, vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen, eine ITP, die unerkannt blieb und verstarb an einer Hirnblutung. In 79,5 % der Fälle trat eine ITP innerhalb von 4 Jahren nach der ersten Exposition auf. In manchen Fällen entwickelte sich eine ITP jedoch erst Jahre später. Symptome einer ITP umfassen unter anderem (aber nicht ausschließlich) eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontanen Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, Hämoptyse), stärkeren oder unregelmäßigen Menstruationsblutungen. Hämoptyse kann auch ein Symptom des Goodpasture-Syndroms

sein (siehe unten), weswegen eine entsprechende Differenzialdiagnose erforderlich ist. Erinnern Sie den Patienten daran, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

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

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

Nephropathien

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

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

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

Schilddrüsenerkrankungen

Endokrine Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen, wurden bei 36,8 % der im Rahmen klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten nach der ersten Exposition mit LEMTRADA beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, sowohl in der mit LEMTRADA behandelten Gruppe als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Schwerwiegende endokrine Ereignisse traten bei 4,4 % der Patienten auf, wobei die Basedow-Krankheit (die auch als Graves' Disease bekannt ist) sowie Hyper- bzw. Hypothyreosen, Autoimmunthyreoiditis und Struma bei mehr als einem Patienten auftraten. Die meisten Schilddrüsenereignisse wurden mit konventionellen Therapien behandelt. Einige Patienten benötigten jedoch einen operativen Eingriff. Nach Markteinführung waren bei einigen Patienten, die eine mittels Biopsie bestätigte AIH entwickelten, zuvor autoimmune Schilddrüsenerkrankungen aufgetreten.

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

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

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

Zytopenien

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

Autoimmune Hepatitis und Leberschädigung

Bei mit LEMTRADA behandelten Patienten wurden Fälle von autoimmuner Hepatitis (auch Fälle mit tödlichem Ausgang und Fälle, die eine Lebertransplantation erforderten) und Leberschädigung infolge von Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionstests sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis mindestens 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Patienten sollten über das Risiko und die Symptome einer autoimmunen Hepatitis und Leberschädigung informiert werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Nach Markteinführung wurden Fälle von HLH (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) bei mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, verursacht durch eine pathologische Immunaktivierung, die durch klinische Anzeichen und Symptome einer hochgradigen systemischen Entzündung gekennzeichnet ist. Merkmale der HLH sind Fieber, Hepatomegalie und Zytopenien. Die Erkrankung ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Es wurde berichtet, dass die Symptome innerhalb weniger Monate und bis zu vier Jahre nach der letzten Behandlung mit LEMTRADA auftraten. Patienten sollten über die Symptome der HLH sowie den Zeitraum bis zum Auftreten informiert werden. Patienten, die erste Symptome einer pathologischen Immunaktivierung entwickeln, sollten unverzüglich untersucht und die Diagnose einer HLH sollte in Erwägung gezogen werden.

Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)

In klinischen Studien waren infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) als jedes unerwünschte Ereignis definiert, das während oder innerhalb von 24 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Die meisten dieser Ereignisse könnten auf eine Zytokin-Freisetzung während der Infusion zurückzuführen sein. Die meisten der im Rahmen klinischer MS-Studien mit LEMTRADA behandelten Patienten entwickelten leichte bis mittelschwere IARs während und/oder bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von LEMTRADA 12 mg. Die Häufigkeit der IARs war in Behandlungsphase 1 höher als in den darauffolgenden Behandlungsphasen. Während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung, einschließlich der Patienten, die zusätzliche Behandlungsphasen erhielten, zählten Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörungen,

Beklemmungsgefühl in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Bradykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz zu den häufigsten IARs. Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf und umfassten Fälle von Kopfschmerzen, Fieber, Urtikaria, Tachykardie, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlich. Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

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

Die meisten Patienten in kontrollierten klinischen Studien erhielten Antihistaminika und/oder Antipyretika vor mindestens einer LEMTRADA-Infusion. IARs können bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten. Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für mindestens 2 Stunden nach Beendigung der LEMTRADA-Infusion empfohlen. Gegebenenfalls sollte eine längere Beobachtungszeit (Krankenhausaufenthalt) in Betracht gezogen werden. Treten schwerwiegende Infusionsreaktionen auf, muss die intravenöse Infusion unverzüglich abgebrochen werden. Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer oder schwerwiegender Reaktionen (siehe unten) müssen verfügbar sein.

Adulter Morbus Still (Adult-onset Still's disease, AOSD)

Im Rahmen der Anwendung nach Markteinführung wurde das Auftreten eines adulten Morbus Still (AOSD) bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, berichtet. Ein AOSD ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die eine dringende Evaluierung und Behandlung erfordert. Patienten mit AOSD können eine Kombination der folgenden Anzeichen und Symptome aufweisen: Fieber, Arthritis, Hautausschlag und Leukozytose ohne Vorliegen einer Infektion, Malignität und anderer rheumatischer Erkrankungen. Ziehen Sie eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit LEMTRADA in Betracht, wenn keine alternative Ursache für die Anzeichen oder Symptome festgestellt werden kann.

Andere schwerwiegende Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftraten

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden selten auftretende, schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende und unvorhersehbare unerwünschte Ereignisse, die verschiedene Organsysteme betrafen, berichtet. In der Mehrzahl der Fälle traten diese innerhalb von 1 – 3 Tagen nach der LEMTRADA-Infusion auf. Die Reaktionen waren dosisunabhängig und traten auch nach der 2. Behandlungsphase auf. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome sowie den Zeitraum bis zum Auftreten der Ereignisse informiert werden. Patienten sollten aufgefordert werden, bei Auftreten der Symptome umgehend einen Arzt zu konsultieren, und sollten über ein möglicherweise verzögertes Auftreten von Symptomen aufgeklärt werden.

Hämorrhagischer Schlaganfall

Mehrere der betroffenen Patienten waren unter 50 Jahre alt und hatten keine Vorgeschichte von Bluthochdruck, Blutungsstörungen oder Begleitmedikation mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenhemmern. Einige Patienten hatten vor der Blutung einen im Vergleich zum Ausgangswert erhöhten Blutdruck.

Myokardischämie und Myokardinfarkt

Mehrere der betroffenen Patienten waren unter 40 Jahre alt und hatten keine Risikofaktoren für ischämische Herzerkrankungen. Es wurde beobachtet, dass bei einigen Patienten der Blutdruck und/oder die Herzfrequenz während der Infusion vorübergehend anormal waren.

Dissektionen zervikozephaler Arterien

Fälle von Dissektionen zervikozephaler Arterien, einschließlich multipler Dissektionen, wurden sowohl in den ersten Tagen nach der LEMTRADA-Infusion als auch innerhalb des ersten Monats nach der Infusion berichtet.

Pulmonale alveoläre Blutung

Berichtete Fälle von zeitlich assoziierten Ereignissen standen nicht im Zusammenhang mit der Anti-GBM-Krankheit (Goodpasture-Syndrom).

