

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml).

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une suspension de cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en culture dans un milieu nutritif. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par perfusion, c'est-à-dire qu'il est considéré comme sans potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par perfusion, c'est-à-dire qu'il est considéré comme sans sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution limpide, incolore à légèrement jaune, de pH compris entre 7,0 et 7,4.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.

Un matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques devra être disponible lors de la perfusion.

Les patients traités par LEMTRADA doivent recevoir la Carte et le Guide Patient et être informés des risques de LEMTRADA (voir aussi la notice).

Posologie

La dose d'alemtuzumab recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles initiaux de traitement et jusqu'à 2 cycles additionnels de traitement si nécessaire.

Traitement initial de 2 cycles :

- Premier cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg)

- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le premier cycle de traitement.

Jusqu'à 2 cycles de traitement supplémentaires peuvent être envisagés si nécessaire (voir rubrique 5.1) :

- Troisième ou quatrième cycle : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés au moins 12 mois après le précédent cycle de traitement chez les patients atteints de sclérose en plaques active définie par des paramètres cliniques ou IRM. (voir rubrique 5.1).

Les doses oubliées ne doivent pas être administrées le même jour qu'une dose planifiée.

Suivi des patients

Le schéma d'administration recommandé est initialement de 2 cycles de traitement avec jusqu'à 2 cycles supplémentaires si nécessaire (voir posologie), avec une surveillance particulière des patients depuis l'instauration du premier cycle de traitement et pendant une période de 48 mois après la dernière perfusion du deuxième cycle de traitement. Si un troisième ou quatrième cycle additionnel est administré, il faudra continuer le suivi de la sécurité d'emploi du médicament jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion (voir rubrique 4.4).

Prémédication

Une prémédication par corticoïdes doit être administrée aux patients juste avant la perfusion de LEMTRADA pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 1 000 mg de méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours de chaque cycle de traitement par LEMTRADA.

Une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques peut également être envisagée avant l'administration de LEMTRADA.

Une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement par LEMTRADA (voir également « Infections » à la rubrique 4.4). Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour.

Populations spéciales

Sujet âgé

Les études cliniques n'avaient inclus aucun patient de plus de 61 ans. Il n'a donc pas été possible de déterminer si ces patients avaient une réponse au traitement différente de celle des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique ou rénale

LEMTRADA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LEMTRADA chez les enfants atteints de SEP et âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'est pas pertinent d'administrer alemtuzumab chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

LEMTRADA doit être dilué avant la perfusion. La solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse sur une période d'environ 4 heures.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Patients ayant une infection sévère active non résolue.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de LEMTRADA n'est pas recommandée chez les patients atteints de SEP sans activité de la maladie ou ceux dont la maladie est stabilisée par un traitement de fond.

Les patients sous LEMTRADA doivent recevoir la notice, une Carte et un Guide Patient. Avant le début du traitement, les patients doivent être informés des risques et des bénéfices, ainsi que de la nécessité d'effectuer un suivi à partir du cycle d'initiation jusqu'à 48 mois suivants la dernière perfusion du deuxième cycle de traitement de LEMTRADA. Si un cycle additionnel est administré, le suivi de la sécurité d'emploi de LEMTRADA devra être prolongé jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.

Auto-immunité

Le traitement peut entraîner la formation d'auto-anticorps et augmenter le risque de pathologies auto-immunes, notamment un purpura thrombopénique immunologique (PTI), des troubles thyroïdiens ou, dans de rares cas, des néphropathies (par exemple maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire) et des hépatites auto-immunes. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients atteints de pathologies auto-immunes autres que la SEP, bien que les données disponibles n'indiquent aucune exacerbation des pathologies auto-immunes pré-existantes après un traitement par LEMTRADA.

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Des cas graves de PTI ont été rapportés chez 12 (1 %) patients traités au cours des études cliniques dans la SEP (correspondant à un taux annuel de 4,7 événements/1000 patient année). Douze événements graves supplémentaires de PTI ont été rapportés avec un suivi médian de 6,1 ans (maximum 12 ans) (taux cumulatif annualisé de 2,8 événements/1000 patient année). Au cours d'une étude clinique, un patient atteint de SEP a présenté un PTI n'ayant pas été diagnostiqué avant la mise en place de la surveillance mensuelle systématique de la formule sanguine ; ce patient est décédé des suites d'une hémorragie intracérébrale. Dans 79,5% des cas, les PTI sont apparus dans les 4 années suivant la première exposition. Cependant dans certains cas les PTI sont apparus plusieurs années après. Les signes cliniques d'un PTI peuvent inclure (sans s'y limiter) une tendance aux ecchymoses, des pétéchies, des saignements cutanéomuqueux spontanés (par exemple épistaxis, hémoptysie), des méno-métrorragies. Une hémoptysie peut également constituer un signe de maladie anti-MBG (voir ci-dessous) et un diagnostic différentiel approprié doit être réalisé. Rappeler au patient de rester attentif à l'apparition de signes cliniques éventuels et de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes.

Une numération formule sanguine avec numération plaquettaire doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Au bout de ce délai, des analyses doivent être réalisées si des données cliniques suggèrent l'existence d'un PTI. En cas de suspicion de PTI, il convient de réaliser immédiatement une numération formule sanguine avec numération plaquettaire.

Si la survenue d'un PTI est confirmée, une prise en charge médicale appropriée doit immédiatement être mise en œuvre, incluant la consultation immédiate d'un spécialiste. Les données des études cliniques dans la SEP ont montré que le suivi, les bilans sanguins mensuels et l'éducation à la reconnaissance des signes et symptômes de PTI ont permis leur détection et leur traitement précoces. L'évolution a été favorable sous traitement de première intention pour la plupart des patients.

Le risque potentiel associé à une reprise du traitement par LEMTRADA après la survenue d'un PTI n'est pas connu.

Néphropathies

Des néphropathies, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), ont été observées chez 6 (0,4 %) patients dans les études cliniques dans la SEP avec un suivi médian de 6,1 ans (maximum 12 ans). Ces néphropathies sont généralement survenues dans les 39 mois suivant la dernière administration de LEMTRADA. Dans les études cliniques, deux cas graves de maladie des anticorps anti-MBG ont été observés, précocement identifiés grâce aux examens cliniques et biologiques, ils ont évolué favorablement sous traitement.

Les manifestations cliniques d'une néphropathie peuvent inclure une élévation de la créatininémie, une hématurie et/ou une protéinurie. Bien qu'aucun cas n'ait été observé aux cours des études cliniques, une hémorragie alvéolaire se manifestant sous la forme d'une hémoptysie peut survenir associée à la maladie des anticorps anti-MBG. Une hémoptysie peut également constituer un signe de PTI (voir ci-dessus) et un diagnostic différentiel approprié doit être réalisé. Il convient de rappeler au patient de rester attentif à l'apparition de signes cliniques éventuels et de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes. La maladie des anticorps anti-MBG peut entraîner une défaillance rénale nécessitant une dialyse et/ou une greffe si elle n'est pas traitée rapidement et peut mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement.

Une créatininémie doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Un examen microscopique des urines doit être réalisé avant l'instauration du traitement puis mensuellement jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Des modifications cliniquement significatives de la créatininémie par rapport aux valeurs initiales, une hématurie inexpliquée et/ou une protéinurie doivent inciter à réaliser des examens approfondis pour détecter une néphropathie, et à consulter immédiatement un spécialiste. La détection et la mise en œuvre d'un traitement précoces peuvent améliorer le pronostic d'une néphropathie. Au-delà de cette période, des analyses devront être réalisées si des données cliniques suggèrent une néphropathie.

Le risque potentiel associé à une reprise du traitement par LEMTRADA après la survenue d'une néphropathie n'est pas connu.

