

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEMTRADA 12 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 12 mg alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab is een monoclonaal antilichaam dat wordt geproduceerd door middel van recombinante-DNA-technologie in een suspensiekuweek van zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) in een voedingsmilieu.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite ‘kaliumvrij’ is. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite ‘natriumvrij’ is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
Een helder, kleurloos tot lichtgeel concentraat met pH 7,0 - 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LEMTRADA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met actieve RRMS (*‘Relapsing-remitting’* MS, oftewel met verslechtingen en verbeteringen gepaard gaande MS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met LEMTRADA moet worden geïnitieerd en uitgevoerd onder supervisie van een neuroloog die ervaren is in de behandeling van patiënten met multipale sclerose (MS). Specialisten en adequate medische apparatuur voor een tijdige diagnose en beheersing van de meestvoorkomende bijwerkingen, met name auto-immuunziekten en infecties, moeten beschikbaar zijn.

Middelen voor de behandeling van overgevoeligheids- en/of anafylactische reacties moeten beschikbaar zijn.

Patiënten die worden behandeld met LEMTRADA, moeten de *Patiëntenwaarschuwingkaart* en de *Handleiding voor de patiënt* krijgen, en moeten worden geïnformeerd over de risico's van LEMTRADA (zie ook de bijsluiter).

Dosering

De aanbevolen dosering alemtuzumab is 12 mg/dag, toegediend door middel van intraveneuze infusie in 2 initiële behandelingskuren, met indien nodig maximaal 2 extra behandelingskuren.

Initiële behandeling van 2 kuren:

- Eerste behandelingskuur: 12 mg/dag gedurende 5 opeenvolgende dagen (60 mg totale dosis)
- Tweede behandelingskuur: 12 mg/dag gedurende 3 opeenvolgende dagen (36 mg totale dosis), toegediend 12 maanden na de eerste behandelingskuur.

Maximaal 2 extra behandelingskuren kunnen indien nodig overwogen worden (zie rubriek 5.1):

- Derde of vierde kuur: 12 mg/dag gedurende 3 opeenvolgende dagen (36 mg totale dosis), toegediend ten minste 12 maanden na de eerdere behandelingskuur bij patiënten met MS-ziekteactiviteit, zoals vastgesteld door klinische of beeldvormingsmethoden (zie rubriek 5.1).

Een vergeten dosis mag niet worden toegediend op dezelfde dag als een volgende geplande dosis.

Follow-up van patiënten

De aanbevolen therapie bestaat uit een initiële behandeling van 2 kuren met indien nodig maximaal 2 extra behandelingskuren (zie Dosering) met veiligheidsfollow-up van patiënten vanaf de initiatie van de eerste behandelingskuur en tot 48 maanden na de laatste infusie van de tweede behandelingskuur. Als een extra derde of vierde behandelingskuur wordt toegediend, ga dan door met de veiligheidsfollow-up tot 48 maanden na de laatste infusie (zie rubriek 4.4).

Premedicatie

Op de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur moeten patiënten onmiddellijk vóór de toediening van LEMTRADA een premedicatie met corticosteroïden krijgen. In klinische onderzoeken kregen patiënten gedurende de eerste 3 dagen van elke LEMTRADA-behandelingskuur een premedicatie met 1000 mg methylprednisolon.

Premedicatie met antihistaminica en/of antipyretica vóór de toediening van LEMTRADA kan eveneens worden overwogen.

Orale profylaxe tegen herpesinfectie moet worden gegeven aan alle patiënten vanaf de eerste dag van elke behandelingskuur en moet ten minste gedurende 1 maand na behandeling met LEMTRADA worden voortgezet (zie ook onder 'Infecties' in rubriek 4.4). In klinische onderzoeken kregen patiënten tweemaal per dag aciclovir 200 mg of equivalent toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Aan de klinische onderzoeken namen geen patiënten ouder dan 61 jaar deel. Het is niet vastgesteld of zij een andere reactie op de behandeling vertonen dan jongere patiënten.

Nier- of leverfunctiestoornis

Onderzoek naar LEMTRADA bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie is niet uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van LEMTRADA bij kinderen met MS in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van alemtuzumab bij kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte tot jonger dan 10 jaar voor de behandeling van multipale sclerose. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

LEMTRADA moet vóór de infusie worden verdund. De verdunde oplossing moet door middel van intraveneuze infusie over een tijdspanne van ongeveer 4 uur worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Hiv-infectie (humaan immunodeficiëntievirus).

Patiënten met ernstige actieve infectie tot resolutie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

LEMTRADA wordt niet aangeraden bij patiënten met inactieve ziekte of bij patiënten die stabiel blijven op hun huidige therapie.

Patiënten die worden behandeld met LEMTRADA moeten de bijsluiter, *Patiëntenwaarschuwingskaart* en *Handleiding voor de patiënt* krijgen. Patiënten moeten vóór de behandeling worden geïnformeerd over de voordelen en risico's, en moeten akkoord gaan met een follow-up vanaf de start van de behandelingskuur tot 48 maanden na de laatste infusie van de tweede LEMTRADA-behandelingskuur. Als een extra behandelingskuur wordt toegediend, ga dan door met de veiligheidsfollow-up tot 48 maanden na de laatste infusie.

Auto-immuniteit

Behandeling kan leiden tot de vorming van autoantilichamen en het risico op de ontwikkeling van auto-immuunziekten vergroten, waaronder ITP (idiopathische trombocytopenische purpura), schildklieraandoeningen of, zelden, nefropathieën (zoals het goodpasturesyndroom). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten anders dan MS, hoewel beschikbare gegevens erop wijzen dat er geen verergering van bestaande auto-immuunziekten plaatsvindt na behandeling met LEMTRADA.

ITP (idiopathische trombocytopenische purpura)

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS zijn bij 12 (1%) patiënten die werden behandeld ernstige voorvallen van ITP waargenomen (overeenkomend met een jaarlijks aantal van 4,7 voorvallen/1000 patiëntjaren). Daarnaast zijn 12 ernstige gevallen van ITP waargenomen gedurende een mediane 6,1 jaar (maximaal 12 jaar) van follow-up (cumulatief jaarlijks aantal van 2,8 voorvallen/1000 patiëntjaren). Eén patiënt ontwikkelde ITP die niet tijdig werd ontdekt, omdat maandelijkse verplichte bloedcontroles nog niet waren ingesteld. Deze patiënt overleed als gevolg van een intracerebrale bloeding. In 79,5% van de gevallen deed beginnende ITP zich voor binnen de 4 jaar na de eerste blootstelling. In sommige gevallen trad ITP echter jaren later op. Symptomen van ITP kunnen zijn (maar beperken zich niet tot) snelle vorming van blauwe plekken, petechiae, spontane mucocutane bloeding (bijv. bloedneus, haemoptysis), heviger dan normale of onregelmatige menstruele bloeding. Haemoptysis kan ook een indicatie zijn voor het goodpasturesyndroom (zie hierna), en er dient dan ook een adequate differentiële diagnose te worden gesteld. Adviseer de patiënt om alert te zijn op symptomen die hij of zij mogelijk ondervindt en om bij twijfel direct medische hulp in te roepen.

Voor aanvang van de behandeling en vervolgens eenmaal per maand gedurende 48 maanden na de laatste infusie, moet een volledige bloedtelling met differentiële telling worden uitgevoerd. Na deze periode moeten tests worden uitgevoerd op basis van klinische bevindingen die ITP suggereren. Bij verdenking van ITP moet onmiddellijk een volledige bloedtelling worden uitgevoerd.

Als beginnende ITP wordt bevestigd, moet snel met de juiste medische interventie worden gestart, inclusief onmiddellijke verwijzing naar een specialist. Gegevens uit klinische onderzoeken naar MS hebben uitgewezen dat uitvoering van de vereiste bloedcontrole en voorlichting over de klachten en symptomen van ITP leiden tot vroege opsporing en behandeling van ITP, met in de meeste gevallen een positieve uitkomst na eerstelijns medische therapie.

Mogelijke risico's gekoppeld aan herbehandeling met LEMTRADA na het optreden van ITP zijn niet bekend.

Nefropathieën

In klinische onderzoeken naar MS zijn bij 6 (0,4%) patiënten nefropathieën, waaronder het goodpasturesyndroom (antiglomerulaire basalemembraanglomerulonefritis), waargenomen tijdens een mediane 6,1 jaar (maximaal 12 jaar) follow-up, en deze traden meestal op binnen 39 maanden na de laatste toediening van LEMTRADA. In klinische onderzoeken zijn twee gevallen van het goodpasturesyndroom waargenomen. Beide gevallen waren ernstig, werden in een vroeg stadium tijdens klinische en laboratoriumcontroles ontdekt en hadden een positieve uitkomst na behandeling.

Klinische manifestaties van nefropathie zijn onder meer verhoogd serumcreatinine, hematurie en/of proteïnurie. Hoewel dit niet in klinische onderzoeken werd waargenomen, kan een alveolaire bloeding die zich manifesteert als haemoptysis, voorkomen met het goodpasturesyndroom. Haemoptysis kan ook een indicatie zijn voor ITP (zie eerder), en er dient dan ook een adequate differentiële diagnose te worden gesteld. De patiënt moet eraan worden herinnerd altijd alert te zijn op symptomen die hij of zij mogelijk ondervindt en om bij twijfel direct medische hulp in te roepen. Het goodpasturesyndroom kan leiden tot nierfalen waarbij dialyse en/of transplantatie is vereist wanneer dit niet snel wordt behandeld, en wat levensbedreigend kan zijn wanneer dit helemaal niet wordt behandeld.

Voor aanvang van de behandeling en vervolgens maandelijks tot 48 maanden na de laatste infusie moeten de serumcreatininespiegels worden bepaald. Vóór de start van de behandeling en daarna maandelijks tot 48 maanden na de laatste infusie moet een microscopische urineanalyse worden uitgevoerd. Bij waarneming van klinisch significante wijzigingen ten opzichte van de uitgangswaarde van serumcreatinine, onverklaarde hematurie en/of proteïnurie, moet de patiënt verder onderzocht worden op nefropathieën en onmiddellijk worden doorverwezen naar een specialist. Vroege detectie en behandeling van nefropathieën kunnen het risico op een slechte uitkomst verlagen. Na deze tijdsperiode moeten tests worden uitgevoerd op basis van klinische bevindingen die wijzen op nefropathieën.

Mogelijke risico's gekoppeld aan herbehandeling met LEMTRADA na het optreden van nefropathieën zijn niet bekend.

Schildklieraandoeningen

In klinische onderzoeken naar MS zijn vanaf de eerste blootstelling aan LEMTRADA endocriene schildklieraandoeningen, waaronder auto-immune schildklieraandoeningen, waargenomen bij 36,8% van de patiënten die werden behandeld met LEMTRADA 12 mg, gedurende een mediane 6,1 jaar (maximaal 12 jaar) follow-up. De incidentie van schildklierstoornissen was hoger bij patiënten met een medische geschiedenis van schildklieraandoeningen in zowel de behandelingsgroep met LEMTRADA als die met bèta-interferon 1a (IFNβ-1a). Bij patiënten met een bestaande schildklieraandoening moet LEMTRADA worden toegediend als het mogelijke voordeel de mogelijke risico's rechtvaardigt. De waargenomen auto-immune schildklieraandoeningen waren hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie. De meeste gevallen waren licht tot matig in ernst. Er deden zich bij 4,4% van de patiënten ernstige endocriene bijwerkingen voor. De ziekte van Basedow (ook wel ziekte van Graves genoemd), hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie, auto-immune thyreoïditis en struma kwamen bij meer dan 1 patiënt voor. De meeste schildklierstoornissen werden behandeld met conventionele medische therapie, hoewel bij enkele patiënten een chirurgische ingreep nodig was. In klinische onderzoeken werd herbehandeling met LEMTRADA toegestaan voor patiënten die schildklierstoornissen ontwikkelden. Hoewel ervaringen beperkt zijn, trad er over het algemeen geen verergering op van de ernst van schildklieraandoeningen bij patiënten die werden herbehandeld. Aanvullende behandeling met LEMTRADA dient op individuele basis te worden overwogen waarbij rekening dient te worden gehouden met de klinische toestand van de respectieve patiënt.

Vóór aanvang van de behandeling en vervolgens om de 3 maanden tot 48 maanden na de laatste infusie, moeten schildklierfunctietesten worden uitgevoerd, zoals de bepaling van de spiegels van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH). Na deze periode dienen testen te worden uitgevoerd op basis van klinische resultaten die wijzen op schildklierdisfunctie.