Thrombozytopenie

Fälle von Thrombozytopenie traten innerhalb der ersten Tage nach der Infusion auf (anders als bei der ITP). Im Allgemeinen war die Thrombozytopenie nur vorübergehend und von verhältnismäßig leichter Ausprägung, auch wenn Schweregrad und Ausgang in vielen Fällen nicht bekannt waren.

Perikarditis

Seltene Fälle von Perikarditis, Perikarderguss und anderen perikardialen Ereignissen wurden berichtet, die sowohl im Rahmen einer akuten Infusionsreaktion als auch zu einem späteren Zeitpunkt auftraten.

Pneumonitis

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

Anweisungen zur Infusion zur Verringerung des Risikos schwerwiegender Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion stehen

- Untersuchungen vor der Infusion:
 - Vor Infusionsbeginn ein Elektrokardiogramm (EKG) durchführen und Vitalparameter bestimmen, einschließlich Herzfrequenz und Blutdruckmessung.
 - Laboruntersuchungen durchführen (großes Blutbild mit Differenzialblutbild, Serumtransaminasen, Serumkreatinin, Schilddrüsenfunktionstest und Urinanalyse mit Mikroskopie).
- Während der Infusion:
 - Durchführung von kontinuierlicher/regelmäßiger (mindestens einmal pro Stunde) Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des allgemeinen klinischen Status der Patienten.
 - Abbruch der Infusion:
 - Im Falle eines schweren unerwünschten Ereignisses
 - Wenn der Patient klinische Symptome zeigt, die auf die Entwicklung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses im Zusammenhang mit der Infusion hindeuten (Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung).
- Nach der Infusion:
 - Die Kontrolle auf Infusionsreaktionen wird für mindestens 2 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion empfohlen. Patienten mit klinischen Symptomen, die auf die Entwicklung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses hindeuten, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion steht (Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung), sollten bis zum vollständigen Abklingen der Symptome engmaschig überwacht werden. Die Beobachtungszeit (Krankenhausaufenthalt) sollte angemessen verlängert werden. Patienten sollten über das möglicherweise verzögerte Einsetzen von infusionsbedingten Reaktionen informiert und dazu aufgefordert werden, Symptome zu melden und umgehend einen Arzt zu konsultieren.
 - Die Thrombozytenzahl sollte unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase bestimmt werden. Eine klinisch signifikante Thrombozytopenie muss bis zu ihrem Abklingen überwacht werden. Zur Behandlung sollte eine Überweisung an einen Hämatologen in Betracht gezogen werden.

Infektionen

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

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

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

Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV), einschließlich Fällen von CMV-Reaktivierung, wurden bei LEMTRADA-behandelten Patienten gemeldet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Vor Beginn der Therapie könnte die Beurteilung des Immunserostatus gemäß den lokalen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Bei mit LEMTRADA behandelten Patienten wurden Fälle einer Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektion, einschließlich Reaktivierung sowie schwerer und manchmal tödlicher EBV-Hepatitis-Fälle, berichtet.

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

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

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

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

Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit LEMTRADA beginnen und mindestens 1 Monat

über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

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

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Seltene Fälle von PML (auch Fälle mit tödlichem Ausgang) wurden bei MS-Patienten nach der Behandlung mit Alemtuzumab berichtet. Mit Alemtuzumab behandelte Patienten müssen auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten können, überwacht werden. Zu den besonders wichtigen Risikofaktoren gehört eine vorherige immunsuppressive Behandlung, insbesondere andere MS-Therapien mit bekanntem Risiko, eine PML zu verursachen.

In der MRT können bereits Befunde vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome sichtbar sein. Vor Beginn und vor erneuter Durchführung einer Alemtuzumab-Behandlung sollten eine MRT durchgeführt und die MRT-Aufnahmen hinsichtlich Anzeichen einer PML ausgewertet werden. Gegebenenfalls sollten weitere Untersuchungen, einschließlich einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA und wiederholt neurologische Untersuchungen, durchgeführt werden. Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und die der Patient möglicherweise nicht wahrnimmt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome). Patienten sollten auch aufgefordert werden, ihre Angehörigen oder Betreuer über ihre Behandlung zu informieren, da diese möglicherweise Symptome bemerken, die dem Patienten nicht bewusst sind. Eine PML sollte als Differenzialdiagnose bei allen MS-Patienten in Betracht gezogen werden, die Alemtuzumab erhalten und neurologische Symptome und/oder neue Hirnläsionen in der MRT zeigen.

Wenn eine PML diagnostiziert wurde, darf die Behandlung mit Alemtuzumab nicht begonnen oder wiederaufgenommen werden.

Akute akalkulöse Cholezystitis

Unter LEMTRADA kann das Risiko für eine akute akalkulöse Cholezystitis ansteigen. In kontrollierten, klinischen Studien trat bei 0,2 % der mit LEMTRADA behandelten MS-Patienten eine akute akalkulöse Cholezystitis auf, während es bei mit IFNB-1a behandelten Patienten 0 % waren. Nach der Markteinführung wurden weitere Fälle von akuter akalkulöser Cholezystitis bei mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet. Die Symptome traten dabei innerhalb von 24 Stunden bis zu 2 Monaten nach Anwendung der LEMTRADA-Infusion auf. Während die meisten Patienten konservativ mit Antibiotika behandelt wurden und sich ohne chirurgische Eingriffe erholten, mussten sich einige einer Cholezystektomie unterziehen. Symptome einer akuten akalkulösen Cholezystitis sind unter anderem Abdominalschmerzen, abdominaler Druckschmerz, Fieber, Übelkeit und Erbrechen. Die akute akalkulöse Cholezystitis kann mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einhergehen, wenn die Diagnose nicht frühzeitig erfolgt und die Erkrankung behandelt wird. Bei Verdacht auf eine akute akalkulöse Cholezystitis sind unverzüglich entsprechende Untersuchungen durchzuführen und eine sofortige Behandlung einzuleiten.

Bösartige Neubildungen

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

Verhütung

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

Impfstoffe

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

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

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

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

Empfohlene Laboruntersuchungen zur Patientenüberwachung

Klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen bis mindestens 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase mit LEMTRADA durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen von Autoimmunerkrankungen zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differenzialblutbild, Serumtransaminase- und Serumkreatininspiegel (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen).
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen).
- Ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropinspiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate).