Troubles thyroïdiens

Des troubles endocriniens incluant des troubles thyroïdiens auto-immuns ont été observés chez 36,8 % des patients traités par LEMTRADA 12 mg au cours des études cliniques dans la SEP avec un suivi médian de 6,1 ans (maximum 12 ans) après la première administration. L'incidence de troubles thyroïdiens était plus élevée chez les patients présentant des antécédents de troubles thyroïdiens, tant dans le groupe LEMTRADA que dans le groupe interféron bêta-1a (IFNB-1a). LEMTRADA ne doit être administré à des patients atteints de troubles thyroïdiens uniquement si le profil bénéfices-risques est favorable. Les troubles thyroïdiens auto-immuns observés comprenaient des hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies. La plupart des événements ont été d'intensité légère à modérée. Des événements endocriniens graves sont survenus chez 4,4 % des patients, la maladie de Basedow (également appelée maladie de Graves), une hyperthyroïdie, une hypothyroïdie, une thyroïdite auto-immune et un goitre ont affecté plus d'un patient. La plupart des événements thyroïdiens ont été pris en charge par un traitement médical habituel, néanmoins certains patients ont nécessité une intervention chirurgicale. Lors des essais cliniques, les patients ayant développé des événements thyroïdiens ont cependant pu être retraités par LEMTRADA. Bien que l'expérience soit limitée, les patients ayant été retraités n'ont généralement pas présenté d'exacerbation des troubles thyroïdiens. La possibilité d'un traitement supplémentaire par LEMTRADA doit être envisagée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient.

Un bilan thyroïdien avec mesure du taux de thyrotropine (TSH), doit être réalisé avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Au bout de ce délai, des examens devront être réalisés en cas de symptômes cliniques suggérant la présence d'un trouble thyroïdien.

Les troubles thyroïdiens représentent un risque particulier chez la femme enceinte (voir rubrique 4.6).

Dans les études cliniques, 74% des patients ayant des anticorps anti-péroxydase (anti-TPO) à l'inclusion ont présenté un événement thyroïdien comparé aux 38% des patients ayant un statut négatif à l'inclusion. La grande majorité (environ 80 %) des patients ayant présenté un événement thyroïdien après le traitement avaient des anticorps anti-TPO négatifs à l'inclusion. Quels que soient les résultats de leur test des anticorps

anti-TPO avant le traitement, les patients sont donc susceptibles de développer un effet indésirable thyroïdien et doivent réaliser tous les examens périodiques comme décrits ci-dessus.

Cytopénies

Des suspicions de cytopénies auto-immunes telles que neutropénie, anémie hémolytique et pancytopenie, ont été peu fréquemment rapportées au cours des études cliniques dans la SEP. Les résultats de la numération formule sanguine avec numération plaquettaire (voir ci-dessus information sur le PTI) permettent de détecter une cytopénie. Si une cytopénie est confirmée, une prise en charge médicale appropriée doit être rapidement mise en œuvre, incluant l'avis d'un spécialiste.

Hépatite auto-immune et atteinte hépatique

Des cas d'atteintes hépatiques y compris des élévations du taux de transaminases sériques et des hépatites auto-immunes (y compris des cas d'issue fatale) ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA. La fonction hépatique doit être évaluée avant et pendant le traitement. Les patients doivent être informés du risque d'atteinte hépatique et des symptômes associés. En cas d'apparition de ces symptômes, le traitement ne doit être ré-administré qu'après une évaluation rigoureuse.

Réactions liées à la perfusion (RAP)

Dans les études cliniques, les réactions liées à la perfusion (RAP) ont été définies comme tout évènement indésirable survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. La plupart de ces réactions peuvent être dues à la libération de cytokines pendant la perfusion. La plupart des patients traités par LEMTRADA au cours des études cliniques dans la SEP ont rapporté des RAP d'intensité légère à modérée pendant l'administration et/ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. L'incidence des RAP était plus élevée au cours du 1^{er} cycle que dans les cycles suivants. L'analyse de l'ensemble des suivis disponibles, incluant le suivi des patients ayant reçus des cycles de traitement supplémentaires, a mis en évidence que les réactions les plus fréquemment observées correspondaient à des céphalées, des éruptions cutanées, de la fièvre, des nausées, une urticaire, un prurit, une insomnie, des frissons, des bouffées vasomotrices, une fatigue, une dyspnée, une dysgueusie, une gêne thoracique, une éruption généralisée, une tachycardie, une bradycardie, une dyspepsie, des étourdissements et des douleurs. Des réactions graves sont survenues chez 3 % des patients, notamment des cas de céphalées, fièvre, d'urticaire, de tachycardie, de fibrillation auriculaire, de nausées, de gêne thoracique et d'hypotension. Les signes cliniques d'anaphylaxie peuvent être similaires à ceux des réactions liées à la perfusion, bien qu'ils soient généralement plus sévères ou susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les réactions attribuées à l'anaphylaxie ont été rapportées plus rarement que celles liées à la perfusion.

Il est recommandé de prémédiquer les patients afin de limiter les réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.2). La plupart des patients inclus dans les études cliniques ont reçu au moins une fois une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques avant la perfusion de LEMTRADA. Les patients peuvent toutefois présenter des RAP malgré une prémédication. Une surveillance est recommandée pendant et jusqu'à deux heures après la perfusion de LEMTRADA. En cas de survenue de RAP, un traitement symptomatique approprié doit être mis en œuvre. Si la perfusion n'est pas bien tolérée, sa durée peut être prolongée. En cas de réactions sévères, l'arrêt immédiat de la perfusion intraveineuse doit être envisagé. Au cours des études cliniques, les réactions anaphylactiques ou graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été très rares. Les médecins doivent connaître les antécédents cardiaques du patient car les réactions liées à la perfusion peuvent inclure des symptômes cardiaques tels qu'une tachycardie. Le matériel nécessaire à la prise en charge des réactions anaphylactiques ou graves doit être disponible.

Autres réactions graves chronologiquement associées à la perfusion d'alemtuzumab

Au cours de l'utilisation post commercialisation, des cas d'hémorragie pulmonaire alvéolaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (y compris des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques) et des dissections artérielles cervico-céphaliques (p. ex. vertèbre, carotide) ont été signalés. Les réactions peuvent survenir à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement. Dans la majorité des cas, le délai de survenue après perfusion de LEMTRADA était compris entre 1 et 3 jours. Les

patients doivent être informés sur les signes et les symptômes, et doivent consulter immédiatement un médecin en cas de survenue d'un de ces symptômes.

Les signes vitaux, y compris la pression artérielle, doivent être surveillés avant et régulièrement pendant la perfusion de LEMTRADA. Si des changements cliniquement significatifs sont observés au niveau des fonctions vitales, l'interruption de la perfusion et une surveillance supplémentaire, y compris la réalisation d'un ECG, doivent être envisagées.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Au cours de l'utilisation post commercialisation, des cas de LHH ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes et symptômes cliniques d'inflammation systémique extrême. Elle est associée à un taux de mortalité élevé si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de manière précoce. Les symptômes rapportés sont survenus dans les quelques mois et jusqu'à 4 ans après le début du traitement. Les patients développant des manifestations pathologiques précoces d'activation immunitaire doivent immédiatement être pris en charge et un diagnostic de LHH doit être envisagé.

Infections

Des infections sont survenues chez 71 % des patients traités par LEMTRADA, contre 53 % des patients traités par injection sous-cutanée d'interféron bêta-1a [IFNB 1a] (44 µg 3 fois par semaine) au cours des études cliniques contrôlées d'une durée de 2 ans dans la SEP. Ces infections étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les infections plus fréquemment observées chez les patients traités par LEMTRADA versus celles observées chez les patients traités par IFNB 1a ont été : nasopharyngite, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, herpès buccal, grippe et bronchite. Des infections graves sont survenues chez 2,7 % des patients traités par LEMTRADA, contre 1 % des patients traités par IFNB-1a au cours des études cliniques dans la SEP. Les infections graves observées chez les patients traités par LEMTRADA ont été : appendicite, gastro-entérite, pneumonie, zona et infection dentaire. Les infections ont été généralement d'une durée habituelle et guéries sous traitement médical habituel.