Schildklieraandoeningen brengen speciale risico's voor zwangere vrouwen met zich mee (zie rubriek 4.6).

In klinische onderzoeken ontwikkelde 74% van de patiënten die positief testten voor antilichamen tegen thyroïdperoxidase (anti-TPO) bij uitgangswaarde, een schildklieraandoening, vergeleken met 38% van het

aantal patiënten die negatief testten bij uitgangswaarde. De grote meerderheid (ongeveer 80%) van de patiënten bij wie na de behandeling een schildklieraandoening optrad, was anti-TPO antilichaam-negatief bij aanvang. Hieruit volgt dat patiënten ongeacht de anti-TPO antilichaamstatus na de voorbehandeling een schildklier-gerelateerde bijwerking kunnen ontwikkelen en dat alle tests regelmatig dienen te worden uitgevoerd zoals hierboven wordt beschreven.

Cytopenie

Vermoede auto-immune cytopenie, zoals neutropenie, hemolytische anemie en pancytopenie, zijn niet vaak gemeld in klinische onderzoeken naar MS. De volledige bloedtelling (zie boven onder 'TTP') moet worden gebruikt voor controle op cytopenie. Als cytopenie wordt bevestigd, moet snel met de juiste medische interventie worden gestart, inclusief verwijzing naar een specialist.

Infusiegerelateerde reacties

In klinische onderzoeken zijn infusiegerelateerde reacties gedefinieerd als bijwerkingen die zich tijdens of binnen 24 uur na de LEMTRADA-infusie voordoen. De meeste bijwerkingen zouden te wijten kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokinen tijdens de infusie. De meeste patiënten die in klinische onderzoeken naar MS zijn behandeld met LEMTRADA, hadden lichte tot matig ernstige infusiegerelateerde reacties tijdens en/of binnen 24 uur na toediening van LEMTRADA 12 mg. De incidentie van infusiegerelateerde reacties lag hoger tijdens kuur 1 dan in de daaropvolgende kuren. Gedurende alle beschikbare follow-up, inclusief patiënten die extra behandelingskuren volgden, waren de meest voorkomende infusiegerelateerde reacties hoofdpijn, rash, pyrexie, misselijkheid, urticaria, pruritus, slapeloosheid, rillingen, roodheid, vermoeidheid, dyspneu, dysgeusie, pijn op de borst, gegeneraliseerde huiduitslag, tachycardie, bradycardie, dyspepsie, duizeligheid en pijn. Ernstige infusiegerelateerde reacties traden bij 3% van de patiënten op. Hiertoe behoren gevallen van hoofdpijn, pyrexie, urticaria, tachycardie, atriumfibrillatie, nausea, pijn op de borst en hypotensie. Klinische manifestaties van anafylaxie zijn vergelijkbaar met klinische manifestaties van infusiegerelateerde reacties, maar zijn vaak ernstiger of mogelijk levensbedreigend. Er wordt zelden melding gemaakt van reacties die worden toegeschreven aan anafylaxie, in tegenstelling tot infusiegerelateerde reacties.

Het wordt aanbevolen de patiënten premedicatie te geven om de effecten van infusiegerelateerde reacties te verminderen (zie rubriek 4.2).

De meeste patiënten in gecontroleerde klinische onderzoeken kregen antihistaminica en/of antipyretica voorafgaand aan ten minste één LEMTRADA-infusie. Ondanks premedicatie kunnen zich bij patiënten infusiegerelateerde reacties voordoen. Aanbevolen wordt om de patiënten tijdens en gedurende 2 uur na LEMTRADA-infusie te observeren op infusiegerelateerde reacties. Wanneer zich een infusiegerelateerde reactie voordoet, moet indien nodig de juiste symptomatische behandeling worden ingesteld. Als de infusie niet goed wordt verdragen, kan de duur van de infusie worden verlengd. In geval van ernstige infusiegerelateerde reacties dient het onmiddellijk staken van de intraveneuze infusie te worden overwogen. Binnen het klinisch onderzoek traden zeer zelden anafylaxie of ernstige bijwerkingen op die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakten.

Artsen dienen op de hoogte te zijn van de cardiale voorgeschiedenis van de patiënt aangezien mogelijke symptomen van infusiegerelateerde reacties cardiale symptomen kunnen zijn, zoals tachycardie. Middelen voor de behandeling van anafylaxie of ernstige bijwerkingen moeten beschikbaar zijn.

Infecties

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS van maximaal twee jaar, traden infecties op bij 71% van de patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg, in vergelijking met 53% van de patiënten behandeld met subcutane interferon bèta-1a [IFNB-1a] (44mcg driemaal per week). Deze infecties waren overwegend licht tot matig in ernst. Infecties die vaker optraden bij patiënten behandeld met LEMTRADA dan bij patiënten behandeld met IFNB 1a, waren nasofaryngitis, urineweginfectie, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, orale herpes, influenza en bronchitis. In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS traden ernstige infecties op bij 2,7% van de patiënten behandeld met LEMTRADA, in vergelijking met 1% van de patiënten behandeld met IFNB-1a. Ernstige infecties in de LEMTRADA-groep waren appendicitis, gastro-enteritis, pneumonie,

herpes zoster en tandinfectie. De infecties waren over het algemeen van normale duur en verdwenen na conventionele medische behandeling.

Het cumulatief jaarlijkse percentage infecties was 0,99 gedurende een mediane 6,1 jaar (maximaal 12 jaar) follow-up na de eerste blootstelling aan LEMTRADA, vergeleken met 1,27 in gecontroleerde klinische onderzoeken.

In klinische onderzoeken traden bij patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg (0,4%) vaker ernstige infecties met het varicellazostervirus op, inclusief primaire varicella en varicella zoster-recidief, dan bij patiënten behandeld met IFNB-1a (0%). Cervicale infectie met humaan papillomavirus, inclusief cervixdysplasie, is eveneens gemeld bij patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg (2%). Een jaarlijkse screening op het humaan papillomavirus bij vrouwelijke patiënten wordt aanbevolen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken is tuberculose gemeld bij patiënten behandeld met LEMTRADA en IFNB-1a. Bij 0,3% van de patiënten behandeld met LEMTRADA is actieve en latente tuberculose gerapporteerd, overwegend in endemische gebieden. Voordat met therapie wordt gestart, moeten alle patiënten volgens lokale richtlijnen worden onderzocht op aanwezigheid van zowel actieve als inactieve (latente) tuberculose-infecties.

Listeriosis/Listeria meningitis is gemeld bij patiënten behandeld met LEMTRADA, over het algemeen binnen een maand na de LEMTRADA-infusie. Om het risico op infectie te verminderen, zouden patiënten die LEMTRADA krijgen het nuttigen van rauw of ongaar vlees, zachte kazen en niet-gepasteuriseerde melkproducten moeten vermijden, gedurende twee weken voorafgaand aan, tijdens, en ten minstens één maand na de LEMTRADA-infusie.

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS traden bij patiënten behandeld met LEMTRADA vaker oppervlakkige schimmelinfecties op (12%), vooral orale en vaginale candidiasis, dan bij patiënten behandeld met IFNB-1a (3%).

Pneumonitis is gemeld bij patiënten die infusies met LEMTRADA ontvingen. De meeste gevallen traden op binnen de eerste maand na behandeling met LEMTRADA. Patiënten moeten worden geadviseerd symptomen van pneumonitis te melden, waaronder kortademigheid, hoest, piepende ademhaling, pijn of beklemd gevoel op de borst en hemoptoë.

De initiatie van behandeling met LEMTRADA dient te worden uitgesteld bij patiënten met ernstige actieve infectie tot resolutie. Patiënten die LEMTRADA toegediend krijgen, moeten worden geïnstrueerd symptomen van infecties aan een arts te melden.

Profylaxe met een oraal anti-herpesmiddel moet worden ingezet vanaf de eerste dag van de LEMTRADA-behandeling en moet minimaal 1 maand na elke behandelingskuur worden voortgezet. In klinische onderzoeken kregen patiënten tweemaal per dag aciclovir 200 mg of equivalent toegediend.

LEMTRADA is voor de behandeling van MS niet gelijktijdig toegediend met of na antineoplastische of immunosuppressieve therapie. Zoals ook geldt voor andere immunomodulerende therapieën, dient rekening te worden gehouden met mogelijke gecombineerde effecten op het immuunsysteem van de patiënt wanneer toediening van LEMTRADA wordt overwogen. Gelijktijdig gebruik van LEMTRADA met een van deze therapieën kan het risico op immuniteitsonderdrukking verhogen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de associatie van LEMTRADA met reactivatie van het hepatitis-B-virus (HBV) of hepatitis-C-virus (HCV), omdat patiënten met aanwijzingen voor actieve of chronische infecties van de klinische onderzoeken waren uitgesloten. Voorafgaand aan het instellen van behandeling met LEMTRADA dient screening van patiënten met een hoog risico op HBV- en/of HCV-infectie te worden overwogen en moet voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van LEMTRADA aan patiënten die aantoonbare dragers zijn van HBV en/of HCV, omdat deze patiënten het risico op onomkeerbare schade aan de lever lopen vanwege een mogelijke virusreactivatie als gevolg van hun reeds bestaande status.

Maligniteiten

Zoals ook geldt voor andere immunomodulerende therapieën, is voorzichtigheid geboden bij het instellen van een LEMTRADA-therapie bij patiënten met een vooraf bestaande en/of actieve maligniteit. Het is momenteel niet bekend of gebruik van LEMTRADA leidt tot een hoger risico op het ontwikkelen van schildkliermaligniteiten, omdat auto-immuniteit van de schildklier op zichzelf een risicofactor kan zijn voor schildkliermaligniteiten.

Anticonceptie

Passage door de placenta en potentiële farmacologische activiteit van LEMTRADA zijn waargenomen bij muizen tijdens de dracht en na de bevalling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 4 maanden na een LEMTRADA-behandeling (zie rubriek 4.6).

Vaccins

Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste 6 weken voorafgaand aan de behandeling met LEMTRADA overeenkomstig lokale voorschriften worden geïmmuniseerd. De mogelijkheid om na de LEMTRADA-behandeling een immuunrespons voor een vaccin op te wekken, is niet onderzocht.

De veiligheid van immunisatie met vaccins met levend verzwakt virus na een LEMTRADA-kuur is niet formeel onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS en een dergelijk vaccin mag dan ook niet worden toegediend aan MS-patiënten die kort geleden een LEMTRADA-kuur hebben gehad.

Antilichaamtest/vaccinatie varicellazostervirus

Voordat een LEMTRADA-kuur wordt ingesteld moeten, zoals voor elk immunomodulerend geneesmiddel geldt, patiënten zonder een voorgeschiedenis van waterpokken of zonder vaccinatie tegen het varicellazostervirus (VZV) worden getest op antilichamen tegen VZV. Voordat met LEMTRADA-behandeling wordt gestart, dient VZV-vaccinatie van antilichaamnegatieve patiënten te worden overwogen. Teneinde het volledige effect van de VZV-vaccinatie te bereiken, dient behandeling met LEMTRADA tot 6 weken na de vaccinatie te worden uitgesteld.

Aanbevolen laboratoriumtesten voor controle van patiënten

Laboratoriumtesten moeten met periodieke intervallen worden uitgevoerd tot 48 maanden na de laatste LEMTRADA-behandelingskuur om te kunnen controleren op vroege symptomen van auto-immuunziekte:

- Volledige bloedtelling met differentiële telling (voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens eenmaal per maand)
- Serumcreatininespiegels (voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens eenmaal per maand)
- Microscopische urineanalyse (voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens eenmaal per maand)
- Een schildklierfunctietest, zoals de spiegels van het thyroïdstimulerend hormoon (voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens eenmaal per 3 maanden)

Na deze tijdsperiode moeten tests worden uitgevoerd op basis van klinische bevindingen die wijzen op nefropathieën of schildklierdisfunctie.

Informatie over het gebruik van alemtuzumab voorafgaand aan de vergunning voor het in de handel brengen van LEMTRADA buiten door het bedrijf gesponsorde onderzoeken

Voorafgaand aan de registratie van LEMTRADA werden de volgende bijwerkingen waargenomen tijdens het gebruik van alemtuzumab voor behandeling van B-cel-chronische lymfocytair leukemie (B-CLL) en voor de behandeling van andere aandoeningen, meestal bij hogere of frequentere doses (bijv. 30 mg) dan aanbevolen voor de behandeling van MS. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig worden gemeld door een

populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie of een causaal verband te leggen met de blootstelling aan alemtuzumab.