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

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

Autoimmunerkrankung

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

Infusionsassoziierte Reaktionen

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwerwiegende und manchmal tödliche virale, bakterielle, Protozoen- und Pilzinfektionen, einschließlich solcher infolge einer Reaktivierung latenter Infektionen, wurden bei Patienten berichtet, die nicht an MS litten und mit höheren und häufigeren Dosen von Alemtuzumab (als bei MS angewendet) behandelt wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Herzerkrankungen

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

Epstein-Barr-Virus-assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom

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

LEMTRADA enthält Natrium, Kalium und Polysorbat

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche mit einem Nennfüllvolumen von 1,2 ml, entsprechend 0,1 mg/1,0 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Serumspiegel innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase waren niedrig oder nicht nachweisbar. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und bis zu 4 Monate nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils in klinischen Studien

Insgesamt 1 486 Patienten, die mit LEMTRADA (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in einer gepoolten Analyse klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre). Dies entsprach einer Sicherheitsnachbeobachtungszeit von 8 635 Patientenjahren.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aller mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung in klinischen Studien. Nebenwirkungen sind gemäß den Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT; deutsch: bevorzugte Bezeichnung) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung) aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Studie 1, 2, 3 und 4, die bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten und nach Markteinführung beobachtet wurden

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegs- infektion, Herpesvirus- -Infektion ¹	Herpes-zoster- Infektionen ² , Infektion der unteren Atemwege, Gastroenteritis, orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Grippe, Ohreninfektion, Pneumonie, Vaginalinfektion, Zahninfektion	Onychomykos e, Zahnfleisch- entzündung, Pilzerkrankung der Haut, Tonsillitis, akute Sinusitis, Zellulitis, Tuberkulose, Zytomegalievir us-Infektion		Listeriose/ Listerienmeningit is, Epstein-Barr- Virus- (EBV-)Infektion (einschließlich Reaktivierung)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Papillom der Haut			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphope- nie, Leukopenie , einschließ- lich Neutro- penie	Lymphadenopa- thie, idiopathische thrombozytopeni- sche Purpura, Thrombozytopenie, Anämie, erniedrigte Hämatokritwerte, Leukozytose	Panzytopenie, hämolytische Anämie, erworbene Hämophilie A	Hämo- phagozytische Lympho- histiozytose (HLH), thrombotisch- thrombozytopeni- sche Purpura (TTP)	
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin- Freisetzungssyndrom*, Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie*	Sarkoidose		
Endokrine Erkrankungen	Basedow- Krankheit, Hyperthyreose, Hypothyreose	Autoimmun- thyreoiditis einschließlich Thyreoiditis subakut, Struma, positiver Schilddrüsenanti- körper-test			
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit*, Ängstlichkeit, Depression			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopf- schmerz*	MS-Schub, Schwindelgefühl*, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstö- rung*, Migräne*	Gefühlsstörung , Hyperästhesie, Spannungs- kopfschmerz, autoimmune Enzephalitis		Hämorrhagischer Schlaganfall**, Dissektion zervikozephal- er Arterien**
Augenerkrankun- gen		Konjunktivitis, endokrine Orbitopathie, verschwommenes Sehen	Diplopie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Ohrenschmerz en		
Herzerkrankun- gen	Tachykar- die*	Bradykardie*, Palpitationen*	Vorhofflim- mern*		Myokardischämie**, Myokardinfarkt*
Gefäßerkrankun- gen	Hitzegefühl *	Hypotonie*, Hypertonie*			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe*, Husten, Epistaxis, Schluckauf, Schmerzen im Oropharynx, Asthma	Engegefühl im Hals*, Rachenreizung, Pneumonitis		Pulmonale alveoläre Blutung**
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit*	Abdominalschme- rz, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie*, Stomatitis	Obstipation, gastroösophage- ale Refluxerkrank- ung, Zahnfleischblu- ten, Mundtrockenh- eit, Dysphagie, Erkrankung des Gastrointestina- l-trakts, Hämatochezie		
Leber- und Gallenerkran- kungen		Erhöhte Aspartat- Aminotransferase -Werte, erhöhte Alanin- Aminotransferase -Werte	Cholezystitis, einschließlich akalkulöser Cholezystitis und akuter akalkulöser Cholezystitis		Autoimmune Hepatitis, Hepatitis (assoziiert mit einer EBV- Infektion)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Urtikaria*, Ausschlag* , Pruritus*, generalisier- ter Ausschlag*	Erythem*, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne, Hautläsionen, Dermatitis	Blasenbildung, nächtliche Schweiß- ausbrüche, Gesichts- schwellung, Ekzem, Vitiligo, Alopecia areata		
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen		Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen , Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, Nackenschmerzen , Schmerzen des Muskel-und Skelettsystems	Muskuloskelett- ale Steifheit, Beschwerden der Gliedermaßen		Adulter Morbus Still (AOSD)

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Hämaturie	Nephrolithiasis , Ketonurie, Nephropathien, einschließlich Anti-GBM- Krankheit		
Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brustdrüse		Menorrhagie, Menstruation unregelmäßig	Zervixdysplasi e, Amenorrhö		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Fieber*, Ermüdung/ Fatigue*, Schüttel- frost*	Brustkorb- beschwerden*, Schmerz*, periphere Ödeme, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen an der Infusionsstelle			
Untersuchungen		Erhöhtes Kreatinin im Blut	Erniedrigtes Gewicht, erhöhtes Gewicht, erniedrigte Anzahl roter Blutzellen, Nachweis von Bakterien, erhöhte Blutglukose, Erhöhung des mittleren Zellvolumens		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Prellung, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion			

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei den mit einem Stern (*) versehenen Begriffen in Tabelle 1 handelt es sich um Nebenwirkungen, die als infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) berichtet wurden.

Die in Tabelle 1 mit zwei Sternen (**) gekennzeichneten Begriffe beinhalten Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden und in den meisten Fällen innerhalb von 1 – 3 Tagen nach der LEMTRADA-Infusion auftraten. Nach jeder Infusion während der Behandlungsphase können Reaktionen dieser Art auftreten.

Neutropenie

Fälle schwerer (einschließlich tödlicher) Neutropenie wurden innerhalb von 2 Monaten nach LEMTRADA-Infusion berichtet.

Sicherheitsprofil bei Langzeitnachbeobachtung

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Monoklonale Antikörper,
ATC-Code: L04AG06.

Wirkmechanismus

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

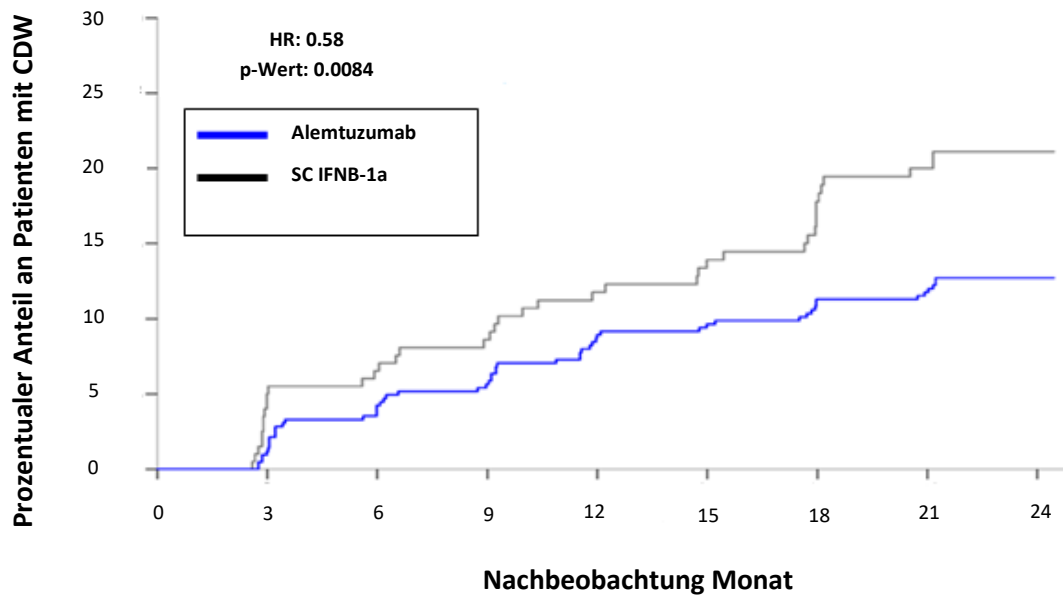
* Definiert als Patienten, die mindestens 1 Schub während der Behandlung mit beta-Interferon und Glatirameracetat erlitten, nachdem sie mindestens 6 Monate eine Behandlung mit dem Arzneimittel erhalten hatten.