Le taux annuel cumulé d'infections était de 0,99 sur un suivi médian de 6,1 ans (maximum 12 ans) de suivi depuis la première exposition à LEMTRADA, comparé à 1,27 au cours des études cliniques contrôlées.

Des infections graves par le virus varicelle-zona (VZV), incluant primo-infection et réactivation du VZV, ont été plus fréquentes chez les patients traités par LEMTRADA (0,4 %) que chez ceux traités par IFNB-1a (0 %) dans les études cliniques. Des infections gynécologiques par le virus papilloma humain (VPH), avec dysplasie du col utérin et verrues anogénitales, ont également été rapportées chez les patientes du groupe LEMTRADA (2 %). Il est recommandé de réaliser un test de dépistage annuel du VPH chez les patientes.

Des infections à cytomégalo-virus (CMV), y compris des cas de réactivation du CMV ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas sont survenus dans les deux mois suivant l'administration d'alemtuzumab. Avant le début du traitement, l'évaluation du statut immunitaire sérologique peut être envisagée conformément aux lignes directrices locales.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA et IFNB-1a au cours des études cliniques. Des cas de tuberculose active et latente incluant quelques cas de tuberculose disséminée ont été rapportés chez 0,3 % des patients traités par LEMTRADA, généralement en zone d'endémie. Avant le début du traitement, une éventuelle tuberculose active ou non (latente) doit être recherchée chez tous les patients conformément aux recommandations locales.

Des cas de Listériose/méningite à *Listeria* ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA, en général dans le mois qui suit la perfusion de LEMTRADA. Afin de réduire ce risque d'infection, les patients traités par LEMTRADA, doivent éviter l'ingestion de viandes crues ou insuffisamment cuites, les fromages à pâte molle et les produits laitiers non pasteurisés dans les deux semaines avant, pendant et au moins un mois après les perfusions de LEMTRADA.

Des infections fongiques superficielles, en particulier des candidoses vaginale ou orale, ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par LEMTRADA (12 %) que chez ceux traités par IFNB-1a (3 %) au cours des études cliniques dans la SEP.

Des cas de pneumopathie ont été rapportés chez les patients ayant reçu des perfusions de LEMTRADA. La plupart sont survenus au cours du premier mois de traitement par LEMTRADA. Il est recommandé aux patients de signaler tout symptôme de pneumopathie, tel qu'un essoufflement, une toux, une respiration sifflante, une douleur ou oppression thoracique et une hémoptysie.

L'initiation du traitement par LEMTRADA doit être retardée chez les patients ayant une infection sévère active jusqu'à résolution. Il convient d'expliquer aux patients traités par LEMTRADA la nécessité de signaler tout symptôme d'infection à leur médecin.

Une prophylaxie par voie orale contre le virus de l'herpès doit être initiée dès le premier jour du traitement par LEMTRADA et poursuivie pendant au moins un mois après chaque cycle de traitement. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour.

Dans le traitement de la SEP, LEMTRADA n'a pas été administré en association ou à la suite de traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs. Comme c'est le cas pour les autres immunomodulateurs, leurs effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire du patient doivent être pris en compte lors de l'administration de LEMTRADA. L'utilisation concomitante de LEMTRADA avec l'un de ces traitements pourrait augmenter le risque d'immunosuppression.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de LEMTRADA et une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), les patients présentant des signes d'infection active ou chronique ayant été exclus des études cliniques. Un dépistage des patients à haut risque d'infection par le VHB et/ou le VHC avant instauration d'un traitement par LEMTRADA doit être envisagé. Une attention particulière doit être exercée en cas de prescription de LEMTRADA à des patients porteurs du VHB et/ou du VHC car ils présentent un risque d'atteinte irréversible du foie en cas de réactivation du virus.

Cholécystite alithiasique aigue

LEMTRADA est susceptible d'augmenter le risque de cholécystite alithiasique aigue. Dans les études contrôlées, 0,2% des patients atteints de sclérose en plaque traités par LEMTRADA ont développé une cholécystite alithiasique aigue, comparé à 0% chez les patients traités par IFNB-1a. Lors du suivi après commercialisation, des cas additionnels de cholécystite alithiasique aigue ont été rapportés chez les patients traités par LEMTRADA. Le délai d'apparition des symptômes allait de moins de 24h à 2 mois après la perfusion de LEMTRADA. La plupart des patients ont été traités de façon conservatrice avec des antibiotiques et ont récupéré sans intervention chirurgicale alors que d'autres patients ont subi une cholécystectomie. Les symptômes d'une cholécystite alithiasique aigue incluent des douleurs abdominales, une sensibilité abdominale, de la fièvre, des nausées et des vomissements. La cholécystite alithiasique aigue est une pathologie qui peut être associée à un taux élevé de morbidité et mortalité si elle n'est pas diagnostiquée et traitée tôt. Si une cholécystite alithiasique aigue est suspectée, il convient de l'évaluer et de la traiter rapidement.

Malignité

Comme c'est le cas pour les autres immunomodulateurs, il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par LEMTRADA chez les patients présentant une pathologie maligne préexistante et/ou en cours. On ignore actuellement si LEMTRADA augmente le risque d'apparition de cancers de la thyroïde, les manifestations auto-immunes thyroïdiennes pouvant constituer un facteur de risque de malignité thyroïdienne.

Contraception

Un passage transplacentaire et une activité pharmacologique potentielle de LEMTRADA ont été observés chez la souris pendant la gestation et après la naissance. Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement par LEMTRADA (voir rubrique 4.6).

Vaccins

Il est recommandé aux patients de mettre leurs vaccins à jour selon les recommandations locales au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. La réponse immunitaire à un vaccin après le traitement par LEMTRADA n'a pas été étudiée.

La sécurité d'une vaccination par un virus vivant après un cycle de traitement par LEMTRADA n'a pas été formellement étudiée au cours des études cliniques dans la SEP. Ce type de vaccin ne doit donc pas être administré à des patients atteints de SEP ayant récemment été traités par LEMTRADA.

Test de dépistage des anticorps/vaccination contre le virus du varicelle-zona

Comme pour tout médicament modifiant la réponse immunitaire, une sérologie VZV doit être réalisée avant tout cycle de traitement par LEMTRADA chez les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre le VZV. La vaccination contre le VZV des patients ayant une sérologie négative doit être envisagée avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. Pour garantir une efficacité optimale du vaccin, le traitement par LEMTRADA devra être initié au plus tôt 6 semaines après la vaccination.

Analyses biologiques recommandées pour la surveillance des patients

Des analyses biologiques doivent être réalisées régulièrement jusqu'à 48 mois après le dernier cycle de traitement par LEMTRADA afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune :

- Numération formule sanguine et plaquettaire (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Créatininémie (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Analyse microscopique des urines (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Bilan thyroïdien avec dosage de TSH (avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois)

Au-delà de cette période, des analyses supplémentaires seront nécessaires en présence de tout résultat clinique suggérant l'existence d'une néphropathie ou de troubles thyroïdiens.

Informations relatives à l'utilisation de l'alemtuzumab avant l'autorisation de mise sur le marché de LEMTRADA en dehors des études réalisées par le titulaire :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avant l'autorisation de mise sur le marché dans la SEP de LEMTRADA, lors de l'administration de l'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) et dans d'autres pathologies, à des doses plus élevées (par exemple 30 mg) et plus fréquentes que celles recommandées dans le traitement de la SEP. Ces effets indésirables ayant été rapportés spontanément et dans une population difficile à évaluer, il n'a pas toujours été possible d'estimer leur fréquence avec précision, ni d'établir un lien de causalité avec l'alemtuzumab.