Auto-immuunziekte

Gevallen van auto-immuunziekte gemeld door patiënten behandeld met alemtuzumab waren neutropenie, hemolytische anemie (waaronder een geval met fatale afloop), verworven hemofilie, goodpasturesyndroom en schildklierandoening. Ernstige en soms fatale auto-immuunverschijnselen, waaronder auto-immune hemolytische anemie, auto-immune trombocytopenie, aplastische anemie, Guillain-Barré-syndroom en chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie, zijn gemeld bij patiënten zonder MS die zijn behandeld met alemtuzumab. Bij een oncologiepatiënt die werd behandeld met alemtuzumab is melding gemaakt van een positieve Coombs-test. Bij een oncologiepatiënt die werd behandeld met alemtuzumab is melding gemaakt van een fatale, transfusiegeassocieerde graft-versus-host-ziekte.

Infusiegerelateerde reacties

Ernstige en soms fatale infusiegerelateerde reacties, waaronder bronchospasme, hypoxie, syncope, pulmonale infiltraten, acuut '*respiratory distress*'-syndroom, ademhalingsstilstand, myocardinfarct, aritmieën, acute hartinsufficiëntie en hartstilstand zijn waargenomen bij niet-MS-patiënten behandeld met alemtuzumab in hogere en frequentere doses dan gebruikelijk bij MS. Ernstige anafylactische en andere overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische shock en angio-oedeem, zijn ook gemeld.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Ernstige en soms fatale virale, bacteriële, protozoa- en schimmelinfecties, waaronder infecties ten gevolge van reactivatie van latente infecties, zijn gemeld bij niet-MS-patiënten behandeld met alemtuzumab in hogere en frequentere doses dan gebruikelijk voor behandeling van MS. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld bij patiënten met B-CLL die wel of niet werden behandeld met alemtuzumab. De frequentie van PML in B-CLL-patiënten behandeld met alemtuzumab is niet hoger dan de normale frequentie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Ernstige bloedingsreacties zijn gemeld bij niet-MS-patiënten.

Hartaandoeningen

Congestief hartfalen, cardiomyopathie en verlaagde ejectiefactie zijn gemeld bij met alemtuzumab behandelde niet-MS-patiënten die eerder waren behandeld met potentieel cardiotoxische middelen.

Lymfoproliferatieve aandoeningen geassocieerd met het Epstein-Barr-virus

Lymfoproliferatieve aandoeningen geassocieerd met het Epstein-Barr-virus zijn waargenomen buiten door het bedrijf gesponsorde onderzoeken.

LEMTRADA bevat natrium en kalium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol **kalium** (39 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite 'kaliumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol **natrium** (23 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd met de aanbevolen LEMTRADA-dosis bij patiënten met MS. In een gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met MS die kort geleden waren behandeld met bèta-interferon en glatirameer-acetaat, moest de behandeling van de patiënten 28 dagen vóór de start van de LEMTRADA-behandeling worden gestaakt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De serumconcentraties waren laag of niet detecteerbaar binnen ongeveer 30 dagen na elke kuur. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten daarom effectieve anticonceptie gebruiken tijdens een LEMTRADA-behandelingskuur en tot vier maanden na het beëindigen van elke kuur.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van alemtuzumab bij zwangere vrouwen. LEMTRADA mag alleen worden gebruikt tijdens zwangerschap als het te verwachten voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Het is bekend dat humaan IgG de placenta passeert; ook is het mogelijk dat alemtuzumab de placenta passeert en daardoor mogelijk een risico voor de foetus vormt. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of alemtuzumab bij toediening aan zwangere vrouwen de foetus kan schaden of een effect heeft op de reproductiecapaciteit.

Schildklierandoeningen (zie rubriek 4.4 *Schildklierandoeningen*) brengen speciale risico's voor zwangere vrouwen met zich mee. Als hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap niet wordt behandeld, bestaat een verhoogd risico op miskramen en foetale effecten zoals mentale retardatie en dwerggroei. Bij moeders met de ziekte van Graves kunnen de maternale TSH-receptorantistoffen (anti-TSH-R) worden overgedragen op een zich ontwikkelende foetus en een voorbijgaande neonatale vorm van de ziekte van Graves veroorzaken.

Borstvoeding

Alemtuzumab is aangetroffen in de melk en de nakomelingen van zogende vrouwelijke muizen.

Het is niet bekend of alemtuzumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeboren zuigelingen/baby's kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet daarom worden gestaakt tijdens behandeling met LEMTRADA en gedurende vier maanden na de laatste infusie van elke kuur. De voordelen van overgedragen immuniteit via moedermelk kunnen bij de pasgeboren zuigelingen/baby's opwegen tegen de risico's van mogelijke blootstelling aan alemtuzumab.

Vruchtbaarheid

Adequate klinische veiligheidsgegevens naar het effect van LEMTRADA op de vruchtbaarheid zijn niet beschikbaar. In een subonderzoek bij 13 mannelijke patiënten die werden behandeld met LEMTRADA (behandeld met 12 mg of 24 mg) is geen bewijs gevonden voor aspermie, azoöpermie, consistent verlaagde spermatelling, motiliteitsstoornissen of een toename van het aantal morfologische afwijkingen van het sperma.

CD52 komt voor in reproductieve weefsels van mensen en knaagdieren. Gegevens uit dieronderzoek wijzen op effecten op de vruchtbaarheid van gehumaniseerde muizen (zie rubriek 5.3), maar op basis van de beschikbare gegevens is niets bekend over een potentiële impact op de vruchtbaarheid van mensen gedurende de periode van blootstelling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

LEMTRADA heeft een minimale invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De meesten patiënten ondervinden infusiegerelateerde reacties tijdens of binnen 24 uur na de behandeling met LEMTRADA. Enkele infusiegerelateerde reacties (zoals duizeligheid) kunnen de rijvaardigheid en het vermogen van de patiënt om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden en voorzichtigheid moet worden betracht totdat deze zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel in klinische onderzoeken

Een gepoolde analyse van klinische onderzoeken naar MS bij een veiligheidspopulatie van in totaal 1486 patiënten die werden behandeld met LEMTRADA (12 mg of 24 mg) met een mediane follow-up van 6,1 jaar (maximaal 12 jaar), resulteerde in een veiligheidsfollow-up van 8635 patiëntjaren.

De belangrijkste bijwerkingen zijn auto-immuunreacties (ITP, schildklierandoeningen, nefropathieën, cytopenieën), infusiegerelateerde reacties en infecties. Een beschrijving van de bijwerkingen vindt u in rubriek 4.4.

De vaakst gemelde bijwerkingen van LEMTRADA (bij $\geq 20\%$ van de patiënten) waren rash, hoofdpijn, pyrexie en infecties van de bovenste luchtwegen.

Tabel met bijwerkingen

De volgende tabel bevat gepoolde veiligheidsgegevens van alle patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg gedurende alle beschikbare follow-ups in klinische onderzoeken. Bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en op MedDRA-voorkeursterm. De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen zijn binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen in onderzoek 1, 2, 3 en 4, waargenomen bij $\geq 0,5\%$ van de patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg en tijdens postmarketingcontrole

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie , urine­weginfectie , herpesvirusinfectie ¹ , herpes­zoster­infecties ²	Onderste luchtweginfecties, gastro­enteritis, orale candidiasis, vulvovaginale candidiasis, influenza, oorinfectie, pneumonie, vaginale infectie	Tandinfectie, tandabces, onychomycose, virale gastro­enteritis, gingivitis, huidschimmelinfectie , tonsillitis, acute sinusitis, bacteriële vaginose, cellulitis, pneumonitis	Listeriosis/listeria­meningitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet­gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Huidpoliepen	
Bloed- en lymfestelsel­aandoeningen	Lymfopenie, leukopenie	Lymfadenopathie, immuungemedieerde trombocytopenische purpura, trombocytopenie, verhoogd aantal witte bloedcellen, anemie, hematocriet verlaagd, neutrofilie, verhoogd aantal eosinofielen	Monocytose	
Immuunsysteem­aandoeningen		Cytokine­vrijgavesyn­droom	Hypersensitiviteit	
Endocriene aandoeningen	Ziekte van Basedow, hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie	Auto­immune thyreoïditis, struma, schildklier­auto­antistof en positief		
Voedings- en stofwisselings­stoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia*, angst, depressie		
Zenuwstelsel­aandoeningen	Hoofdpijn*	MS-relaps, duizeligheid*, hypo­esthesie, paresthesie, tremor, dysgeusie*	Sensibele stoornis, hyperesthesie	
Oogaandoeningen		Conjunctivitis, endocriene oftalmopathie, gezichtsvermogen wazig	Diplopie	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo	Oorpijn	
Hartaandoeningen	Tachycardie*	Bradycardie*,		

		hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Hypotensie*, hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu*, hoesten, bloedneus, hik, orofaryngeale pijn	'Dichtzittende' keel, keelirritatie, astma, productieve hoest	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea*	Abdominale pijn, braken, diarree, dyspepsie*, stomatitis	Constipatie, gastro-oesofageale refluxziekte, gingiva-bloeding, droge mond, dysfagie, gastro-intestinale ziekte, hematochezie	
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria*, rash*, pruritus*, gegeneraliseerde rash*	Erytheem, ecchymose, alopecia, hyperhidrose, acne	Blaar, nachtzweet, huidlaesies, gezwollen gelaat, eczeem, dermatitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, spierzwakte, artralgie, rugpijn, pijn in extremiteit, spierspasmen, nekpijn	Skeletspierpijn, skeletspierstijfheid, skeletspierpijn op de borst, ledematenongemak	
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteinurie, hematurie	Nefrolithiasie, ketonurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menorragie, onregelmatige menstruatie	Cervixdysplasie, amenorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie*, vermoeidheid*, rillingen*	Pijn op de borst*, pijn*, perifeer oedeem, asthenie, influenza-achtige ziekte, malaise, pijn op infuusplaats		
Onderzoeken		Verhoogde creatinine in het bloed, toename aantal lymfocyten, positief op leukocyten in de urine	Gewicht verlaagd, gewicht verhoogd, afname aantal rode bloedcellen, positief op bacteriële test, afname CD4/CD8-ratio, toename bloedglucose, toename gemiddeld celvolume	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Kneuzing, infusiegerelateerde reacties		

¹ Herpesvirusinfecties omvatten de volgende voorkeurstermen (PT's): orale herpes, herpes simplex, genitale herpes, herpesvirusinfectie, genitale herpes simplex, herpes dermatitis, oftalmische herpes simplex, herpes simplex serologie positief.

² Herpes-zoster-infecties omvatten de volgende voorkeurstermen (PT's): herpes zoster, herpes zoster cutaan verspreid, oftalmische herpes zoster, herpes oftalmisch, herpes-zoster-infectie neurologisch, herpes zoster-meningitis.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Termen gemarkeerd met een sterretje (*) in Tabel 1 geven bijwerkingen aan die zijn gemeld als infusiegerelateerde reacties. Infusiegerelateerde reacties zijn ook atriumfibrilleren en anafylaxie die zich voordoen bij minder dan 0,5% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Veiligheidsprofiel van langetermijnfollow-up

Het soort bijwerkingen, inclusief de ernst en hevigheid, waargenomen bij LEMTRADA-behandelingsgroepen in alle beschikbare follow-ups, waaronder patiënten die extra behandelingskuren ontvingen, kwam overeen met die in actief gecontroleerde onderzoeken. De incidentie van infusiegerelateerde reacties was hoger in de eerste kuur dan in de daaropvolgende kuren.

Bij patiënten die doorgingen na gecontroleerde klinische onderzoeken en die geen extra LEMTRADA ontvingen na de eerste 2 behandelingskuren, was het aantal (voorvallen per persoonsjaar) bijwerkingen in de meeste gevallen vergelijkbaar met of minder in jaar 3-6 vergeleken met jaar 1-2. Het aantal schildklierandoeningen was het hoogst in jaar drie en nam daarna af.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In gecontroleerde klinische onderzoeken kregen twee MS-patiënten per ongeluk tot 60 mg LEMTRADA (dat is de totale dosis voor de initiële behandelingskuur) in een enkele infusie toegediend en kregen ernstige bijwerkingen (hoofdpijn, rash en ofwel hypotensie of sinustachycardie). LEMTRADA-doses hoger dan de doses die zijn getest in klinisch onderzoek, kunnen de intensiteit en/of de duur van infusiegerelateerde reacties of de immuniteitseffecten doen toenemen.