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

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

Tabelle 3: Wichtige klinische und MRT-Endpunkte aus den Studien 1 und 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studientitel	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinische Endpunkte	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	IFNB-1a s. c. (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	IFNB-1a s. c. (N = 202)
Schubrate ¹ Jährliche Schubrate (ARR) (95-%-Konfidenzintervall [KI])	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichtteratio (95-%-KI) Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Behinderung ¹ (Bestätigte Verschlechterung der Behinderung ([CDW] ²) Patienten mit CDW über 6 Monate (95-%-KI)	8,0 % (5,7; 11,2)	11,1 % (7,3; 16,7)	12,7 % (9,9; 16,3)	21,1 % (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio [HR]; 95-%-KI)	0,70 (0,40; 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p = 0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95-%-KI)	77,6 % (72,9; 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren ³ (95-%-KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
MRT-Endpunkte (0 – 2 Jahre)				
Mediane prozentuale Veränderung des T2-Läsionsvolumens	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen über 2 Jahre	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Patienten mit Gadolinium- anreichernden Läsionen über 2 Jahre	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Patienten mit neuen T1- hypointensen Läsionen über 2 Jahre	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Mediane prozentuale Veränderungen der Hirnatrophie	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Koprimäre Endpunkte: ARR und CDW. Die Studie wurde als erfolgreich bewertet, wenn wenigstens einer der zwei koprimären Endpunkte erreicht wurde.</p> <p>2 CDW war definiert als Anstieg um mindestens 1 Punkt auf der erweiterten Kurtzke-Skala (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von $\geq 1,0$ (Anstieg um 1,5 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Wert von 0), über 6 Monate anhaltend.</p> <p>3 Geschätzt unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen.</p>				

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



Schwere des Schubs

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

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

Bestätigte Verbesserung von Behinderungen (Confirmed Disability Improvement, CDI)

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

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

Nach 3 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer 6-monatigen CDW um 76 % (Hazard Ratio: 0,24 [95%-KI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) und reduzierte die ARR um 67 % (Inzidenzdichteteratio: 0,33 [95%-KI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan angewendetem IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/Tag

führte im Laufe der 2-jährigen Nachbeobachtung im Vergleich zu subkutan angewendetem IFNB-1a zu signifikant niedrigeren EDSS-Werten (verbessert im Vergleich zur Baseline) ($p < 0,0001$).

In der Subgruppe der RRMS-Patienten, die zu Beginn 2 oder mehr Schübe im Vorjahr und mindestens eine Gadolinium-anreichernde T1-Läsion hatten, betrug die jährliche Schubrate 0,26 (95%-KI: 0,20; 0,34) in der mit LEMTRADA behandelten Gruppe ($n = 205$) und 0,51 (95%-KI: 0,40; 0,64) in der IFNB-1a-Gruppe ($n = 102$) ($p < 0,0001$). Diese Analyse umfasst aufgrund unterschiedlicher MRT-Erfassungsalgorithmen in den Phase-2- und Phase-3-Studien nur Daten aus Phase-3-Studien (CAMMS324 und CAMMS323). Diese Ergebnisse wurden aus einer Post-hoc-Analyse gewonnen und sind mit Vorsicht zu interpretieren.

Langzeitwirksamkeitsdaten

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

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

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

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

Bei Patienten, die eine oder zwei zusätzliche Behandlungsphasen mit LEMTRADA erhielten, wurden im Vergleich zu den Ergebnissen des vorangegangenen Jahres Verbesserungen der Schubrate, MRT-Aktivität und der mittleren Behinderungs-Werte nach einer ersten oder zweiten Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA (Phasen 3 und 4) beobachtet. Bei Patienten, die eine 3. oder 4. Behandlungsphase erhielten, sank die ARR von 0,79 im Jahr vor Phase 3 auf 0,18 ein Jahr danach. Der mittlere EDSS-Wert verbesserte sich von 2,89 im Jahr vor Phase 3 auf 2,69 ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen sank von 50,8 % im Jahr vor Phase 3 auf 35,9 % ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen Gadolinium-anreichernden Läsionen sank von 32,2 % im Jahr vor der Phase auf 11,9 % ein Jahr danach. Ähnliche Verbesserungen der ARR, des mittleren EDSS und der T2- und Gadolinium-anreichernden Läsionen wurden gegenüber dem Vorjahr nach Phase 4 beobachtet. Diese Verbesserungen

wurden in der Folge aufrechterhalten; es können jedoch keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich der längerfristigen Wirksamkeit (zum Beispiel 3 und 4 Jahre nach zusätzlichen Behandlungsphasen) gemacht werden, da viele Patienten vor Erreichen dieser Zeitpunkte die Studie abgeschlossen hatten.

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

Immunogenität

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Alemtuzumab wurde bei insgesamt 216 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) untersucht, die intravenöse Infusionen von entweder 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen und 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase an 3 aufeinander folgenden Tagen erhielten. Die Serumspiegel stiegen mit jeder weiteren Dosis innerhalb einer Behandlungsphase an, wobei die höchsten Spiegel nach der letzten Infusion einer Behandlungsphase beobachtet wurden. Die Anwendung von 12 mg/Tag führte zu einer mittleren maximalen Konzentration (C_{\max}) von 3 014 ng/ml an Tag 5 der ersten Behandlungsphase und von 2 276 ng/ml an Tag 3 der zweiten Behandlungsphase. Die Alpha-Halbwertszeit betrug etwa 4 – 5 Tage und war unter den Phasen vergleichbar, wobei innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrige oder nicht nachweisbare Serumspiegel erreicht wurden.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese und Mutagenese

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

Fertilität und Reproduktion

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Konzentrat

4 Jahre.

Verdünnte Lösung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: Karton mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Durchstechflaschen vor Anwendung nicht schütteln.

Zur intravenösen Anwendung nehmen Sie unter Anwendung aseptischer Methoden 1,2 ml LEMTRADA aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf. Geben Sie es in 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung

(9 mg/ml) oder 5%ige Glukose-Infusionslösung. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Lösungsmitteln verdünnt werden. Der Beutel sollte vorsichtig geschwenkt werden, um die Lösung zu mischen.