Maladies auto-immunes

Des événements auto-immuns comprenant neutropénie, anémie hémolytique (dont un cas fatal), hémophilie acquise, maladie des anticorps anti-MBG et troubles thyroïdiens ont été rapportés chez des patients traités par alemtuzumab. Des phénomènes auto-immuns graves et parfois fatals, tels que anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune, anémie réfractaire, syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, ont été rapportés chez les patients traités par alemtuzumab mais non atteints de SEP. Un test de Coombs positif a été observé chez un patient traité par alemtuzumab en oncologie. Un décès à la suite d'une transfusion dans le cadre d'une réaction du greffon contre l'hôte a été rapporté avec l'alemtuzumab.

Réactions liées à la perfusion

Des RAP graves et parfois fatales, comprenant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque, ont été rapportées chez des patients non atteints de SEP et traités par alemtuzumab à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles recommandées dans la SEP. Une anaphylaxie grave et d'autres réactions d'hypersensibilité, y-compris un choc anaphylactique et un angio-œdème, ont également été rapportés.

Infections et infestations

Des infections virales, bactériennes, fongiques et à protozoaires, graves et parfois fatales, notamment liées à la réactivation d'infections latentes, ont été rapportées chez les patients non atteints de SEP et traités par alemtuzumab à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles recommandées dans la SEP. Des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients atteints de LLC-B avec ou sans traitement par alemtuzumab. La fréquence de survenue de la LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités par alemtuzumab n'est pas supérieure à celle observée dans cette population.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des hémorragies sévères ont été rapportées chez des patients non atteints de SEP.

Affections cardiaques

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiomyopathie et de diminution de la fraction d'éjection ont été signalés chez les patients traités par alemtuzumab et non atteints de SEP ayant été traités préalablement par des molécules potentiellement cardiotoxiques.

Affections lymphoprolifératives liées au virus d'Epstein-Barr

Des affections lymphoprolifératives liées au virus d'Epstein-Barr ont été rapportées en dehors des études réalisées par le titulaire.

LEMTRADA contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par perfusion, c'est-à-dire qu'il est considéré comme sans potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par perfusion, c'est-à-dire qu'il est considéré comme sans sodium

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec LEMTRADA administré à la dose recommandée dans le traitement de la SEP. Au cours d'une étude clinique dans la SEP, les patients récemment traités par interféron bêta et/ou par acétate de glatiramère devaient interrompre leur traitement 28 jours avant l'instauration du traitement par LEMTRADA.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les concentrations sériques en médicament étaient faibles ou indétectables environ 30 jours après chaque cycle de traitement. Les femmes en âge de procréer doivent par conséquent utiliser une contraception efficace pendant un cycle de traitement par LEMTRADA ainsi que pendant les 4 mois suivants chaque cycle de traitement.

Grossesse

Les données d'utilisation de l'alemtuzumab chez la femme enceinte sont limitées. LEMTRADA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, l'alemtuzumab est également susceptible de traverser la barrière placentaire et peut donc entraîner un risque pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). L'effet de l'alemtuzumab sur le fœtus lors de l'administration à une femme enceinte ou son effet sur la fonction de reproduction ne sont pas connus.

Les troubles thyroïdiens (voir rubrique 4.4 *Troubles thyroïdiens*) représentent un risque particulier pour la femme enceinte. Une hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse peut accroître le risque de fausse couche et le risque pour le fœtus tel que retard mental et nanisme. Chez les mères atteintes de la maladie de Basedow, les anticorps maternels anti récepteur de la thyrotropine (TSH) peuvent être transmis au fœtus et entraîner une maladie de Basedow néonatale transitoire.

Allaitement

L'alemtuzumab a été détecté dans le lait maternel et chez la descendance de souris femelles allaitantes.

Le passage de l'alemtuzumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. Un risque pour le nouveau-né allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit donc être interrompu pendant chaque cycle de traitement par LEMTRADA et pendant les 4 mois suivants. Les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel peuvent toutefois compenser les risques liés à une exposition potentielle à l'alemtuzumab du nouveau-né allaité.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée pertinente étudiant l'effet de LEMTRADA sur la fonction de reproduction. Une sous-étude portant sur 13 patients de sexe masculin traités par LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) n'a révélé aucun signe d'aspermie, d'azoospermie, de réduction prolongée du nombre de spermatozoïdes, de troubles de la mobilité, ni d'augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes.

La glycoprotéine CD52 est présente dans les tissus reproducteurs chez l'homme et le rongeur. Les résultats des études sur l'animal ont démontré un effet sur la fertilité des souris humanisées (voir rubrique 5.3), toutefois l'impact potentiel sur la fertilité chez l'homme pendant la période d'exposition ne peut pas être évalué sur la base des données disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LEMTRADA a une influence minime sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

La plupart des patients présentent des RAP pendant ou dans les 24 heures suivant le traitement par LEMTRADA. Certaines RAP (par exemple étourdissements) pourraient temporairement affecter la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines et il convient de faire preuve de prudence jusqu'à leur résolution.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi dans les études cliniques

La sécurité d'emploi a été évaluée chez 1 486 patients traités par LEMTRADA (12 mg ou 24 mg) selon une analyse poolée des études cliniques dans la SEP avec un suivi médian de 6,1 ans (maximum 12 ans), cette population correspond à 8 635 années-patients de suivi de sécurité d'emploi.

Les principaux effets indésirables ont été de nature auto-immune (PTI, troubles thyroïdiens, néphropathies, cytopénies), des RAP et des infections. Ils sont décrits à la rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquents avec LEMTRADA (survenant chez ≥ 20 % des patients) étaient : éruptions cutanées, céphalées, fièvre et infections des voies respiratoires.

Tableau des effets indésirables

Le tableau suivant repose sur les données poolées de sécurité d'emploi de tous les patients traités par LEMTRADA 12mg/jour pendant les études cliniques et leur suivi. Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence inconnue (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables observés au cours des études cliniques/ études 1, 2,3 et 4 chez les patients traités par LEMTRADA 12 mg et après la commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rare	Fréquence inconnue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection herpétique ¹	Zona ² , infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite, candidose orale, candidose vulvo-vaginale, grippe, infection de l'oreille, pneumonie, infection vaginale, infection dentaire	Onychomycose, gingivite, infection fongique cutanée, amygdalite, sinusite aiguë, cellulite, pneumopathie, tuberculose, infection à cytomégalovirus		Listeriose/ méningite à listeria
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Papillome cutané			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, leucopénie y compris neutropénie	Lymphadénopathie, Purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, leucocytose	Pancytopénie, anémie hémolytique	Lymphohistiocytose hémophagocytaire	
Affections du système immunitaire		Syndrome de libération des cytokines*, hypersensibilité incluant l'anaphylaxie*			
Affections endocriniennes	Maladie de Basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie	Thyroïdite auto-immune incluant thyroïdite subaiguë, goitre, anticorps anti-thyroïde positifs			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué		
Affections psychiatriques		Insomnie*, anxiété, dépression			
Affections du système nerveux	Céphalées*	Poussée de SEP, étourdissement*, hypo-esthésie, paresthésies, tremblements, dysgueusie*, migraine*	Trouble sensoriel, hyperesthésie, céphalée de tension		Accident vasculaire cérébral (y compris des accidents vasculaires cérébraux ischémiques)