Er is geen antidotum bekend tegen alemtuzumab-overdosering. Behandeling bestaat uit stopzetten van het gebruik van het geneesmiddel en ondersteunende therapie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, Selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA34.

Werkingsmechanisme

Alemtuzumab is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaam dat is vervaardigd met recombinant-DNA-techniek en specifiek is gericht tegen het 21-28 kD oppervlakteglycoproteïne CD52. Alemtuzumab is een IgG1-kappa antilichaam met humane variabele en constante raamwerkregio's (framework regions) en complementair-bepalende regio's van een murien (rat) monoclonaal antilichaam. Het antilichaam heeft een moleculair gewicht van bij benadering 150 kD.

Alemtuzumab bindt zich aan CD52, een celoppervlakantigen dat in hoge concentraties voorkomt op T-lymfocyten (CD3⁺), B-lymfocyten (CD19⁺) en in lagere concentraties op natural killer-cellen, monocyten en

macrofagen. Er is weinig tot geen CD52 aangetroffen op neutrofielen, plasmacellen of beenmergstamcellen. Alemtuzumab werkt door middel van antilichaam-afhankelijke cellulaire cytolyse en complement-gemedieerde lysis na celoppervlakbinding aan T- en B-lymfocyten.

Het werkingsmechanisme waardoor LEMTRADA zijn therapeutisch effect bij MS uitoefent, is nog niet geheel verklaard. Onderzoek wijst echter op immunomodulerende effecten via depletie en repopulatie van lymfocyten, waaronder:

- wijzigingen in het aantal, de verhoudingen en de eigenschappen van bepaalde subgroepen lymfocyten na de behandeling
- verhoogde representatie van regulerende subgroepen T-cellen
- verhoogde representatie van geheugen T- en B-lymfocyten
- voorbijgaande invloed op onderdelen van de aangeboren immuniteit (zoals neutrofielen, macrofagen, naturalkillercellen).

Afname van het aantal circulerende B- en T-cellen door LEMTRADA en de daaropvolgende repopulatie, kunnen het risico op relaps verminderen en daardoor de voortgang van de ziekte uiteindelijk vertragen.

Farmacodynamische effecten

LEMTRADA veroorzaakt depletie van circulerende T- en B-lymfocyten na elke behandelingskuur met de laagste geobserveerde waarden die zich 1 maand na een behandelingskuur voordoen (het eerst mogelijke tijdpunt na behandeling in fase 3-onderzoeken). Repopulatie van lymfocyten vindt geleidelijk plaats, waarbij de B-cellen meestal binnen 6 maanden zijn aangevuld. Het aantal CD3⁺- en CD4⁺-lymfocyten neemt langzaam tot normaal toe, maar deze zijn 12 maanden na behandeling nog niet terug op de referentiewaarde. Bij ongeveer 40% van de patiënten bereikte het totaal aantal lymfocyten 6 maanden na elke behandelingskuur de ondergrens van de normaalwaarde (LLN); bij ongeveer 80% van de patiënten werd de LLN van het totaal aantal lymfocyten 12 maanden na elke kuur bereikt.

Neutrofielen, monocyten, eosinofielen, basofielen en naturalkillercellen worden slechts tijdelijk beïnvloed door LEMTRADA.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van alemtuzumab in MS zijn onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, klinische onderzoeken met vergelijkende actieve geneesmiddelen en in 1 ongecontroleerd, dubbelblind verlengingsonderzoek bij patiënten met RRMS.

Opzet/demografische gegevens van onderzoek 1, 2, 3 en 4 zijn weergegeven in Tabel 2

Tabel 2: Opzet en referentiekennmerken voor onderzoek 1, 2, 3 en 4			
	Onderzoek 1	Onderzoek 2	Onderzoek 3
Onderzoeksnaam	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Onderzoeksopzet	Gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind	Gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel- en dosisblind	Gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind
Ziektegeschiedenis	Patiënten met actieve MS, gedefinieerd als ten minste 2 aanvallen in de voorgaande 2 jaar.		Patiënten met actieve MS, gedefinieerd als ten minste 2 aanvallen in de voorgaande 2 jaar en 1 of meer contrastverhogende laesies
Duur	2 jaar		3 jaar [‡]
Onderzoekspopulatie	Niet eerder behandelde patiënten	Patiënten met onvoldoende respons op voorgaande therapie*	Niet eerder behandelde patiënten
Referentiekennmerken			
Gemiddelde leeftijd (jaar)	33	35	32
Gemiddelde/mediane ziekteduur	2,0/1,6 jaar	4,5/3,8 jaar	1,5/1,3 jaar
Gemiddelde duur van voorgaande MS-therapie (≥ 1 geneesmiddel gebruikt)	Geen	36 maanden	Geen
% dat ≥ 2 voorgaande MS-therapieën ontving	Niet van toepassing	28%	Niet van toepassing
Gemiddelde EDSS-score als referentie	2,0	2,7	1,9
Onderzoek 4			
Onderzoeksnaam	CAMMS03409		
Onderzoeksopzet	Ongecontroleerd, dubbelblind verlengingsonderzoek		
<u>Onderzoekspopulatie</u>	Patiënten die deelnamen aan CAMMS223, CAMMS323 of CAMMS32400507 (zie bovenstaande referentiekennmerken)		
Duur van <u>verlenging</u>	4 jaar		

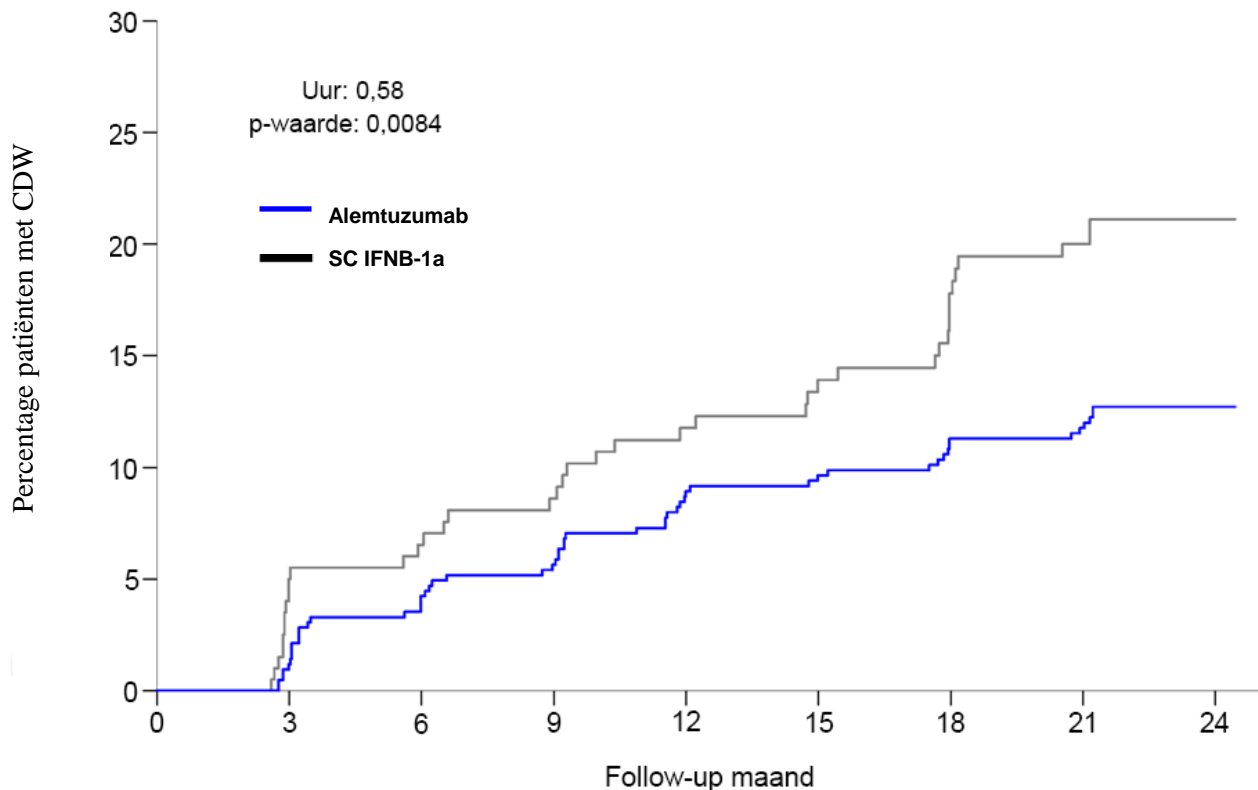
* Gedefinieerd als patiënten die ten minste 1 relaps hebben doorgemaakt tijdens behandeling met interferon- β of glatirameer-acetaat na een therapie met geneesmiddel gedurende minimaal 6 maanden.

[‡] Primair eindpunt van het onderzoek werd bereikt na 3 jaar. Aanvullende follow-up leverde gegevens op gedurende een mediane 4,8 jaar (maximaal 6,7).

De resultaten van onderzoek 1 en 2 worden getoond in Tabel 3.

Tabel 3: Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten uit onderzoek 1 en 2				
	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
Onderzoeksnaam	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinische eindpunten	LEMTRADA 12 mg (n=376)	SC IFNB-1a (n=187)	LEMTRADA 12 mg (n=426)	SC IFNB-1a (n=202)
Relapspercentage ¹ ARR (aantal exacerbaties/jaar) (95% BI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Hazard Ratio (95% BI) Risicoreductie	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p< 0,0001)	
Invaliditeit ¹ (Bevestigde Verergering van Invaliditeit [Confirmed Disability Worsening, CDW]) ² Patiënten met 6 maanden CDW (95% BI)	8,0% (5,7, 11,2)	11,1% (7,3, 16,7)	12,7% (9,9, 16,3)	21,1% (15,9, 27,7)
Relatieve risico (95% BI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Patiënten zonder relaps in jaar 2 (95% BI)	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)
Verandering t.o.v. referentie in EDSS in jaar 2 ³ (95% BI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
MRI-eindpunten (0-2 jaar)				
Mediaan percentage verandering in MRI- T2 laesievolume	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Patiënten met nieuwe of groter wordende T2-laesies in jaar 2	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p< 0,0001)	67,9%
Patiënten met gadolinium-aankleurende laesies in jaar 2	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p< 0,0001)	34,2%
Patiënten met nieuwe T1-hypointense laesies in jaar 2	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p< 0,0001)	38,0%
Mediaan percentage verandering in parenchymale fractie hersenen	-0,867 (p< 0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Co-primaire eindpunten: ARR & CDW. Het onderzoek werd als geslaagd beschouwd als ten minste een van de twee co-primaire eindpunten werd gehaald.</p> <p>2 CDW was gedefinieerd als een toename met ten minste 1 punt op de EDSS-schaal (<i>expanded disability status scale</i>, uitgebreide schaal voor de staat van invaliditeit) vanaf een referentie-EDSS-score van $\geq 1,0$ (toename met 1,5 punt voor patiënten met referentie-EDSS van 0) over een periode van 6 maanden.</p> <p>3 Schatting aan de hand van een gemengd model voor herhaalde metingen.</p>				

Afbeelding 1: Tijd tot Bevestigde Verergering van Invaliditeit (Confirmed Disability Worsening, CDW) gedurende 6 maanden in Onderzoek 2



Ernst van relapses

Ondersteunende analyses uit onderzoek 1 (CAMMS323) wezen, in overeenstemming met het effect op het relapspercentage, uit dat behandeling met LEMTRADA 12 mg/dag leidt tot significant minder patiënten met ernstige relapses (afname van 61%, $p=0,0056$), en significant minder relapses die leiden tot behandeling met steroïden (afname van 58%, $p<0,0001$), dan bij behandeling met IFNB-1a.

Ondersteunende analyses uit onderzoek 2 (CAMMS32400507) wezen uit dat behandeling met LEMTRADA 12 mg/dag leidt tot significant minder patiënten met ernstige relapses (afname van 48%, $p=0,0121$), en significant minder relapses die leiden tot behandeling met steroïden (afname van 56%, $p<0,0001$) of ziekenhuisopname (afname van 55%, $p=0,0045$), dan bij behandeling met IFNB-1a.