Es ist Vorsicht geboten, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen. Es wird empfohlen, das verdünnte Arzneimittel unmittelbar anzuwenden. Die Durchstechflaschen sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/869/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Schulungsprogramm

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

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

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- dem Leitfaden für Ärzte
- einer Checkliste für den verschreibenden Arzt
- dem Leitfaden für Patienten
- der Patientenkarte

Der Leitfaden für Ärzte muss folgende wichtige Hinweise enthalten:

1. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA sollte ausschließlich durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen.
2. Eine Beschreibung der mit der Anwendung von LEMTRADA verbundenen Risiken, nämlich:
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - schwerwiegende Infektionen
 - andere sekundäre Autoimmun- oder Immunsystemerkrankungen, einschließlich HLH, AIH , erworbene Hämophilie A, adulter Morbus Still (*Adult-onset Still's disease*, AOSD) und autoimmune Enzephalitis (AIE)
 - schwerwiegende, im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftretende Reaktionen, einschließlich Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephalaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung, Thrombozytopenie
 - thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
 - progressive multifokale Leukoenzephalopathie
3. Empfehlungen zur Risikominimierung durch geeignete Beratung, Kontrolle und Management der Patienten
4. Einen Abschnitt "Häufig gestellte Fragen"

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

1. Auflistung von Tests, die bei der ersten Untersuchung des Patienten durchgeführt werden müssen
2. Hinweis auf die Notwendigkeit abgeschlossener Impfungen (erste Impfstoffverabreichung und Auffrischungsimpfung) 6 Wochen vor Behandlungsbeginn
3. Überprüfung der Möglichkeit einer Prämedikation, des allgemeinen Gesundheitszustands sowie die Durchführung eines Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn
4. Hinweise zur Infusion (vor, während und nach) zur Verringerung des Risikos für schwerwiegende Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion stehen
5. Kontrolluntersuchungen während der Behandlung und über mindestens 48 Monate nach der letzten Behandlung
6. einen speziellen Verweis darauf, dass der Patient über die Risiken schwerer Autoimmunerkrankungen, Infektionen und bösartigen Neubildungen sowie die Maßnahmen zur Risikominimierung informiert wurde und sie verstanden hat.

Der Leitfaden für Patienten soll folgende wichtige Hinweise enthalten:

1. eine Beschreibung der mit der Anwendung von LEMTRADA verbundenen Risiken, nämlich:
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - schwere Infektionen
 - andere sekundäre Autoimmun- oder Immunsystemerkrankungen, einschließlich HLH, AIH, erworbene Hämophilie A, adulter Morbus Still (*Adult-onset Still's disease*, AOSD) und autoimmune Enzephalitis (AIE)
 - schwerwiegende im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftretende Reaktionen, einschließlich Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung, Thrombozytopenie
 - thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
 - progressive multifokale Leukoenzephalopathie
2. eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome von Autoimmunerkrankungen
3. eine Beschreibung der besten Vorgehensweise, wenn Anzeichen und entsprechende Symptome für Autoimmunkrankheiten auftreten (z. B., wie Patienten ihren Arzt erreichen können)
4. Empfehlungen für die Planung der Kontrolluntersuchungen

Die Patientenkarte soll folgende wichtige Informationen enthalten:

1. Einen Hinweis an alle Ärzte, die den Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt und auch in Notfällen behandeln, dass dieser mit LEMTRADA behandelt wurde
2. dass LEMTRADA das Risiko erhöhen kann, folgende Krankheiten zu bekommen:
 - Immun-vermittelte Reaktionen wie Schilddrüsenerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Erkrankung), autoimmune Hepatitis (AIH), erworbene Hämophilie A und HLH, TTP, PML
 - schwere Infektionen

- schwerwiegende, im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftretende Reaktionen, einschließlich Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung, Thrombozytopenie
3. die Kontaktdaten des Arztes, der LEMTRADA verschrieben hat

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Alemtuzumab

2. WIRKSTOFF

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren oder schütteln.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/869/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT/DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

LEMTRADA 12 mg steriles Konzentrat
Alemtuzumab
i. v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Alemtuzumab

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist LEMTRADA und wofür wird es angewendet?

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

LEMTRADA wird angewendet, wenn Ihre MS sehr aktiv ist, obwohl Sie bereits mit mindestens einem anderen Arzneimittel gegen MS behandelt wurden oder wenn Ihre MS rasch fortschreitet.

Was ist Multiple Sklerose?

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

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

Wie wirkt LEMTRADA?

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

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

LEMTRADA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alemtuzumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie mit dem humanen Immundefizienz-Virus infiziert sind (HIV-Infektion),
- wenn Sie eine schwere Infektion haben,
- wenn eine der folgenden Erkrankungen auf Sie zutrifft:
 - eine andere Autoimmunerkrankung neben Multipler Sklerose
 - unkontrollierter hoher Blutdruck
 - bereits früher aufgetretene Risse in den Blutgefäßen, die das Gehirn versorgen
 - bereits früher aufgetretener Schlaganfall
 - bereits früher aufgetretener Herzinfarkt oder Schmerzen in der Brust
 - bereits früher aufgetretene Blutungsstörungen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

• **Autoimmunerkrankungen**

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

Die Autoimmunerkrankungen können noch mehrere Jahre nach der Behandlung mit LEMTRADA auftreten. Daher sind bis 4 Jahre nach Ihrer letzten Infusion regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen erforderlich. Die Untersuchungen sind auch notwendig, wenn Sie sich gut fühlen und Ihre MS-Symptome unter Kontrolle sind. Es gibt bestimmte Anzeichen und Symptome, auf die Sie bei sich achten sollten. Darüber hinaus können diese Erkrankungen auch noch mehr als 4 Jahre später auftreten. Daher müssen Sie weiterhin auf Anzeichen und Symptome achten, selbst wenn keine monatlichen Blut- und Urinuntersuchungen mehr durchgeführt werden. Näheres zu den Anzeichen und Symptomen, den Untersuchungen und den zu ergreifenden Maßnahmen finden Sie in den Abschnitten 2 und 4 – *Autoimmunerkrankungen*.

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

○ **Erworbene Hämophilie A**

Gelegentlich entwickelten Patienten eine als erworbene Hämophilie A bezeichnete Blutungsstörung, die durch Antikörper, die den Faktor VIII (ein für die normale Blutgerinnung benötigtes Eiweiß) hemmen, verursacht wird. Diese Erkrankung muss so schnell wie möglich erkannt und behandelt werden. Symptome der erworbenen Hämophilie A werden in Abschnitt 4 beschrieben.

○ **Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)**

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

○ **Nierenerkrankung (wie etwa Anti-GBM-Krankheit)**

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

○ **Schilddrüsenerkrankungen**

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

LEMTRADA kann verschiedene Formen von Schilddrüsenerkrankungen verursachen, einschließlich:

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

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

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

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

○ **Leberentzündung**

Bei einigen Patienten kam es nach der Anwendung von LEMTRADA zu einer Leberentzündung. Eine Leberentzündung kann im Rahmen der Blutuntersuchungen festgestellt werden, die nach Ihrer Behandlung mit LEMTRADA regelmäßig durchgeführt werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung/Fatigue, Appetitverlust, Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin oder wenn Sie leichter bluten oder Blutergüsse bekommen als üblich.