					s et hémorragiques)***, des dissections artérielles cervico-céphaliques **
Affections oculaires		Conjonctivite, ophtalmopathie endocrine, vision trouble	Diplopie		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	Douleurs auriculaire		
Affections cardiaques	Tachycardie*	Bradycardie*, palpitations*	Fibrillation auriculaire*		Infartus du myocade**
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices *	Hypotension*, hypertension*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, toux, épistaxis, hoquet, douleur oro-pharyngée, asthme	Sensation de gorge serrée*, irritation de la gorge		Hémorragie pulmonaire alvéolaire* *
Affections gastro-intestinales	Nausées*	Douleur abdominale, vomissements, diarrhées, dyspepsie*, stomatite	Constipation, reflux gastro-œsophagien, saignement gingival, bouche sèche, dysphagie, troubles gastrointestinaux, hématochézie		
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase	Cholécystite incluant cholécystite alithiasique et cholécystite alithiasique aigue		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire*, éruption cutanée*, prurit*, rash généralisé*	Erythème*, ecchymose, alopecie, hyperhidrose, acné, lésions cutanées, dermatite	Vésicules cutanées, sueurs nocturnes, œdème du visage eczéma		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, faiblesse musculaire, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures musculaires, cervicalgie, douleurs	Raideurs musculaires, gêne au niveau des membres		

		musculosquelettiques			
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie, hématurie	Lithiase rénale, cétonurie, néphropathies incluant maladie des anticorps anti-MBG		
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragies, cycle menstruel irrégulier	Dysplasie du col utérin, aménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre*, fatigue*, frissons*	Gêne thoracique*, douleur*, œdèmes périphériques, asthénie, syndrome grippal, malaise, douleur au point d'injection			
Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine	Perte de poids, prise de poids, diminution du nombre de globules rouges, tests bactériens positifs, hyperglycémie, augmentation du volume moyen des cellules		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion, réaction liée à la perfusion			

¹Les infections à herpès virus incluent les PT « *Preferred terms* » : herpès buccal, herpès simplex, herpès génital, infection à l'herpès virus, herpès simplex génital, dermatite herpétique, herpès simplex ophtalmique, sérologie positive à herpès simplex.

²Les infections à l'herpès zoster (zona) incluent les « *Preferred terms* »: herpès zoster (zona), zona cutané disséminé, zona ophtalmique, herpès ophtalmique, infection neurologique à l'herpès zoster, méningite à l'herpès zoster.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les termes marqués par un astérisque (*) désignent les effets indésirables rapportés comme étant liés à la perfusion.

Les termes marqués par 2 astérisques (**) dans le tableau 1 désignent les réactions observées après la commercialisation et dans la majorité des cas le délai de survenue après perfusions de LEMTRADA était de 1 à 3 jours, à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement.

Neutropénie

Des cas de neutropénie sévères (y compris d'issue fatale) ont été rapportés dans les 2 mois suivant une perfusion de LEMTRADA.

Suivi à long terme du profil de sécurité

Les différents effets indésirables observés, en prenant en considération la gravité et la sévérité, chez les patients traités par LEMTRADA au cours des suivis disponibles y compris chez les patients ayant reçu des cycles de traitements supplémentaires étaient similaires à ceux observés dans les études contrôles. L'incidence des RAP était plus élevée au cours du premier cycle que dans les cycles suivants.

Chez les patients suivis dans les études contrôlées n'ayant pas reçu de cycles supplémentaires de LEMTRADA, après les 2 cycles de traitements initiaux, les taux (événement par patient-année) de la plupart des effets indésirables entre la période de 3 à 6 ans était comparables ou inférieurs à ceux de la période de 1 à 2 ans. Le taux d'événement indésirables thyroïdiens a été plus élevé durant la troisième année avant de décroître.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, deux patients atteints de SEP ont accidentellement reçu jusqu'à 60 mg de LEMTRADA (c'est-à-dire la dose totale du cycle de traitement initial) en une seule perfusion et ont présenté des réactions graves (céphalées, éruption cutanée et soit une hypotension soit une tachycardie sinusale). Des doses de LEMTRADA supérieures à celles évaluées dans les études cliniques peuvent augmenter l'intensité et/ou la durée des réactions liées à la perfusion ou ses effets sur l'immunité.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'alemtuzumab. Le traitement consiste à cesser immédiatement l'administration du médicament et à mettre en œuvre un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseur, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA34.

Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant qui cible la glycoprotéine CD52 de 21-28 kD située à la surface des cellules. L'alemtuzumab est un anticorps IgG1 kappa présentant des régions variables et constantes humaines, ainsi que des régions hypervariables de liaison à l'antigène obtenues à partir d'un anticorps monoclonal murin (rat). L'anticorps possède un poids moléculaire approximatif de 150 kD.

L'alemtuzumab se lie à l'antigène CD52, présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T (CD3⁺) et B (CD19⁺) et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. L'antigène CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes ou les cellules souches de la moelle osseuse. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante.

Le mécanisme d'action de LEMTRADA dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Cependant, des travaux de recherche suggèrent des effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale suivie d'une repopulation lymphocytaire, notamment :

- Modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires après traitement

- Augmentation des lymphocytes T régulateurs
- Augmentation des lymphocytes T et B mémoire
- Effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée (à savoir, neutrophiles, macrophages, cellules NK)

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par LEMTRADA et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

Effets pharmacodynamiques

LEMTRADA réduit le nombre de lymphocytes T et B périphériques après chaque cycle de traitement, les valeurs les plus basses étant observées un mois après (soit à la première évaluation post-traitement dans les études cliniques de phase 3). La population lymphocytaire se reconstitue au fil du temps, les lymphocytes B étant généralement en nombre similaire aux valeurs initiales après 6 mois. Le nombre de lymphocytes CD3+ et CD4+ revient plus lentement à la normale, et généralement sans retour aux valeurs initiales après 12 mois de traitement. Environ 40 % des patients ont présenté un nombre total de lymphocytes à la limite inférieure de la normale (LIN) 6 mois après chaque cycle de traitement, et environ 80 % au bout de 12 mois.

Les taux de neutrophiles, monocytes, éosinophiles, basophiles et cellules NK ne sont que transitoirement modifiés par LEMTRADA.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alemtuzumab chez des patients atteints de SEP rémittente ont été évaluées au cours de 3 études cliniques randomisées, en aveugle, versus comparateur actif et d'une étude d'extension non-contrôlée avec évaluateur en aveugle

La méthodologie des études, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats des études 1, 2 3 et 4 sont présentés dans le tableau 2

Tableau 2 : Méthodologie et caractéristiques des patients à l'inclusion des études 1, 2, 3 et 4			
	Étude 1	Étude 2	Étude 3
Nom de l'étude	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Méthodologie	Contrôlée, randomisée, évaluateur en aveugle	Contrôlée, randomisée, évaluateur et dose en aveugle	Contrôlée, randomisée, évaluateur en aveugle
Anamnèse	Patients atteints de SEP active, définie par au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes.		Patients atteints de SEP active, définie par au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes et au moins une lésion rehaussée
Durée	2 ans		3 ans [‡]
Population de l'étude	Patients n'ayant jamais bénéficié d'un traitement de fond	Patients présentant une réponse insuffisante à un traitement de fond*	Patients n'ayant jamais bénéficié d'un traitement de fond
Caractéristiques à l'inclusion			

Âge moyen (années)	33	35	32
Durée moyenne/médiane de la maladie	2/1,6 ans	4,5/3,8 ans	1,5/1,3 ans
Durée moyenne du traitement antérieur de la SEP (≥ 1 médicament utilisé)	Aucune	36 mois	Aucune
% ayant reçu ≥ 2 traitements de fond de la SEP	Sans objet	28 %	Sans objet
Score EDSS moyen à l'inclusion	2,0	2,7	1,9
	Étude 4		
Nom de l'étude	CAMMS03409		
Méthodologie	Etude d'extension non-contrôlée avec évaluateur en aveugle		
Population de l'étude	Patients ayant participé à CAMMS223, CAMMS323, or CAMMS32400507 (voir les caractéristiques de référence ci-dessus)		
Durée de l'extension	4 ans		