Bevestigde Verbetering van Invaliditeit (Confirmed disability improvement, CDI)

De tijd tot aanvang van CDI is gedefinieerd als een afname met ten minste 1 punt op de EDSS-schaal vanaf een referentie-EDSS-score van ≥ 2 over ten minste 6 maanden. CDI is een maat voor verbetering van de invaliditeit. In Onderzoek 2 bereikte 29% van de patiënten behandeld met LEMTRADA CDI, tegen slechts 13% van de patiënten behandeld met subcutaan IFNB-1a. Het verschil was statistisch significant ($p=0,0002$).

In onderzoek 3 (fase 2-onderzoek CAMMS223) werden de werkzaamheid en veiligheid van LEMTRADA bij patiënten met RRMS gedurende 3 jaar onderzocht. Patiënten hadden een EDSS-score vanaf 0-3,0, minimaal 2 klinische episoden van MS in de voorgaande 2 jaar, en ≥ 1 gadolinium-aankleurende laesie bij aanvang van het onderzoek. Patiënten hadden eerder geen MS-therapie ontvangen. Patiënten werden behandeld met LEMTRADA 12 mg/dag ($n=108$) of 24 mg/dag ($n=108$), toegediend eenmaal per dag gedurende 5 dagen in maand 0 en gedurende 3 dagen in maand 12, of met subcutaan IFNB-1a 44 μg ($N=107$), toegediend driemaal per week gedurende 3 jaar. Zesenvestig patiënten kregen een derde LEMTRADA-behandelingskuur van 12 mg/dag of 24 mg/dag gedurende 3 dagen in maand 24.

Na 3 jaar verlaagde LEMTRADA het risico op CDW na 6 maanden met 76% (relatief risico 0,24 [95% BI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) en daalde de ARR met 67% (prevalentieratio 0,33 [95% BI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) in vergelijking met subcutaan IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/dag leidde tot significant lagere EDSS-scores (verbetering t.o.v. referentie) gedurende de 2-jarige follow-up, vergeleken met IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Langetermijnwerkzaamheidsgegevens

Onderzoek 4 was een fase 3-, open-label, dubbelblind verlengingsonderzoek in meerdere centra naar werkzaamheid en veiligheid voor patiënten met RRMS die hadden deelgenomen aan Onderzoek 1, 2 of 3 (voorgaande fase 3- en 2-onderzoeken) om de werkzaamheid en veiligheid van LEMTRADA op lange termijn vast te stellen. Het onderzoek levert werkzaamheid en veiligheid gedurende een mediane 6 jaar vanaf de start van deelname aan Onderzoek 1 en 2. Patiënten in het verlengingsonderzoek (Onderzoek 4) kwamen zo nodig in aanmerking voor aanvullende LEMTRADA-behandelingskuur/-kuren na vastgelegd bewijs van hervatte ziekteactiviteit, gedefinieerd als het optreden van ten minste één MS-relapse en/of ≥ 2 nieuwe of vergrote hersen- of ruggengraatlaesies op magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). De extra LEMTRADA-kuur/-kuren van 12 mg/dag werden gedurende 3 opeenvolgende dagen (36 mg totale dosis) ten minste 12 maanden na de voorgaande behandelingskuur toegediend.

91,8% van het aantal patiënten behandeld met LEMTRADA 12 mg in Onderzoek 1 en 2 nam deel aan Onderzoek 4. 82,7% van deze patiënten voltooidde het onderzoek. Ongeveer de helft (51,2%) van het aantal patiënten dat eerder werd behandeld met LEMTRADA 12 mg/dag in Onderzoek 1 of 2 en deelnam aan Onderzoek 4, ontving alleen de eerste 2 LEMTRADA-kuren en geen andere ziekte wijzigende behandeling gedurende 6 jaar follow-up.

46,6% van het aantal patiënten dat oorspronkelijk is behandeld met LEMTRADA 12 mg/dag in Onderzoek 1 of 2, ontving aanvullende kuren na vastgelegd bewijs van MS-ziekteactiviteit (relaps en/of MRI) en het besluit van de behandelende arts om terug te trekken uit het onderzoek. Bij aanvang van het onderzoek waren er geen kenmerken aan de hand waarvan de patiënten konden worden geïdentificeerd die later één of meer aanvullende kuren ontvingen.

Tijdens de 6 jaren na de eerste LEMTRADA-behandeling, waren de percentages MS-relaps, vorming van hersenlaesies op MRI en verlies van hersenvolume bij patiënten in follow-up consistent met de effecten van LEMTRADA-behandeling in Onderzoek 1 en 2 en waren de invaliditeitsscores voornamelijk stabiel of beter. Met inbegrip van de follow-up in Onderzoek 4 was de ARR van patiënten die oorspronkelijk zijn behandeld met LEMTRADA in Onderzoek 1 en 2, respectievelijk 0,17 en 0,23. CDW werd waargenomen bij 22,3% en 29,7% van de patiënten en 32,7% en 42,5% bereikte CDI. In elk jaar van Onderzoek 4 bleven patiënten van beide onderzoeken een laag risico vertonen op de vorming van nieuwe T2 (27,4% tot 33,2%) of op gadoliniumverhogende laesies (9,4% tot 13,5%) en het mediaan jaarlijks percentage verandering parenchymale fractie in de hersenen varieerde van 0,19% tot -0,09%.

Bij patiënten die een of twee extra LEMTRADA-behandelingskuren ontvingen, werden verbeteringen waargenomen in het percentage relapses, MRI-activiteit en gemiddelde invaliditeitsscores na een eerste of tweede extra behandelingskuur met LEMTRADA (Kuur 3 en 4), in vergelijking met de resultaten van het voorgaande jaar. Bij deze patiënten nam de ARR af van 0,79 in het jaar voorafgaand aan Kuur 3 naar 0,18 een jaar daarna en de gemiddelde EDSS-score van 2,89 naar 2,69. Het percentage patiënten met nieuwe of vergrote T2-laesies nam af van 50,8% het jaar voorafgaand aan Kuur 3 naar 35,9% een jaar daarna. Het percentage nieuwe gadoliniumverhogende laesies daalde van 32,2% naar 11,9%. Vergelijkbare verbeteringen in ARR, gemiddelde EDSS-score, en T2- en gadoliniumverhogende laesies werden waargenomen na Kuur 4 in vergelijking met het voorgaande jaar. Deze verbeteringen werden vervolgens gehandhaafd maar er kunnen geen zekere conclusies getrokken worden met betrekking tot de werkzaamheid op lange termijn (bijv. 3 en 4 jaar na extra behandelingskuren), omdat veel patiënten het onderzoek voltooid hadden vooraleer deze tijdstippen werden bereikt.

De voordelen en risico's van 5 of meer behandelingskuren zijn niet vastgesteld.

Immunogeniciteit

Voor alle therapeutische eiwitten geldt dat er een risico op ongewenste immunogeniciteit bestaat. Gegevens zijn gebaseerd op het percentage patiënten bij wie positieve resultaten voor antilichamen tegen alemtuzumab zijn aangetoond in een ELISA-test (enzyme-linked immunosorbent assay) en bevestigd in een competitieve bindingstest. Positieve monsters werden verder beoordeeld op aanwijzingen voor *in vitro*-inhibitie met een flowcytometrietest. Bij patiënten in klinische onderzoeken naar MS werden 1, 3 en 12 maanden na elke behandelingskuur serummonsters verzameld voor bepaling van anti-alemtuzumab-antilichamen. Ongeveer 85% van de patiënten behandeld met LEMTRADA testte positief voor anti-alemtuzumab-antilichamen tijdens het onderzoek, waarbij $\geq 90\%$ van deze patiënten ook positief testte op antilichamen die alemtuzumabbinding *in vitro* verhinderden. De ontwikkeling van anti-alemtuzumab-antilichamen bij positief geteste patiënten deed zich 15 maanden na de eerste blootstelling voor. Gedurende 2 behandelingskuren is geen verband aangetoond tussen de aanwezigheid van anti-alemtuzumab of remmende anti-alemtuzumab-antilichamen en een vermindering van de werkzaamheid, verandering van farmacodynamische eigenschappen of het optreden van bijwerkingen, met inbegrip van infusiegerelateerde reacties. Hoge titer anti-alemtuzumab-antilichamen, zoals waargenomen bij sommige patiënten, werden geassocieerd met incomplete lymfocytendepletie na een derde of vierde behandelingskuur, maar er was geen duidelijke impact van de anti-alemtuzumab-antilichamen op de klinische werkzaamheid of op het veiligheidsprofiel van LEMTRADA.

De incidentie van antilichamen hangt in hoge mate af van de gevoeligheid en specificiteit van de analyse. Ook kan de waargenomen incidentie van antilichamenpositiviteit (waaronder remmende antilichamen) in een analyse zijn beïnvloed door diverse factoren, waaronder de analysemethode, monsterbehandeling, timing van de monsterafname, gelijktijdige geneesmiddelen en onderliggende ziekte. Om deze redenen kan vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen LEMTRADA met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met LEMTRADA bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 10 jaar met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met LEMTRADA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met RRMS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van alemtuzumab zijn beoordeeld bij in totaal 216 patiënten met RRMS die op 5 opeenvolgende dagen intraveneuze infusies van 12 mg/dag of 24 mg/dag kregen, en vervolgens 12 maanden na de eerste behandelingskuur gedurende 3 opeenvolgende dagen. De serumconcentraties stegen bij elke opeenvolgende dosis in een behandelingskuur, waarbij de hoogste waargenomen concentraties optraden na de laatste infusie van een behandelingskuur. Toediening van 12 mg/dag resulteerde in een gemiddelde C_{\max} van 3014 ng/ml op dag 5 van de eerste behandelingskuur en 2276 ng/ml op dag 3 van de tweede behandelingskuur. De halfwaardetijd van AFP was ongeveer 4-5 dagen en was vergelijkbaar tussen behandelingskuren die leiden tot lage of niet detecteerbare serumconcentraties binnen ongeveer 30 dagen na elke kuur.

Alemtuzumab is een eiwit waarvoor de verwachte metabolische route de afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren door breed verspreide proteolytische enzymen is. Er zijn geen klassieke biotransformatieonderzoeken uitgevoerd.

Er kunnen geen conclusies worden getrokken op basis van de beschikbare gegevens over het effect van ras en geslacht op de farmacokinetiek van alemtuzumab. De farmacokinetiek van alemtuzumab in RRMS is niet onderzocht bij patiënten van 55 jaar en ouder.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het carcinogene of mutagene potentieel van alemtuzumab.

Vruchtbaarheid en reproductie

Behandeling met intraveneus toegediende alemtuzumab in doses tot 10 mg/kg/dag, toegediend op 5 opeenvolgende dagen (AUC van 7,1 maal de blootstelling bij mensen in de aanbevolen dagelijkse dosis) had geen effect op de vruchtbaarheid en reproductievermogen bij mannelijke huCD52-transgene muizen. Het aantal normale zaadcellen was significant verlaagd (< 10%) ten opzichte van de controlegroep en het percentage abnormale zaadcellen (losgeraakte kop of geen kop) was significant verhoogd (tot 3%). Deze veranderingen hadden echter geen invloed op de vruchtbaarheid en werden daarom niet als nadelig beschouwd.

Bij vrouwelijke muizen die alemtuzumab tot 10 mg/kg/dag intraveneus toegediend kregen (AUC van 4,7 keer de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen hoeveelheid per dag) gedurende 5 opeenvolgende dagen vóór cohabitatie met wilde mannelijke muizen, was het gemiddelde aantal corpora lutea en implantatieplaatsen per muis significant lager dan bij met medium behandelde dieren. Een lagere gewichtstoename tijdens de gestatie in vergelijking met de met medium behandelde controlegroep is waargenomen bij drachtige muizen die een dosis van 10 mg/kg/dag kregen.

Een onderzoek naar reproductietoxiciteit bij drachtige muizen die werden blootgesteld aan intraveneus toegediende doses alemtuzumab van maximaal 10 mg/kg/dag (AUC 2,4 maal de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis van 12 mg/dag) gedurende 5 opeenvolgende dagen tijdens de gestatie, resulteerde in een significante toename van het aantal moederdieren van wie alle bevruchte eicellen dood of geresorbeerd waren, naast een gelijktijdige afname van het aantal moederdieren met levensvatbare foetussen. Er zijn geen uitwendige, zachte weefsel- of skeletmisvormingen waargenomen bij doses tot 10 mg/kg/dag.