○ **Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)**

Eine Blutgerinnungsstörung, genannt thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), kann unter der Behandlung mit LEMTRADA auftreten. Es bilden sich Blutgerinnsel in Blutgefäßen, dies kann im gesamten Körper geschehen. Holen Sie sich sofort ärztliche Hilfe, wenn eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt: Blutergüsse auf der Haut oder im Mund, die wie rote, stecknadelkopfgroße Punkte aussehen können, mit oder ohne ungeklärte extreme Müdigkeit, Fieber, Verwirrtheit, Sprachveränderungen, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), geringe Urinmenge, dunkler Urin. Es ist erforderlich, dringend einen Arzt aufzusuchen, da eine TTP tödlich verlaufen kann (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- **Sarkoidose**

Bei mit LEMTRADA behandelten Patienten wurde über eine Erkrankung des Immunsystems (Sarkoidose) berichtet. Die Symptome können unter anderem anhaltender trockener Husten, Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerz, Fieber, Anschwellen der Lymphknoten, Gewichtsverlust, Hautausschläge und verschwommenes Sehen sein.

- **Autoimmune Enzephalitis**

Eine autoimmune Enzephalitis (eine immun-vermittelte Erkrankung des Gehirns) kann nach der Anwendung von LEMTRADA auftreten. Diese Erkrankung kann Symptome wie Verhaltensveränderungen und/oder psychiatrische Veränderungen, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses oder Krampfanfälle umfassen. Die Symptome können einem MS-Schub ähneln. Wenn Sie eines oder mehrere dieser Symptome entwickeln, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- **Andere Autoimmunerkrankungen**

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

- **Infusionsreaktionen**

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

- **Andere schwerwiegende Reaktionen, die kurz nach der LEMTRADA-Infusion auftreten**

Bei einigen Patienten traten schwere oder lebensbedrohliche Reaktionen nach einer LEMTRADA-Infusion auf, einschließlich Lungenblutung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Risse in Blutgefäßen, die das Gehirn versorgen. Nach jeder Infusion während der Behandlungsphase können Reaktionen dieser Art auftreten. In den meisten Fällen traten Reaktionen innerhalb von 1-3 Tagen nach der Infusion auf. Ihr Arzt wird die Vitalparameter, einschließlich Blutdruck, vor und während der Infusion überwachen. Holen Sie sich sofort Hilfe, wenn eines der folgenden Symptome auftritt: Atembeschwerden, blutiger Hustenauswurf, Brustkorbschmerzen, Erschlaffung von Teilen des Gesichts, plötzliche starke Kopfschmerzen, Schwäche auf einer Körperseite, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Nackenschmerzen.

- **Hämophagozytische Lymphohistiozytose**

Die Behandlung mit LEMTRADA kann das Risiko einer übermäßigen Aktivierung der weißen Blutkörperchen und dadurch einer Entzündungsreaktion (hämophagozytische Lymphohistiozytose) erhöhen. Diese kann tödlich sein, wenn sie nicht frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird. Wenn Sie Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphknoten, Blutergüsse oder Hautausschläge entwickeln, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

- **Adulter Morbus Still (Adult-onset Still's disease, AOSD)**

Ein AOSD ist eine seltene Erkrankung mit dem Potenzial, eine Entzündung mehrerer Organe mit verschiedenen Symptomen, wie länger als eine Woche anhaltendes Fieber > 39 °C oder 102,2 °F, Schmerzen, Steifheit mit oder ohne Schwellung mehrerer Gelenke und/oder Hautausschlag, zu verursachen. Wenn bei Ihnen eine Kombination dieser Symptome auftritt, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

- **Infektionen**

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

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

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

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

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

Infektionen mit einem Virus namens **Zytomegalievirus** wurden bei Patienten berichtet, die mit LEMTRADA behandelt wurden. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer Infektion wie Fieber oder geschwollene Lymphknoten bei sich feststellen.

Mit LEMTRADA behandelte Patienten litten an Infektionen, die durch das sogenannte **Epstein-Barr-Virus (EBV)** hervorgerufen wurden. Dabei kam es auch zu schweren und manchmal tödlichen Leberentzündungen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Infektion hinweisen, wie etwa Fieber, geschwollene Lymphknoten oder Müdigkeit.

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

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

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

Es sind Fälle einer seltenen Hirninfektion namens PML (progressive multifokale Leukoenzephalopathie) bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, aufgetreten. Eine PML wurde bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, insbesondere einer vorherigen MS-Therapie mit Arzneimitteln, die mit dem Risiko einer PML in Verbindung stehen, berichtet.

Eine PML kann zu schweren Behinderungen über Wochen oder Monate führen und tödlich verlaufen. Die Symptome können denen eines MS-Schubs ähneln und beinhalten eine fortschreitende Schwäche oder Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen, Sprachschwierigkeiten oder Veränderungen im Denken, Gedächtnis und in der Orientierung, die zu Verwirrung und Persönlichkeitsveränderungen führen. Es ist wichtig, dass Sie Ihre Angehörigen oder Betreuer über Ihre Behandlung informieren, da diese möglicherweise Symptome bemerken, die Ihnen selbst nicht bewusst sind. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine PML hindeuten.

- **Pneumonitis und Perikarditis**

Fälle von Pneumonitis (Entzündung des Lungengewebes) wurden bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung mit

LEMTRADA auf. Auch Fälle von Perikarderguss (Ansammlung von Flüssigkeit um das Herz) und Perikarditis (Herzbeutelentzündung) wurden bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, berichtet. Sie sollten Ihrem Arzt Symptome wie Kurzatmigkeit, Husten, Giemen (hörbares Atemnebengeräusch), Brustkorbschmerz oder Engegefühl im Brustkorb sowie Husten mit blutigem Auswurf melden, da diese durch eine Pneumonitis, einen Perikarderguss oder eine Perikarditis hervorgerufen werden können.

- **Entzündung der Gallenblase**

LEMTRADA kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass sich Ihre Gallenblase entzündet. Dies kann einen schwerwiegenden medizinischen Zustand darstellen, der lebensbedrohlich sein kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie etwa Bauchschmerzen oder -beschwerden, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen auftreten.

- **Früher diagnostizierte Krebserkrankung**

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

- **Impfstoffe**

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von LEMTRADA zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob LEMTRADA über die Muttermilch auf ein Baby übertragen werden kann, aber es besteht die Möglichkeit, dass dies der Fall ist. Es wird empfohlen, dass Sie während und 4 Monate lang nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA nicht stillen. Allerdings kann Muttermilch (die Ihr Baby vor

Infektionen schützen kann) Vorteile haben. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt, wenn Sie planen, Ihr Baby zu stillen. Er wird mit Ihnen darüber sprechen, was für Sie und Ihr Baby das Richtige ist.