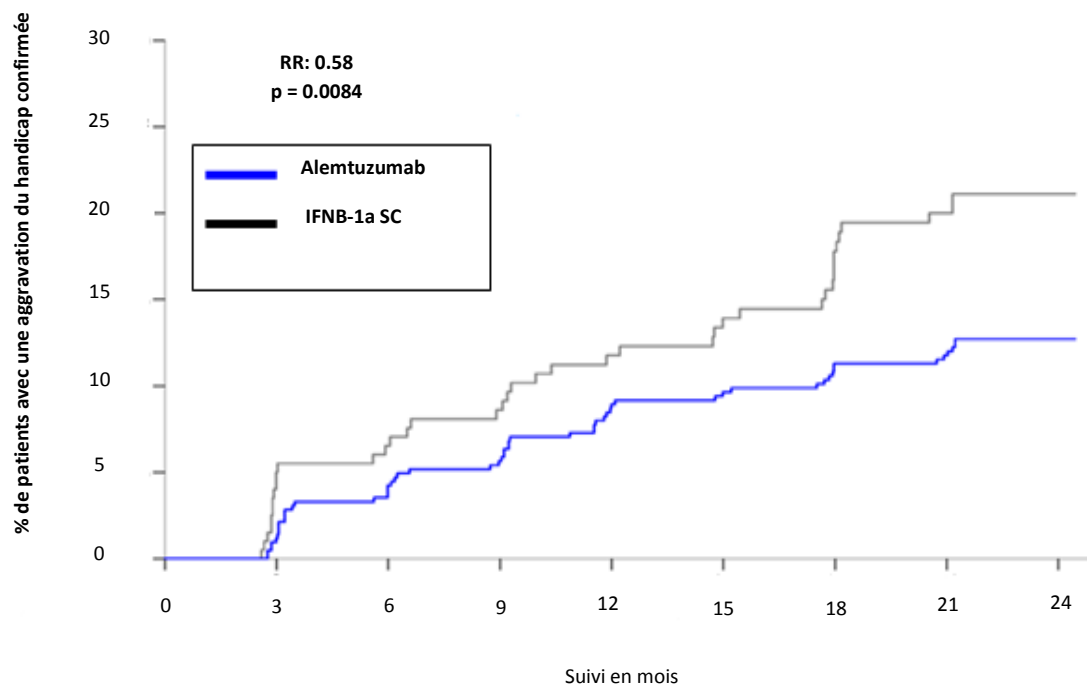
* Définis comme les patients ayant présenté au moins une poussée après au moins 6 mois de traitement par interféron bêta ou par acétate de glatiramère.

† Le critère primaire de l'étude a été défini à 3 ans. Un suivi additionnel a fourni des données sur une médiane de 4,8 ans (maximum 6,7).

Les résultats des études 1 et 2 sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principaux résultats cliniques et IRM des études 1 et 2				
	Étude 1		Étude 2	
Nom de l'étude	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Critères d'évaluation cliniques	LEMTRADA 12 mg (n=376)	IFNB-1a SC (n=187)	LEMTRADA 12 mg (n=426)	IFNB-1a SC (n=202)
Taux de Poussées ¹				
Taux annualisé de poussées (TAP) (IC à 95 %)	0,18 (0,13 ; 0,23)	0,39 (0,29 ; 0,53)	0,26 (0,21 ; 0,33)	0,52 (0,41 ; 0,66)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,45 (0,32 ; 0,63)		0,51 (0,39 ; 0,65)	
Réduction du risque (%)	54,9 (p<0,0001)		49,4 (p<0,0001)	
Handicap ¹ (Aggravation du handicap confirmée) ²				
Patients présentant une aggravation du handicap confirmée à 6 mois (IC à 95 %)	8,0 % (5,7 ; 11,2)	11,1 % (7,3 ; 16,7)	12,7 % (9,9 ; 16,3)	21,1 % (15,9 ; 27,7)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,70 (0,40 ; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38 ; 0,87) (p=0,0084)	
Patients sans poussée à 2 ans (IC à 95 %)	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)
Evolution du score EDSS à 2 ans par rapport à l'inclusion ³ (IC à 95 %)	-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)
Critères d'évaluation IRM (0-2 ans)				
Variation médiane en % du volume des lésions hyperintenses en T2	-9,3 (-19,6 ; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7 ; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Patients présentant de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à 2 ans	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium à 2 ans	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Patients présentant de nouvelles lésions hypointenses en T1 à 2 ans	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Variation médiane en % de la fraction parenchymateuse cérébrale ³	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Co-critères principaux : taux annualisé de poussées et aggravation du handicap confirmé. L'étude était jugée positive si au moins un des deux cocritères principaux était atteint. 2 L'aggravation du handicap confirmée a été définie comme une augmentation confirmée à 6 mois d'au moins 1 point du score EDSS (expanded disability status scale) pour un score EDSS initial ≥ 1.0 (augmentation de 1.5 point chez les patients présentant un score EDSS initial de 0) 3 Estimé en utilisant un modèle par mesures répétées.				

Figure 1: Délai d'apparition d'une aggravation du handicap confirmée à 6 mois dans l'étude 2



Sévérité des poussées

Conformément aux données d'efficacité sur le taux de poussées, des analyses complémentaires de l'étude 1 (CAMMS323) montrent que l'administration de 12 mg/jour de LEMTRADA réduit significativement le nombre de patients présentant des poussées sévères (réduction de 61 %, $p=0,0056$), ainsi que le nombre de poussées ayant nécessité un traitement par corticoïdes (réduction de 58 %, $p<0,0001$) par rapport à l'IFNB-1a.

Des analyses complémentaires de l'étude 2 (CAMMS32400507) montrent que l'administration de 12 mg/jour de LEMTRADA réduit significativement le nombre de patients présentant des poussées sévères (réduction de 48 %, $p=0,0121$), ainsi que le nombre de poussées ayant nécessité un traitement par corticoïdes (réduction de 56 %, $p<0,0001$) ou une hospitalisation (réduction de 55 %, $p=0,0045$) par rapport à l'IFNB-1a.

Régression du handicap confirmée

La régression du handicap confirmée à 6 mois a été définie comme une baisse d'au moins un point sur l'échelle EDSS à partir d'un score EDSS initial ≥ 2.0 . La régression du handicap confirmée mesure une réduction durable du handicap. 29% des patients traités par LEMTRADA ont présenté une régression du handicap confirmée dans l'Étude 2, contre seulement 13 % des patients traités par IFNB-1a sous-cutané. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0002$).

L'étude 3 (étude CAMMS223 de phase 2) a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alemtuzumab chez des patients atteints de SEP rémittente pendant 3 ans. À l'inclusion, les patients présentaient un score EDSS compris entre 0 et 3.0, avaient eu au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes et au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement de fond. Les patients ont reçu de l'alemtuzumab 12 mg/jour ($n=108$) ou 24 mg/jour ($n=108$) administré une fois par jour pendant 5 jours au mois 0 et pendant 3 jours au mois 12 ou de l'IFNB-1a sous-cutané 44 µg ($n=107$) administré 3 fois par semaine pendant 3 ans. Quarante-six patients ont reçu un troisième cycle de traitement par l'alemtuzumab à raison de 12 mg/jour ou 24 mg/jour pendant 3 jours au mois 24.