Passage door de placenta en potentiële farmacologische activiteit van alemtuzumab werden waargenomen bij muizen tijdens de dracht en na de bevalling. In onderzoeken bij muizen zijn veranderingen in aantallen lymfocyten waargenomen bij muizenpups die tijdens de gestatie werden blootgesteld aan alemtuzumab-doses van 3 mg/kg/dag, gedurende 5 opeenvolgende dagen (AUC 0,6 maal de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen dosis van 12 mg/dag). De cognitieve, fysieke en seksuele ontwikkeling van muizenpups die tijdens de lactatie werden blootgesteld aan alemtuzumab, werd niet beïnvloed bij doses van maximaal 10 mg/kg/dag alemtuzumab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E339)
Dinatriumedetaat
Kaliumchloride (E508)
Kaliumdiwaterstoffosfaat (E340)
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Concentraat

3 jaar

Verdunde oplossing

De chemische en fysieke stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 8 uur bij 2°C - 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Als het mengsel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze doorgaans niet langer zijn dan 8 uur bij 2°C tot 8°C, beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Concentraat

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LEMTRADA wordt geleverd in een heldere, glazen injectieflacon met 2 ml inhoud, met een stop van broombutylrubber en aluminium verzegeling met plastic beschermdop.

Verpakkingsgrootte: doos met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons dienen vóór gebruik gecontroleerd te worden op afwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het product mag niet worden gebruikt als het deeltjes bevat of als het concentraat is verkleurd. Schud de injectieflacons niet voor gebruik.

Voor intraveneuze toediening zuigt u met een aseptische techniek 1,2 ml LEMTRADA uit de injectieflacon in een spuit. Injecteer in 100 ml 0,9% natriumchlorideoplossing voor infusie (9 mg/ml) of 5% glucoseoplossing voor infusie. Dit geneesmiddel mag niet worden verdund met andere oplosmiddelen. De infuuszak voorzichtig omdraaien om de oplossing te mengen.

Voorzichtigheid is geboden om de steriliteit van de bereide oplossing te garanderen. Aanbevolen wordt het verdunde product onmiddellijk toe te dienen. Elke injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/869/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Verenigd Koninkrijk

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering zal de vergunninghouder in elke lidstaat een educatieprogramma voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP) en een voorlichtingsprogramma voor patiënten overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zal erop toezien dat, na overeenstemming met de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat waar LEMTRADA in de handel wordt gebracht, bij de lancering en na de lancering, alle artsen die voornemens zijn LEMTRADA voor te schrijven worden voorzien van een geüpdatet educatiepakket voor de arts met daarin de volgende elementen:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Checklist voor de arts
- Handleiding voor de patiënt
- Patiëntenwaarschuwingskaart

De Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende cruciale informatie te bevatten:

1. Een beschrijving van de risico's die worden geassocieerd met het gebruik van LEMTRADA, namelijk:
 - Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)
 - Nefropathieën, waaronder het goodpasturesyndroom
 - Schildklieraandoeningen
2. Aanbevelingen over het verminderen van deze risico's via juiste advisering aan de patiënt, monitoring en behandeling.
3. Een onderdeel "Veel gestelde vragen"

De Checklist voor de arts dient de volgende cruciale informatie te bevatten:

1. Lijst van onderzoeken uit te voeren voor de eerste screening van de patiënt
2. Vaccinatiekuur, te voltooien 6 weken voorafgaand aan de behandeling
3. Premedicatie, algehele gezondheid en zwangerschaps- en anticonceptiecontroles onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling
4. Monitoringactiviteiten tijdens de behandeling en gedurende 4 jaar na de laatste behandeling
5. Een specifieke verwijzing naar het feit dat de patiënt is geïnformeerd en de risico's van ernstige auto-immuunaandoeningen, infecties en maligniteiten en de maatregelen om deze te minimaliseren, begrijpt

De Handleiding voor de patiënt dient de volgende cruciale informatie te bevatten:

1. Een beschrijving van de risico's die worden geassocieerd met het gebruik van LEMTRADA, namelijk:
 - Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)
 - Nefropathieën, waaronder het goodpasturesyndroom
 - Schildklierandoeningen
 - Ernstige infecties
2. Een beschrijving van de klachten en symptomen van auto-immuunrisico's
3. Een beschrijving van wat het beste kan worden gedaan als de klachten en symptomen van deze risico's zich openbaren (zoals: Hoe kunt u uw arts bereiken)
4. Aanbevelingen voor de planning van het monitoringschema

De Patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende cruciale informatie te bevatten:

1. Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, waaronder in spoedeisende situaties, dat de patiënt is behandeld met LEMTRADA
2. Dat behandeling met LEMTRADA het risico kan verhogen op:
 - Immuun trombocytopenische purpura (ITP)
 - Nefropathieën, waaronder het goodpasturesyndroom
 - Schildklierandoeningen
 - Ernstige infecties
3. Contactinformatie van de voorschrijver van LEMTRADA

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS/VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LEMTRADA 12 mg concentraat voor oplossing voor infusie
alemtuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 12 mg alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

E339, dinatriumedetaat, E508, E340, E433, natriumchloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
12 mg/1,2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Binnen 8 uur na verdunning toedienen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de flacon in de buitenverpakking om de inhoud tegen licht te beschermen.

Bewaren in de koelkast.
Niet invriezen of schudden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/869/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET/INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

LEMTRADA 12 mg steriel concentraat
alemtuzumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

LEMTRADA 12 mg concentraat voor oplossing voor infusie alemtuzumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is LEMTRADA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is LEMTRADA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

LEMTRADA bevat de werkzame stof alemtuzumab die wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen MS (multipale sclerose) patiënten met ‘*Relapsing-remitting multiple sclerosis*’ (RRMS). LEMTRADA geneest MS niet, maar kan het aantal MS-aanvallen (relapses) verminderen. Het middel kan ook worden gebruikt om bepaalde symptomen van MS te vertragen of te stoppen. In klinische onderzoeken hadden patiënten die werden behandeld met LEMTRADA minder aanvallen en minder kans op verslechtering van hun invaliditeit in vergelijking met patiënten die werden behandeld met injecties met bèta-interferon meerdere malen per week.

Wat is Multipale Sclerose?

MS is een auto-immuunziekte die het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) treft. Bij MS valt uw immuunsysteem onbedoeld de beschermende laag (myeline) rond de zenuwbanen aan waardoor een ontsteking ontstaat. Als de ontsteking symptomen veroorzaakt, noemt men dit een ‘relaps’ of een ‘aanval’. RRMS-patiënten hebben MS-aanvallen, gevolgd door perioden van herstel.

Welke symptomen zich bij u voordoen, is afhankelijk van het deel van het centrale zenuwstelsel dat is aangetast. De schade aan uw zenuwen die tijdens een dergelijke aanval ontstaat, kan zich herstellen, maar tijdens het ziekteverloop kan de schade zich ophopen en permanent worden.

Hoe werkt LEMTRADA?

LEMTRADA werkt in op het immuunsysteem zodat de aanvallen op uw zenuwstelsel afnemen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent hiv-positief (geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntie-virus (hiv)).
- U lijdt aan een ernstige infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt. Na een behandeling met LEMTRADA bestaat een groter risico op het ontwikkelen van een andere auto-immuunziekte, of het optreden van ernstige infecties. Het is belangrijk dat u deze risico's begrijpt en weet hoe u ze kunt herkennen. U krijgt een *Patiëntenwaarschuwingskaart* en een *Handleiding voor de patiënt* met meer informatie. Het is belangrijk dat u de *Patiëntenwaarschuwingskaart* gedurende uw behandeling tot 4 jaar na de laatste toediening van LEMTRADA bij u draagt omdat bijwerkingen vele jaren na de behandeling kunnen optreden. Laat de *Patiëntenwaarschuwingskaart* aan de arts zien wanneer u een medische behandeling ondergaat, ook als deze niets met MS te maken heeft.

Uw arts zal bloedonderzoeken bij u uitvoeren voordat u de behandeling met LEMTRADA kunt starten. Deze onderzoeken worden uitgevoerd om te zien of u LEMTRADA mag gebruiken. Uw arts zal ook willen controleren of u niet lijdt aan bepaalde medische aandoeningen of ziekten voordat u de behandeling met LEMTRADA start.

• Auto-immuunziekten

Behandeling met LEMTRADA kan het risico op auto-immuunziekten vergroten. Dit zijn ziekten waarbij uw immuunsysteem onbedoeld uw eigen lichaam aanvalt. Informatie over bepaalde ziekten die zijn waargenomen bij MS-patiënten die werden behandeld met LEMTRADA vindt u hierna.

De auto-immuunziekten kunnen zich vele jaren na behandeling met LEMTRADA voordoen. Om die reden moeten tot 4 jaar na de laatste infusie regelmatig bloed- en urineonderzoeken worden uitgevoerd. De onderzoeken zijn ook nodig als u zich goed voelt en uw MS-symptomen onder controle zijn. Daarnaast moet u zelf op bepaalde symptomen letten. Details over de symptomen, onderzoeken en te nemen maatregelen worden beschreven in rubriek 4, *Mogelijke bijwerkingen - Auto-immuunziekten*.

Meer informatie over deze auto-immuunziekten (en bijbehorende onderzoeken) vindt u in de **LEMTRADA Handleiding voor de patiënt**.

○ Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)

Vaak ontwikkelen patiënten een **bloedziekte** die wordt veroorzaakt door een laag aantal bloedplaatjes. Deze ziekte wordt idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) genoemd en moet in een vroeg stadium worden opgespoord en behandeld omdat de gevolgen **ernstig of zelfs fataal** kunnen zijn. Symptomen van ITP worden beschreven in rubriek 4.

○ Nieraandoening (zoals het goodpasturesyndroom)

In zeldzame gevallen krijgen patiënten auto-immuungerelateerde problemen met hun **nieren**, zoals het goodpasturesyndroom (antiglomerulaire basalemembraanglomerulonefritis). Symptomen van deze nierziekte worden beschreven in rubriek 4. Indien onbehandeld kan deze aandoening nierfalen veroorzaken waarvoor dialyse of transplantatie is vereist, en kan deze overlijden tot gevolg hebben.

○ Schildklieraandoeningen

Patiënten krijgen zeer vaak te maken met een auto-immuunziekte van de **schildklier**, die invloed heeft op de aanmaak of regeling van de hormonen die van belang zijn voor de stofwisseling. LEMTRADA kan verschillende typen schildklieraandoeningen veroorzaken, zoals:

- **Snel werkende schildklier** (hyperthyreoïdie) waarbij de schildklier te veel hormonen produceert
- **Langzaam werkende schildklier** (hypothyreoïdie) waarbij de schildklier te weinig hormonen produceert

Symptomen van deze schildklieraandoeningen worden beschreven in rubriek 4.

Als u een schildklieraandoening ontwikkelt, zult u in de meeste gevallen voor de rest van uw leven geneesmiddelen moeten innemen om de schildklieraandoening onder controle te houden. In sommige gevallen zal uw schildklier zelfs moeten worden verwijderd.

Het is erg belangrijk dat u de juiste behandeling voor uw schildklierandoening krijgt, vooral als u zwanger wordt nadat u LEMTRADA heeft gebruikt. Een onbehandelde schildklierandoening is schadelijk voor uw ongeboren kind en kan ook na de geboorte uw kind schaden.

○ **Andere auto-immuunziekten**

Patiënten krijgen soms te maken met auto-immuunziekten van de **rode bloedcellen of witte bloedcellen**. Deze kunnen worden opgespoord via bloedonderzoeken die na behandeling met LEMTRADA regelmatig worden uitgevoerd. Als u één van deze aandoeningen krijgt, zal uw arts u dit meedelen en passende maatregelen treffen voor de behandeling ervan.

● **Infusiegerelateerde reacties**

Als bij patiënten die worden behandeld met LEMTRADA infusiegerelateerde bijwerkingen optreden gebeurt dit meestal op het moment van de toediening of binnen 24 uur na de toediening. Uw arts zal u één of meerdere andere geneesmiddelen geven om te proberen de bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen - *Infusiegerelateerde reacties*).

● **Infecties**

Patiënten die worden behandeld met LEMTRADA hebben een hoger risico op het krijgen van een **ernstige infectie** (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen - *Infecties*). Over het algemeen kunnen de infecties met gangbare geneesmiddelen worden behandeld.