Fortpflanzungsfähigkeit

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

LEMTRADA enthält Kalium, Natrium und Polysorbat.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche mit einem Nennfüllvolumen von 1,2 ml, entsprechend 0,1 mg/1,0 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist LEMTRADA anzuwenden?

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

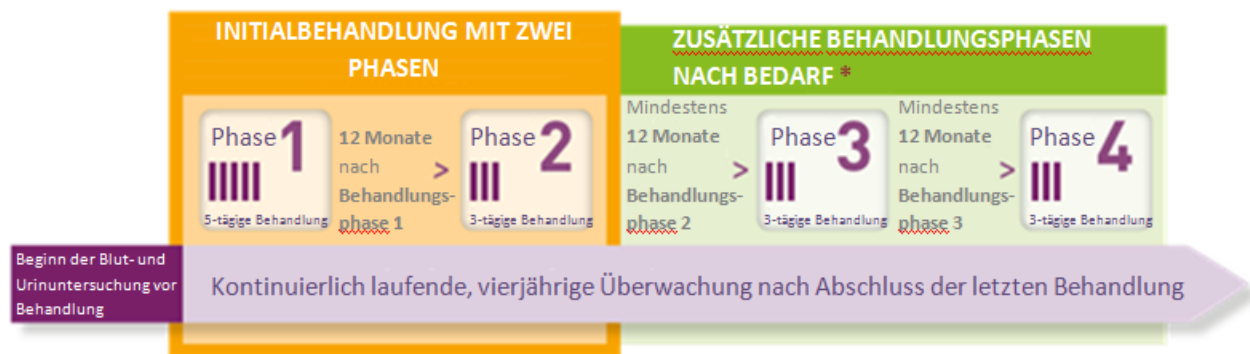
Die Initialbehandlung, die Sie erhalten, besteht aus je einer Infusion pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (Phase 1) und je einer Infusion pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen ein Jahr später (Phase 2). Zwischen den zwei Phasen findet keine Behandlung mit LEMTRADA statt. Zwei Behandlungsphasen können die MS-Aktivität über bis zu 6 Jahre senken.

Manche Patienten können, falls bei ihnen nach den ersten zwei Phasen Symptome oder Anzeichen einer MS-Erkrankung auftreten, eine oder zwei zusätzliche Behandlungsphasen erhalten, die aus je einer Infusion pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen besteht. Diese zusätzlichen Behandlungsphasen können zwölf Monate nach den vorherigen Behandlungen oder später angewendet werden.

Die tägliche Höchstdosis ist eine Infusion.

LEMTRADA wird Ihnen als Infusion in eine Vene infundiert. Jede Infusion dauert etwa 4 Stunden. Eine Überwachung in Hinblick auf Nebenwirkungen sowie regelmäßige Untersuchungen müssen bis 4 Jahre nach der letzten Infusion fortgeführt werden.

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



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

Nachbeobachtung nach der Behandlung mit LEMTRADA

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

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

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

Vergessene LEMTRADA-Dosen

Es ist unwahrscheinlich, dass die Anwendung Ihrer Dosis vergessen wird, da das Arzneimittel durch medizinisches Fachpersonal angewendet wird. Beachten Sie jedoch bitte, dass im Falle einer vergessenen Dosis diese nicht am selben Tag wie eine planmäßige Dosis gegeben werden darf.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die **wichtigsten Nebenwirkungen** sind die unter Abschnitt 2 beschriebenen

Autoimmunerkrankungen. Dazu zählen:

- **Erworbene Hämophilie A (eine Form von Blutungsstörung)** (gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): kann sich als plötzlich auftretender Bluterguss, Nasenbluten, schmerzende oder geschwollene Gelenke, andere Formen der Blutung oder Blutungen nach einer Schnittverletzung, die länger als normal brauchen, bis sie gestillt sind, äußern.
- **ITP (Blutungsstörung)** (häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): kann sich als vereinzelte, kleine, rote, rosafarbene oder violette Punkte auf der Haut, Neigung zu Blutergüssen, schwierigeres Stillen von Blutungen bei Schnitten, stärkere, längere oder häufigere Menstruation als normal, Zwischenblutungen, Zahnfleisch- oder Nasenbluten, die neu aufgetreten sind oder länger als normal brauchen, bis sie gestillt sind, oder das Abhusten von Blut äußern.
- **Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)** (selten – kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen): kann sich als Blutergüsse auf der Haut oder im Mund, die wie rote, stecknadelkopfgroße Punkte aussehen können, mit oder ohne ungeklärte extreme Müdigkeit, Fieber, Verwirrtheit,

Sprachveränderungen, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht), geringe Urinmenge, dunkler Urin äußern.

- **Nierenerkrankungen** (selten – kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen): können sich als Blut im Urin (Ihr Urin kann rot oder teefarben sein) oder Anschwellen von Beinen oder Füßen äußern. Es können auch Lungenschädigungen auftreten, was zum Abhusten von Blut führen kann.

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

- **Schilddrüsenerkrankungen** (sehr häufig – kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): können sich als übermäßiges Schwitzen, ungeklärte Gewichtsabnahme oder -zunahme, Schwellung des Auges, Nervosität, Herzrasen, Kältegefühl, zunehmende Müdigkeit oder neu aufgetretene Verstopfung äußern.
- **Störungen der roten und weißen Blutkörperchen** (gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): diagnostiziert anhand Ihrer Blutuntersuchungen.
- **Sarkoidose** (gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Die Symptome können unter anderem trockener Husten, Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerz, Fieber, Anschwellen der Lymphknoten, Gewichtsverlust, Hautausschläge und verschwommenes Sehen sein.
- **Autoimmune Enzephalitis** (gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): kann Symptome wie Verhaltensveränderungen und/oder psychiatrische Veränderungen, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses oder Krampfanfälle umfassen. Die Symptome können einem MS-Schub ähneln.

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

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

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

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

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

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

- Fieber und/oder Schüttelfrost
- geschwollene Lymphknoten

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

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

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

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

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

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

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- **Infusionsreaktionen**, die zum Zeitpunkt der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten können: Verdauungsstörungen, Brustbeschwerden, Schmerz, Schwindelgefühl, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen, Schwierigkeiten beim Atmen oder Kurzatmigkeit, niedriger Blutdruck, Schmerzen an der Infusionsstelle
- **Infektionen**: Husten, Ohreninfektion, grippeartige Erkrankung, Bronchitis, Lungenentzündung, Pilzinfektionen in Mund oder Scheide, Gürtelrose, oraler Herpes, geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten, Grippe, Herpes-zoster-Infektionen, Zahninfektion
- Erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen wie beispielsweise Neutrophile, Eosinophile (unterschiedliche Arten von weißen Blutzellen), Anämie, prozentuale Abnahme der roten Blutkörperchen, Neigung zu oder übermäßig auftretende Blutergüsse(n) und Blutungen, Lymphknotenschwellung
- Übersteigerte Immunantwort
- Schmerzen im Rücken, Nacken oder in den Armen oder Beinen, Muskelschmerz, Muskelkrämpfe, Gelenkschmerz, Mund- oder Halsschmerzen
- Entzündung von Mund/Zahnfleisch/Zunge
- Allgemeines Unwohlsein/Krankheitsgefühl, Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Unterleibsschmerz, Entzündung der Mundschleimhaut, Schluckauf
- Anormale Leberwerte
- Sodbrennen