À 3 ans, LEMTRADA a réduit le risque d'aggravation du handicap confirmée à 6 mois de 76 % (risque relatif 0,24 [IC à 95 % : 0,110 ; 0,545], $p<0,0006$) et le taux annualisé de poussées de 67 % (risque relatif 0,33 [IC à 95 % : 0,196 ; 0,552], $p<0,0001$) par rapport à l'IFNB-1a sous-cutané. LEMTRADA a

significativement réduit les scores EDSS (amélioration par rapport à l'inclusion) sur un suivi de 2 ans par rapport à l'IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Données d'efficacité à long terme

L'étude 4 était une étude d'extension de phase 3 en ouvert, multicentrique, avec évaluateur en aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité de LEMTRADA chez les patients atteints de SEP rémittente qui ont participé aux études 1,2 ou 3 (études précédentes de phase 2 et 3). L'étude a fourni des données d'efficacité et de sécurité sur un suivi médian de 6 ans à partir de l'entrée dans les études 1 et 2. Les patients dans l'étude d'extension (Etude 4) étaient éligibles pour recevoir si besoin un ou plusieurs cycles de traitement additionnels sur la base de la documentation de reprise de la maladie, définie par la survenue ≥ 1 poussée de SEP et/ou ≥ 2 lésions cérébrales ou médullaires nouvelles ou élargies visibles à l'imagerie (IRM). Les cycles additionnels de LEMTRADA ont été administrés à raison de 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) au moins 12 mois après le cycle précédent.

91,8% des patients traités par LEMTRADA dans les études 1 et 2 ont été inclus dans l'étude 4. 82,7% de ces patients ont terminé l'étude. Durant les 6 années de suivi, approximativement la moitié (51,2%) des patients initialement traités par LEMTRADA dans les études 1 ou 2 qui ont été inclus dans l'étude 4 ont reçu seulement les 2 premiers cycles initiaux de LEMTRADA, et aucun autre traitement de fond pendant les 6 années de suivi.

46,6% des patients initialement traités avec LEMTRADA dans les études 1 et 2 ont reçu 1 ou 2 cycles de traitement additionnels sur des preuves documentées d'activité de la SEP (poussée et/ou IRM) et la décision du médecin prescripteur de retraiter. Aucune caractéristique patient au début de l'étude n'a permis d'identifier les patients susceptibles de recevoir un ou plusieurs cycles additionnels.

Durant les 6 ans après le traitement initial par LEMTRADA, les patients qui ont continué à être suivis ont présenté des taux de poussées, de formation de lésions cérébrales à l'IRM et de perte de volume cérébral consistants avec les résultats de LEMTRADA observés dans les études 1 et 2 ainsi qu'une stabilité voire une amélioration des scores d'évaluation du handicap. Concernant le suivi dans l'étude 4, les patients initialement traités avec LEMTRADA dans les études 1 et 2 ont respectivement un taux annualisé des poussées de 0,17 et 0,23. Une aggravation du handicap a été observée chez 22,3% et 29,7% tandis que 32,% et 42,7% ont vu leur handicap régressé. A chaque année au cours de l'étude 4, les patients suivis des 2 études ont continué à observer moins de risque de développement de nouvelles lésions T2 (27,4% jusqu'à 33,2%) ou des lésions rehaussées au gadolinium (9,4% à 13,5%) et le pourcentage de variation annuel médian de la fraction du parenchyme cérébral varie entre 0,19 et -0,09%.

Parmi les patients qui ont reçu un ou 2 cycles additionnels de LEMTRADA, une amélioration du taux de poussée, de l'activité IRM et de la moyenne du score du handicap après le premier ou le second cycle additionnels de LEMTRADA (cycle 3 et 4) a été observée comparé à l'évolution de l'année précédente. Pour ces patients, le TAP diminue de 0,79 dans l'année précédant le cycle 3 à 0,18 l'année suivante, l'EDSS moyen passe de 2,89 à 2,69. Le pourcentage des patients avec une lésion nouvelle ou élargie en T2 diminue de 50,8% l'année précédant le cycle 3 à 35,9% l'année suivante et les nouvelles lésions rehaussées au gadolinium de 32,2% à 11,9%. Une amélioration similaire des TAP, du score moyen EDSS, des lésions T2 et des lésions rehaussées au gadolinium a été observé après le cycle 4 comparé à l'année précédente. Ces améliorations sont par la suite maintenues mais aucune conclusion ferme ne peut être tirée en regard des résultats d'efficacité à long terme (ex 3 et 4 ans après les cycles additionnels) car plusieurs patients ont complété l'étude avant d'atteindre ces délais.

Les bénéfices et risques d'un traitement au-delà des cinq premiers cycles n'ont pas été établis

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les données correspondent au pourcentage de patients dont les tests par immunoabsorption liée aux enzymes (ELISA) ont été positifs aux anticorps anti-alemtuzumab et confirmés par un test de liaison compétitive. Les échantillons positifs ont été évalués afin de détecter des signes d'inhibition *in vitro* par cytométrie de flux. Les patients inclus dans les études cliniques dans la SEP avaient des échantillons sanguins prélevés aux mois 1, 3 et 12

après chaque cycle de traitement afin de doser les anticorps anti-alemtuzumab. Environ 85 % des patients sous LEMTRADA ont obtenu des résultats positifs aux anticorps anti-alemtuzumab pendant l'étude, 90 % d'entre eux ont présenté également un résultat positif aux anticorps inhibiteurs de la liaison avec l'alemtuzumab *in vitro*. Les patients ont développé des anticorps anti-alemtuzumab dans les 15 mois suivant l'exposition initiale. Au cours de deux cycles de traitements, aucune corrélation n'a été établie entre la présence d'anticorps anti-alemtuzumab ou d'anticorps inhibiteurs anti-alemtuzumab et une diminution de l'efficacité, un changement du profil pharmacodynamique ou l'apparition d'effets indésirables, notamment de réactions liées à la perfusion. De fortes concentrations d'anticorps anti-alemtuzumab ont été observées chez certains patients, associées avec une déplétion incomplète de lymphocytes après un 3^{ème} ou 4^{ème} cycle de traitement mais il n'y a pas eu d'impact évident des anticorps anti-alemtuzumab sur l'efficacité clinique ou le profil de sécurité de LEMTRADA.

La fréquence de survenue des anticorps est fortement influencée par la sensibilité et la spécificité du test. La fréquence observée de résultats positifs aux anticorps (y compris des anticorps inhibiteurs) peut également être influencée par plusieurs facteurs, notamment par la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, les temps de prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison des taux d'anticorps observés avec LEMTRADA aux taux d'anticorps observés avec d'autres produits peut prêter à confusion.

Population pédiatrique.

L'agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'alemtuzumab chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LEMTRADA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas de SEP rémittente (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alemtuzumab ont été établies chez un total de 216 patients atteints de SEP rémittente ayant reçu des perfusions intraveineuses de 12 mg/jour ou 24 mg/jour sur 5 jours consécutifs, puis pendant 3 jours consécutifs 12 mois après le cycle de traitement initial. Les concentrations sériques augmentent après chaque dose consécutive dans un même cycle de traitement, les concentrations maximales sont observées après la dernière perfusion d'un cycle. L'administration de 12 mg/jour entraîne une C_{max} moyenne de 3 014 ng/ml au jour 5 du cycle de traitement initial et de 2 276 ng/ml au jour 3 du deuxième cycle. La demi-vie est d'environ 4 à 5 jours et est comparable entre les cycles. Les concentrations sériques du médicament sont faibles ou indétectables environ 30 jours après chaque cycle de traitement.

L'alemtuzumab est une protéine dont le métabolisme attendu correspond à une dégradation en petits peptides et en acides aminés par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. Aucune étude de biotransformation n'a été conduite.

Il n'est pas possible de tirer des conclusions à partir des données disponibles concernant l'influence de la race ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de l'alemtuzumab. En outre, ces propriétés n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 55 ans et plus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'alemtuzumab.

Fécondité et reproduction

Un traitement par alemtuzumab par voie intraveineuse à des doses maximales de 10 mg/kg/jour, administrées pendant 5 jours consécutifs (ASC 7,1 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée) n'a pas eu d'effet sur la fécondité ni sur les capacités de reproduction chez des

souris transgéniques huCD52 mâles. Le nombre de spermatozoïdes normaux (<10 %) était significativement réduit par rapport au groupe témoin et le pourcentage de spermatozoïdes anormaux (têtes détachées ou absentes) avait nettement augmenté (jusqu'à 3 %). Ces changements n'ont cependant pas affecté la fécondité et n'ont donc pas été considérés comme délétères.