Om de kans op het krijgen van een infectie te verlagen, controleert uw arts of andere geneesmiddelen die u gebruikt uw immuunsysteem kunnen beïnvloeden. Het is daarom belangrijk **dat u uw arts vertelt welke geneesmiddelen u gebruikt**.

Informeer uw arts als u voorafgaand aan de behandeling met LEMTRADA aan een ernstige infectie lijdt, **aangezien uw arts de behandeling moet uitstellen totdat de infectie genezen is**.

Patiënten die worden behandeld met LEMTRADA lopen een hoger risico op het krijgen van een herpesinfectie (bijv. **een koortslip**). In het algemeen geldt dat als een patiënt eenmaal een herpesinfectie heeft gehad, hij of zij een verhoogd risico heeft op het opnieuw krijgen van een herpesinfectie. Het is ook mogelijk om voor de eerste keer een herpesinfectie te ontwikkelen. Het wordt aangeraden dat uw arts u een geneesmiddel voorschrijft om de kans op het ontwikkelen van een herpesinfectie te verminderen. Dit geneesmiddel moet u gebruiken op de dagen waarop u met LEMTRADA wordt behandeld en gedurende een maand na behandeling met LEMTRADA.

Infecties die kunnen leiden tot **afwijkingen aan de cervix** (baarmoederhals) kunnen eveneens optreden. Een jaarlijkse screening van alle vrouwelijke patiënten wordt daarom aangeraden, bijvoorbeeld via een uitstrijkje. Uw arts kan u vertellen welke onderzoeken u nodig heeft.

Patiënten die behandeld worden met LEMTRADA, lopen ook een hoger risico op het ontwikkelen van een **listeria-infectie** (een bacteriële infectie, veroorzaakt door het eten van besmet voedsel). Een listeria-infectie kan leiden tot ernstige ziektes, waaronder meningitis, maar kan worden behandeld met het juiste geneesmiddel. Om dit risico te verminderen, moet u het eten van rauw of ongaar vlees, zachte kazen en niet-gepasteuriseerde melkproducten vermijden, twee weken voorafgaand aan, tijdens, en ten minste één maand na de LEMTRADA-behandeling.

Pneumonitis (ontsteking van de longblaasjes) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met LEMTRADA. De meeste gevallen traden op binnen de eerste maand na behandeling met LEMTRADA. Informeer uw arts als u symptomen heeft zoals kortademigheid, hoest, piepende ademhaling, pijn of beklemd gevoel op de borst, en het ophoesten van bloed, omdat dit kan worden veroorzaakt door pneumonitis.

Als u woont in een gebied waar vaak infecties met **tuberculose** voorkomen, heeft u een grotere kans om een tuberculose-infectie te krijgen. Uw arts zorgt ervoor dat u wordt onderzocht op tuberculose.

Als u drager bent van het **hepatitis-B- of hepatitis-C-virus** (die de lever beïnvloeden), is extra voorzichtigheid geboden voordat u LEMTRADA krijgt toegediend omdat niet bekend is of behandeling zou kunnen leiden tot de activering van de hepatitis-infectie. Vervolgens kan deze infectie uw lever beschadigen.

- **Eerder gediagnosticeerde kanker**

Als in het verleden de diagnose kanker bij u is gesteld, moet u dit uw arts laten weten.

- **Vaccins**

Het is niet bekend of LEMTRADA uw reactie op vaccins beïnvloedt. Als u niet alle standaardvaccinaties heeft gehad, bepaalt uw arts of u deze alsnog moet krijgen voordat u wordt behandeld met LEMTRADA. Uw arts zal met name de vaccinatie tegen mazelen overwegen, als u die nooit heeft gehad. Elke vaccinatie dient minimaal 6 weken vóór de start van een LEMTRADA-behandelingskuur te worden gegeven.

Als u onlangs LEMTRADA toegediend heeft gekregen, mag u bepaalde typen vaccins NIET krijgen (**vaccins met levend verzwakt virus**).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

LEMTRADA is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat dit geneesmiddel bij MS-patiënten in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast LEMTRADA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken (inclusief vaccinaties en kruidengeneesmiddelen)? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Behalve LEMTRADA zijn er ook andere behandelingen (inclusief behandelingen tegen MS of andere aandoeningen) die uw immuunsysteem en zodoende uw afweer tegen infecties kunnen beïnvloeden. Als u een dergelijke geneesmiddel gebruikt, kan uw arts u vragen om voorafgaand aan de behandeling met LEMTRADA het gebruik van dit geneesmiddel te staken (stoppen).

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens een LEMTRADA-behandelingskuur en gedurende vier maanden na het beëindigen van die kuur.

Extra voorzichtigheid is geboden als u na behandeling met LEMTRADA zwanger wordt en tijdens de zwangerschap een schildklier-aandoening krijgt. Schildklier-aandoeningen kunnen schadelijk zijn voor het kind (zie rubriek 2, *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel - Auto-immuunziekten*).

Borstvoeding

Het is niet bekend of LEMTRADA via de moedermelk wordt doorgegeven aan de baby, maar de mogelijkheid bestaat wel. U wordt daarom aangeraden geen borstvoeding te geven tijdens een LEMTRADA-behandelingskuur en gedurende vier maanden na het beëindigen van die kuur. Borstvoeding kan echter ook voordelen hebben (uw kind beschermen tegen infecties). Overleg daarom met uw arts als u van plan bent borstvoeding te geven. Hij/zij zal u adviseren wat u het beste kunt doen voor u en uw kind.

Vruchtbaarheid

LEMTRADA is aanwezig in uw lichaam tijdens uw behandelingskuur en het is mogelijk dat LEMTRADA nog gedurende 4 maanden in uw lichaam aanwezig is. Het is niet bekend of LEMTRADA van invloed is op de vruchtbaarheid tijdens deze periode. Raadpleeg uw arts als u overweegt zwanger te worden. Er is geen bewijs dat LEMTRADA invloed heeft op de vruchtbaarheid bij mannen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Veel patiënten ondervinden bijwerkingen op het moment van infusie of binnen 24 uur na infusie met LEMTRADA, en sommige van deze bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen de veiligheid van het besturen

van voertuigen of het gebruik van machines beïnvloeden. Als u duizelig bent, mag u geen auto rijden of machines bedienen totdat u zich beter voelt.

LEMTRADA bevat kalium en natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol **kalium** (39 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite ‘kaliumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol **natrium** (23 mg) per infusie, d.w.z. dat het in feite ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts zal u uitleggen hoe LEMTRADA wordt toegediend. Neem bij vragen contact op met uw arts.

De eerste behandeling bestaat uit één infusie per dag gedurende 5 dagen (kuur 1) en een jaar later krijgt u één infusie per dag gedurende 3 dagen (kuur 2).

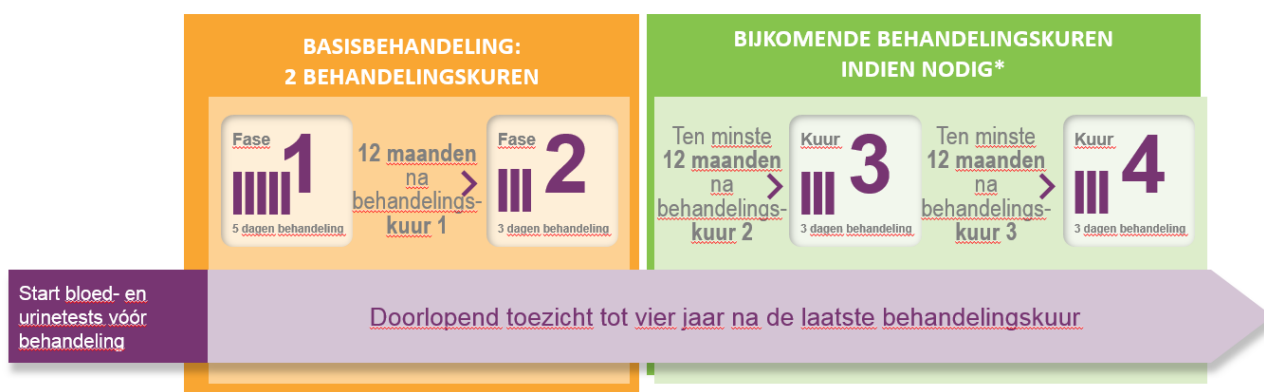
Tussen deze twee kuren wordt u niet behandeld met LEMTRADA. Twee behandelingskuren kunnen mogelijk de MS-activiteit tot 6 jaar verminderen

Sommige patiënten die tekenen of symptomen van MS vertonen na de eerste twee kuren, kunnen één of twee extra behandelingskuren ontvangen die bestaan uit één infusie per dag gedurende 3 dagen. Deze extra behandelingskuren kunnen worden toegediend ten minste twaalf maanden na de voorgaande behandelingen.

De maximale dosis per dag is één infusie.

LEMTRADA wordt toegediend als infusie in een ader. Elke infusie duurt ongeveer 4 uur. Patiënten moeten gedurende 4 jaar na de laatste infusie worden gecontroleerd op bijwerkingen en regelmatig worden onderzocht.

In het volgende diagram worden de duur van de effecten van de behandeling en de lengte van vereiste nacontrole (follow-up) aangegeven.



*OPMERKING: Een onderzoek waarbij patiënten 6 jaar werden gevolgd na hun eerste infusie (kuur 1) toonde aan dat het merendeel na de eerste 2 kuren geen verdere behandeling nodig heeft.

Controle (follow-up) na behandeling met LEMTRADA

Nadat u LEMTRADA heeft gebruikt, moet u regelmatige onderzoeken ondergaan om eventuele bijwerkingen op tijd te kunnen opsporen en behandelen. Deze onderzoeken moeten tot 4 jaar na de laatste infusie worden uitgevoerd en worden beschreven in rubriek 4 *Mogelijke bijwerkingen*.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Patiënten die per ongeluk te veel LEMTRADA in één infusie kregen toegediend, kregen ernstige bijwerkingen, zoals hoofdpijn, huiduitslag, lage bloeddruk of verhoogde hartslag. Doses hoger dan de aanbevolen dosis kunnen leiden tot ernstigere of langer aanhoudende infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4) of een grotere invloed op het immuunsysteem. Behandeling bestaat uit het staken van LEMTRADA-toediening en het behandelen van de symptomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is onwaarschijnlijk dat u een dosis mist aangezien deze door een beroepsoefenaar in de gezondheidszorg wordt toegediend. Hoe dan ook, in geval van een gemiste dosis mag deze niet worden toegediend op dezelfde dag als een geprogrammeerde dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De **belangrijkste bijwerkingen** zijn de **auto-immuunziekten**, beschreven in rubriek 2, waaronder:

- **ITP (bloedziekte met te weinig bloedplaatjes)**, (vaak voorkomende bijwerking, bij maximaal 1 op 10 personen): kan zich uiten als kleine verspreide rode, roze of paarse vlekjes op uw huid; blauwe plekken die gemakkelijk ontstaan; bloedende wondjes die moeilijker te stelpen zijn; heviger, langere of frequentere menstruatieperioden dan normaal; bloedingen tussen twee menstruatieperioden in; bloedend tandvlees; bloedneus terwijl u niet eerder een bloedneus heeft gehad of een bloedneus die langer aanhoudt dan normaal; ophoesten van bloed.
- **nieraandoeningen**, (zelden voorkomende bijwerkingen, bij maximaal 1 op 1000 personen): kunnen zich uiten als bloed in de urine (uw urine is rood of theekeurig), of als zwelling van benen of voeten. Deze kunnen ook schade aan uw longen tot gevolg hebben, hetgeen kan leiden tot het ophoesten van bloed.

Indien u één van de symptomen van een bloedziekte of een nieraandoening opmerkt, moet u meteen contact opnemen met uw arts om de symptomen te melden. Als u uw arts niet kunt bereiken, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen.

- **schildklierandoeningen**, (zeer vaak voorkomende bijwerkingen, bij meer dan 1 op 10 personen): uiten zich als overmatig zweten; onverklaard gewichtsverlies of onverklaarde gewichtstoename; zwelling van het oog; nervositeit; snelle hartslag; het koud hebben; vermoeidheid die verergert; of constipatie terwijl u daar eerder geen last van had.
- **Aandoeningen van rode en witte bloedcellen**, (soms voorkomende bijwerkingen, bij maximaal 1 op 100 personen) gediagnosticeerd bij bloedonderzoeken.