- Veränderungen, die bei Untersuchungen festgestellt werden können: Blut oder Eiweiß im Urin, erniedrigte Herzfrequenz, unregelmäßiger oder anormaler Herzschlag, erhöhter Blutdruck, eingeschränkte Nierenfunktion, weiße Blutkörperchen im Urin
- Prellung
- MS-Schub
- Zittern, Taubheitsgefühl, Brennen oder Kribbeln
- Autoimmune Schilddrüsenüber- oder Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenantikörper oder Struma (Anschwellen der Schilddrüse im Hals)
- Anschwellen von Armen und/oder Beinen
- Sehstörungen, Bindehautentzündung, Augenerkrankung im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenerkrankung
- Drehschwindel oder Gleichgewichtsverlust, Migräne
- Angstgefühl, Depression
- Stärkere oder länger andauernde Menstruation als normal oder unregelmäßige Menstruation
- Akne, Hautrötung, übermäßiges Schwitzen, Hautverfärbung, Hautläsion, Hautentzündung
- Nasenbluten, blaue Flecken
- Haarausfall
- Asthma
- Muskel- und Knochenschmerzen, Brustkorbbeschwerden

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- **Infektionen:** virale Gastroenteritis (Magengrippe), Zahnfleischentzündung, Nagelpilz, Mandelentzündung, akute Nasennebenhöhlenentzündung, bakterielle Hautinfektion, Zytomegalievirus-Infektion
- Pneumonitis
- Fußpilz
- Veränderter Vaginalabstrich
- Überempfindlichkeit für Berührungsreize, sensorische Störungen wie Taubheitsgefühl, Kribbeln und Schmerzen, Spannungskopfschmerz
- Doppelsehen
- Schmerzen im Ohr
- Schluckbeschwerden, Rachenreizung, produktiver Husten
- Verringerter Gewicht, Gewichtszunahme, Abnahme der roten Blutkörperchen, erhöhter Blutzuckerwert, Größenzunahme der roten Blutkörperchen
- Verstopfung, Refluxerkrankung, Mundtrockenheit
- Rektale Blutung
- Zahnfleischbluten
- Verminderter Appetit
- Blasen, nächtliche Schweißausbrüche, Gesichtsschwellung, Ekzem,
- Steifheit, Beschwerden in den Armen oder Beinen,
- Nierensteine, Ausscheidung von Ketonkörpern über den Urin, Nierenerkrankung
- Verminderte Abwehrkräfte/geschwächtes Immunsystem
- Tuberkulose
- Entzündung der Gallenblase, mit oder ohne Gallensteine
- Warzen
- Autoimmunerkrankung, die sich durch Blutungen auszeichnet (erworbene Hämophilie A)
- Sarkoidose
- Autoimmune Erkrankung des Gehirns (autoimmune Enzephalitis)
- Hautstellen mit Verlust der Hautfarbe (Vitiligo, Weißfleckenkrankheit)
- Autoimmuner, stellenweise auftretender Haarausfall (Alopecia areata, kreisrunder Haarausfall)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Übermäßige Aktivierung weißer Blutkörperchen in Verbindung mit einer Entzündung (hämophagozytische Lymphohistiozytose)
- Autoimmune Blutgerinnungsstörung (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, TTP)

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

- Listeriose/Listerienmeningitis
- Lungenblutung
- Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Risse in Arteria carotis oder Arteria vertebralis (Blutgefäße, die das Gehirn versorgen)
- Infektion durch ein Virus genannt Epstein-Barr-Virus
- Entzündliche Erkrankung, die mehrere Organe betrifft, genannt adulter Morbus Still (AOSD)

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist LEMTRADA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was LEMTRADA enthält

Der **Wirkstoff** ist Alemtuzumab.

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

Die **sonstigen Bestandteile** sind:

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

- Wasser für Injektionszwecke

Wie LEMTRADA aussieht und Inhalt der Packung

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

In jedem Umkarton befindet sich 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

Hersteller

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel. + 370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: + 420 233086 111

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: + 39 02 39394275

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: + 45 45 16 70 00

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: + 49 (0) 6102 3674 451

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. + 372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 210 900 16 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 280 00 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: + 33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: + 421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

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

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Informationen zur Risikominimierung – Autoimmunerkrankungen

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

Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal sind ebenfalls erhältlich:

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

Lesen Sie die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, verfügbar auf der o. g. Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA]) für weitere Informationen.

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

- Die Patienten sollten in den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der LEMTRADA-Infusion mit Corticosteroiden vorbehandelt werden. Es kann auch eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Anwendung von LEMTRADA in Erwägung gezogen werden.
- Allen Patienten sollte während und 1 Monat lang nach der Behandlung ein orales Arzneimittel gegen Herpes verabreicht werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.
- Führen Sie die Eingangsuntersuchungen und Screenings wie unter Abschnitt 4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben durch.
- Der Inhalt der Durchstechflasche sollte vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind oder sich das Konzentrat verfärbt hat. **DIE DURCHSTECHFLASCHEN VOR DER ANWENDUNG NICHT SCHÜTTELN.**
- Nehmen Sie unter Anwendung aseptischer Methoden 1,2 ml LEMTRADA aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf und geben Sie es in 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder in 5%ige Glukose-Infusionslösung. Der Beutel sollte vorsichtig geschwenkt werden, um die Lösung zu mischen. Es ist Vorsicht geboten, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.
- Wenden Sie die LEMTRADA-Infusionslösung intravenös über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden an.
- Es sollten keine anderen Arzneimittel zur LEMTRADA-Infusionslösung hinzugegeben oder gleichzeitig durch denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

- Es wird aufgrund eines möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination empfohlen, das Arzneimittel unmittelbar nach der Verdünnung zu verwenden. Bei einer nicht sofortigen Anwendung ist der Anwender für die Einhaltung einer entsprechenden Lagerungsdauer und entsprechender Lagerbedingungen unter Schutz vor Lichteinwirkung verantwortlich (nicht länger als 8 Stunden bei 2 °C – 8 °C).
- Die Verfahren zur korrekten Handhabung und Beseitigung sollten beachtet werden. Verschüttetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
- Nach jeder Infusion sollte der Patient 2 Stunden lang in Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden. Bei Bedarf kann eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden – siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Führen Sie weiterhin jeden Monat bis 4 Jahre nach der letzten Infusion Untersuchungen des Patienten in Hinblick auf Autoimmunerkrankungen durch. Für weitere Informationen lesen Sie den LEMTRADA-Leitfaden für Ärzte oder lesen Sie die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), die auf der o. g. Website der EMA verfügbar ist.