Al deze ernstige bijwerkingen kunnen zich vele jaren na de laatste toediening van LEMTRADA voordoen. **Indien u een van de symptomen opmerkt, moet u meteen contact opnemen met uw arts om deze te melden.** Er vindt ook regelmatig bloed- en urineonderzoek plaats, zodat u **tijdig kunt worden behandeld** als u een van deze aandoeningen krijgt.

Overzicht van de onderzoeken naar auto-immuunziekten:

Test	Wanneer?	Hoe lang?
Bloedonderzoek (voor de opsporing van alle belangrijke ernstige bijwerkingen die hierboven zijn vermeld)	Vóór aanvang van de behandeling en elke maand na de behandeling	Tot 4 jaar na de laatste LEMTRADA-infusie

Urineonderzoek (aanvullend onderzoek voor de opsporing van nieraandoeningen)	Vóór aanvang van de behandeling en elke maand na de behandeling	Tot 4 jaar na de laatste LEMTRADA-infusie
--	--	--

Indien u na deze tijd symptomen van ITP, nier- of schildklieraandoeningen heeft, zal uw arts meer tests uitvoeren. U moet ook voortdurend letten op klachten en symptomen van bijwerkingen na vier jaar, zoals beschreven in uw *Handleiding voor de patiënt* en u moet uw *Patiëntenwaarschuwingskaart* bij u blijven dragen.

Een andere **belangrijke bijwerking** is een **verhoogd risico op infecties** (hieronder vindt u meer informatie over hoe vaak patiënten een infectie krijgen). De meeste infecties zijn licht van aard, maar **ernstige infecties** kunnen voorkomen.

Neem meteen contact op met uw arts wanneer u een van de symptomen van een infectie opmerkt.

- Koorts en/of koude rillingen
- Gezwollen lymfeklieren

Om het risico op bepaalde infecties te verlagen, kan uw arts u inenten tegen mazelen en/of andere inenting overwegen die eventueel noodzakelijk voor u zijn (zie rubriek 2: *Wat moet u weten voordat LEMTRADA wordt toegediend - Vaccins*). U arts kan u ook een geneesmiddel tegen koude rillingen voorschrijven (zie rubriek 2: *Wat moet u weten voordat LEMTRADA wordt toegediend - Infecties*).

De **vaakst voorkomende bijwerkingen** zijn **infusiegerelateerde reacties** (hieronder vindt u meer informatie over hoe vaak deze voorkomen), die zich op het moment van de toediening of binnen 24 uur na de toediening kunnen voordoen. Deze bijwerkingen zijn in de meeste gevallen licht van aard, maar ernstige reacties kunnen voorkomen. In enkele gevallen kunnen allergische reacties voorkomen.

Uw arts zal u voorafgaand aan elk van de eerste 3 infusies van een LEMTRADA-kuur geneesmiddelen (corticosteroïden) geven om de infusiegerelateerde reacties te verminderen. Andere behandelingen om deze reacties te beperken kunnen ook worden gegeven vóór de infusie of zodra u symptomen hebt. Daarnaast wordt u gedurende de infusie tot 2 uur nadat de infusie is voltooid gecontroleerd. In het geval van ernstige bijwerkingen kan de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestaakt.

Zie de **LEMTRADA Handleiding voor de patiënt** voor meer informatie over deze bijwerkingen.

De volgende **bijwerkingen** kunnen zich voordoen:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 personen)

- **Infusiegerelateerde reacties** die zich op het moment van de toediening of binnen 24 uur na de toediening kunnen voordoen: veranderingen in de hartslag, hoofdpijn, huiduitslag, huiduitslag over het lichaam, koorts, netelroos, rillingen, jeuk, rood worden van het gezicht en de hals, vermoeidheid, misselijkheid.
- **Infecties:** luchtweginfecties, zoals verkoudheid en ontsteking van de neusbijholten, urineweginfecties, herpesinfecties waaronder herpes-zoster-infecties.
- Verlaagd aantal witte bloedcellen (lymfocyten, leukocyten)
- Schildklieraandoeningen zoals een te snel of te langzaam werkende schildklier

Vaak (bij maximaal 1 op 10 personen)

- **Infusiegerelateerde reacties** die zich op het moment van de toediening of binnen 24 uur na de toediening kunnen voordoen: indigestie, pijn op de borst, pijn, duizeligheid, veranderde smaak, slapeloosheid, moeilijk ademen of kortademigheid, lage bloeddruk, pijn op de infusieplaats
- **Infecties:** hoesten, oorinfectie, griepachtige ziekte, bronchitis, longontsteking, orale of vaginale schimmelinfectie, gordelroos, koortsblaas, gezwollen of vergrote lymfeklieren, griep

- Een toename van een aantal witte bloedcellen zoals neutrofielen, eosinofielen (verschillende soorten witte bloedcellen), bloedarmoede, een afname van het percentage rode bloedcellen, gemakkelijk of overmatig kneuzen of bloeden, gezwollen lymfeklieren
- Pijn in de rug, nek of armen of benen, spierpijn, spierspasmen, gewrichtspijn, pijnlijke mond of keel
- ontsteking van mond/tandvlees/tong
- algeheel onwelbehagen, zwakte, braken, diarree, buikpijn, buikgriep, hik
- afwijkende levertest
- maagzuur
- afwijkingen die bij onderzoeken worden gevonden: bloed of eiwit in de urine, verlaagde hartslag, onregelmatige of abnormale hartslag, hoge bloeddruk, verstoorde nierfunctie, witte bloedcellen in de urine
- kneuzing
- terugkerende MS-aanval
- beven, gevoelsverlies, branderig of prikkelend gevoel
- auto-immuun snel of langzaam werkende schildklier, schildklierantilichamen of struma (zwellen van de schildklier in de hals)
- zwelling van armen en/of benen
- problemen met het zicht, conjunctivitis, oogziekte die samenhangt met schildklierandoeningen
- gevoel van draaierigheid of verlies van evenwicht
- gevoel van angst, depressie
- abnormaal hevige, langdurige en onregelmatige menstruatie
- acne, roodheid van de huid, overmatig zweten, verkleuring van de huid
- bloedneus, blauwe plekken
- haaruitval

Soms (bij maximaal 1 op 100 personen)

- **Infecties:** tandinfectie, tandabsces, buikgriep, tandvleesontsteking, nagelschimmel, ontstoken amandelen, acute sinusitis, bacteriële huidinfectie, pneumonitis
- voetschimmel
- overdreven immuunreactie
- abnormaal vaginaal uitstrijkje, bacteriële vaginale infectie
- verhoogde sensibiliteit, verstoorde sensibiliteit zoals een doof gevoel, tintelingen of pijn
- dubbel zicht
- oorpijn
- moeite met slikken, keelirritatie, astma, productieve hoest
- gewichtsverlies, gewichtstoename, afname rode bloedcellen, toename bloedglucose, toename in grootte van rode bloedcellen
- constipatie, oprisping van maagzuur, droge mond
- rectaal bloeden
- bloedend tandvlees
- afgenomen eetlust
- blaren, nachtzweet, gezwollen gelaat, dermatitis, eczeem, huidlaesies
- spier- en botpijn, stijfheid, ongemak aan armen of benen, spierpijn op de borst
- nierstenen, uitscheiding van ketonen in de urine
- afgenomen/zwak immuunsysteem
- toename in aantal witte bloedcellen: monocytose

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Listeriosis/listeria-meningitis

Overhandig de *Patiëntenwaarschuwingskaart* en de bijsluiter aan elke arts die betrokken is bij uw behandeling, niet alleen aan uw neuroloog.

Deze informatie vindt u ook op de *Patiëntenwaarschuwingskaart* en in de *Handleiding voor de patiënt* die u van uw arts heeft ontvangen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Het wordt aangeraden om het product onmiddellijk na verdunning te gebruiken vanwege het mogelijke risico op microbiële besmetting. Als het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product mag niet langer dan 8 uur bij 2°C - 8°C worden bewaard en moet worden beschermd tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is alemtuzumab.

Elke injectieflacon bevat 12 mg alemtuzumab in 1,2 ml.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E339)
- dinatriumedetaat
- kaliumchloride (E508)
- kaliumdiwaterstoffosfaat (E340)
- polysorbaat 80 (E433)
- natriumchloride
- water voor injecties

Hoe ziet LEMTRADA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

LEMTRADA is een helder, kleurloos of lichtgeel concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met stop.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford

OX4 2SU
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Verenigd Koninkrijk

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Voor de voorlichting van patiënten over potentiële bijwerkingen en instructies voor wat te doen in het geval van bepaalde bijwerkingen, zijn de volgende materialen over risicobeperking beschikbaar:

- 1 Patiëntenwaarschuwingskaart: Deze kaart bevat informatie over het gebruik van LEMTRADA bij deze patiënt en wordt door de patiënt ter informatie overhandigd aan andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
- 2 Handleiding voor de patiënt: Bevat meer informatie over auto-immuunreacties, infecties en andere informatie.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Informatie over het minimaliseren van risico's – auto-immuunziekten

- Het is erg belangrijk dat uw patiënt het belang van periodieke onderzoeken inziet (gedurende 4 jaar na de laatste infusie), zelfs als hij/zij geen symptomen heeft en de MS goed onder controle is.
- Plan en beheer de periodieke onderzoeken in overleg met uw patiënt.
- Wanneer de patiënt niet deelneemt aan de onderzoeken, moet u de patiënt verder adviseren en wijzen op de risico's wanneer geplande onderzoeken worden gemist.
- U moet de onderzoeksresultaten van de patiënten controleren en alert blijven op symptomen van bijwerkingen.
- Neem de LEMTRADA *Handleiding voor de patiënt* en de *Bijsluiter* samen met de patiënt door. Adviseer de patiënt om alert te zijn op symptomen die te maken hebben met auto-immuunziekten en bij twijfel medische hulp in te roepen.

Voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg is eveneens educatiemateriaal beschikbaar:

- LEMTRADA Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- LEMTRADA Trainingsmodule
- LEMTRADA Checklist voor de arts

Lees de Samenvatting van de productkenmerken (beschikbaar op de bovengenoemde EMA-website) voor meer informatie.

Informatie over het voorbereiden van de LEMTRADA-infusie en controle van de patiënt

- Gedurende de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur moeten patiënten onmiddellijk vóór toediening van LEMTRADA premedicatie met corticosteroiden krijgen. Premedicatie met antihistaminica en/of antipyretica vóór toediening van LEMTRADA kan eveneens worden overwogen.

- Alle patiënten moeten tijdens een behandelingskuur tot 1 maand na beëindiging van de kuur een oraal anti-herpesmiddel krijgen. In klinische onderzoeken kregen patiënten tweemaal per dag aciclovir 200 mg of gelijkwaardig toegediend.
- Voer de onderzoeken en screening uit zoals beschreven in rubriek 4 van de Samenvatting van de productkenmerken.
- Controleer de inhoud van elke injectieflacon vóór toediening op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het product mag niet worden gebruikt als het deeltjes bevat of als het concentraat is verkleurd.

INJECTIEFLACONS NIET SCHUDDEN VOOR GEBRUIK.

- Zuig met een aseptische techniek 1,2 ml LEMTRADA uit de injectieflacon en injecteer in 100 ml 0,9% natriumchlorideoplossing voor infusie (9 mg/ml) of 5% glucoseoplossing voor infusie. De infuuszak voorzichtig omdraaien om de oplossing te mengen. Ga voorzichtig te werk om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen.
- Dien de LEMTRADA-infusieoplossing intraveneus gedurende ongeveer 4 uur toe.
- U mag geen andere geneesmiddelen aan de LEMTRADA-infusieoplossing toevoegen of simultaan via dezelfde intraveneuze slang toedienen.
- Het wordt aangeraden om het product-onmiddellijk na verdunning te gebruiken vanwege het mogelijke risico op microbiële contaminatie. Als het product niet meteen wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product mag niet langer dan 8 uur bij 2°C - 8°C worden bewaard en moet worden beschermd tegen licht.
- Volg de procedures voor correcte verwerking en afvoer van het product. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- Na elke infusie moet de patiënt gedurende 2 uur worden geobserveerd op infusiegerelateerde reacties. Indien nodig dient symptomatische behandeling te worden ingesteld - zie de Samenvatting van de productkenmerken. Blijf de patiënt elke maand onderzoeken op auto-immuunziekten, tot 4 jaar na de laatste infusie. Zie de *LEMTRADA Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg* voor meer informatie. Of lees de Samenvatting van de productkenmerken op de bovengenoemde EMA-website.