Chez les souris femelles recevant des doses intraveineuses d'alemtuzumab allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (ASC 4,7 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée) pendant 5 jours consécutifs avant la mise en présence avec des souris mâles de type sauvage, le nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation par souris était significativement réduit par rapport aux animaux qui avaient reçu un placebo. La prise de poids gestationnelle chez les souris gravides ayant reçu 10 mg/kg/jour a été plus faible par rapport au groupe témoin sous placebo.

Une étude de toxicité sur la reproduction conduite chez des souris gravides exposées à des doses intraveineuses d'alemtuzumab allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (ASC 2,4 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 12 mg/jour) pendant 5 jours consécutifs au cours de la gestation a révélé une augmentation significative du nombre de mères portant des embryons morts ou résorbés, ainsi qu'une réduction du nombre de mères portant des fœtus viables. Aucune malformation fœtale externe, viscérales ou squelettiques n'a été observée à des doses maximales de 10 mg/kg/jour.

Le passage transplacentaire et l'activité pharmacologique potentielle de l'alemtuzumab ont été observés chez la souris pendant et après la gestation. Dans les études sur la souris, des modifications des numérations lymphocytaires ont été observées chez les souriceaux exposés à l'alemtuzumab au cours de la gestation à des doses de 3 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs (ASC 0,6 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 12 mg/jour). Le développement cognitif, physique et sexuel des souriceaux exposés à l'alemtuzumab pendant l'allaitement n'était pas affecté à des doses maximales de 10 mg/kg/jour d'alemtuzumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté (E339)
Sel d'EDTA disodique
Chlorure de potassium (E508)
Dihydrogénophosphate de potassium (E340)
Polysorbate 80 (E433)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé
3 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée est de 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de

l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon fermé

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

LEMTRADA se présente en flacon en verre transparent de 2 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle recouvert d'une capsule amovible en plastique et sertie par une bague en aluminium

Taille du conditionnement : boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contenu du flacon doit être inspecté afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont présentes ou si la coloration est anormale.

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.

Pour une administration intraveineuse, prélever 1,2 ml de LEMTRADA dans le flacon à l'aide d'une seringue, en respectant des conditions d'asepsie habituelles et injecter dans 100 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose (5 %). Ce médicament ne doit pas être dilué dans d'autres solvants. La poche doit être retournée doucement pour bien mélanger la solution.

Il convient de garder la solution préparée stérile. Il est recommandé d'administrer immédiatement la solution diluée. Chaque flacon est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/869/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 septembre 2013

Date du dernier renouvellement : 2 juillet 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES
LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Royaume-Uni

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Mesures provisoires**

Tout nouveau traitement doit être instauré uniquement chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) très active, malgré un traitement complet et bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond, ou chez des patients adultes atteints de SEP-RR très active pour lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté.

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la commercialisation dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conviendra avec l'autorité nationale compétente du programme éducationnel pour les professionnels de santé (PdS) et les patients.

Après accord avec les autorités nationales compétentes de chaque état membre dans lequel LEMTRADA est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer, qu'au moment de la commercialisation et après, tous les médecins susceptibles de prescrire LEMTRADA aient à leur disposition un kit d'information éducationnelle à jour contenant les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guide pour le professionnel de santé
- Guide de prescription (check list)
- Guide Patient
- Carte Patient

Le guide pour le PdS devra contenir les messages clés suivants :

1. Une description des risques associés à l'utilisation de LEMTRADA, à savoir :
 - Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
 - Néphropathies, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG)
 - Troubles thyroïdiens
2. Des recommandations visant à réduire ces risques grâce à des conseils, un suivi et une prise en charge appropriés du patient.
3. Une rubrique « Questions-Réponses »

Le guide de prescription (check-list) devra contenir les messages clés suivants :

1. Listes des examens et analyses à effectuer avant d'envisager une mise sous traitement
2. Vaccinations à réaliser au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement
3. Prémédication, vérification de l'état de santé général, tests de grossesse et vérification du moyen de contraception avant l'instauration du traitement
4. Surveillance biologiques pendant le traitement et durant 4 années après la dernière perfusion

5. Confirmation du fait que le patient a été informé et comprend les risques d'affections auto-immunes graves, d'infections, de malignités, ainsi que les mesures à prendre pour réduire ces risques

Le Guide patient devra contenir les messages clés suivants :

1. Une description des risques liés à l'utilisation de LEMTRADA, à savoir :
 - Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
 - Néphropathies, par exemple maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG)
 - Troubles thyroïdiens
 - Infections graves
2. Une description des signes et des symptômes des risques auto-immuns
3. Une description des mesures à prendre en cas d'apparition de signes et symptômes liés à ces risques (p. ex. comment contacter vos médecins)
4. Recommandations pour la mise en place du calendrier de suivi

La Carte Patient devra contenir les messages clés suivants :

1. Un message d'alerte mentionnant que le patient a été traité par LEMTRADA, destiné aux PdS amenés à tout moment à prendre en charge le patient, y compris dans des conditions d'urgence
2. Le traitement par LEMTRADA peut augmenter le risque de :
 - Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)
 - Néphropathies, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG)
 - Troubles thyroïdiens
 - Infections graves
3. Coordonnées du médecin prescripteur de LEMTRADA

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR/BOÎTE DE 1 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LEMTRADA 12 mg solution à diluer pour perfusion
alemtuzumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

E339, sel d'EDTA disodique, E508, E340, E433, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

12 mg/1,2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Administrer dans les 8 heures suivant la dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler ni agiter.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/869/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE/FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LEMTRADA 12 mg solution à diluer stérile
alemtuzumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,2 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

LEMTRADA 12 mg solution à diluer pour perfusion alemtuzumab

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que LEMTRADA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LEMTRADA
3. Comment sera administré LEMTRADA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver LEMTRADA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que LEMTRADA et dans quel cas est-il utilisé ?

LEMTRADA contient le principe actif alemtuzumab, utilisé pour le traitement de certaines formes de sclérose en plaques (SEP) chez l'adulte, appelées sclérose en plaques rémittente (SEP-RR). LEMTRADA ne guérit pas la SEP mais peut réduire le nombre de poussées. Il peut également contribuer à ralentir l'apparition ou à faire disparaître certains des signes et symptômes de la SEP. Au cours des études cliniques, LEMTRADA a réduit le nombre de poussées de SEP et l'aggravation du handicap par rapport à un traitement par interféron bêta en plusieurs injections par semaine.

Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

La SEP est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Dans la SEP, le système immunitaire s'attaque par erreur à la gaine protectrice qui entoure les nerfs (myéline) causant ainsi une inflammation. Lorsque l'inflammation provoque des symptômes, on parle de « poussées ». Dans le cas d'une SEP-RR, les patients présentent des poussées, entrecoupées de périodes de rémission.

La zone du système nerveux central affectée par l'inflammation détermine la nature des symptômes que vous ressentez. Les lésions occasionnées pendant la période inflammatoire peuvent être réversibles, mais à mesure de la progression de la maladie, les lésions peuvent s'accumuler et devenir permanentes.

Comment fonctionne LEMTRADA ?

LEMTRADA agit sur le système immunitaire de manière à limiter ses dommages sur le système nerveux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LEMTRADA ?

N'utilisez jamais LEMTRADA :

- si vous êtes allergique à l'alemtuzumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).
- Si vous souffrez d'une infection grave

Avertissements et précautions

Discutez avec votre médecin avant de recevoir LEMTRADA. Après un cycle de traitement par LEMTRADA, vous pouvez risquer de présenter d'autres désordres autoimmuns ou des infections graves. Il est important de comprendre ces risques et de savoir comment les surveiller. Vous recevrez une Carte et un Guide Patient contenant des informations complémentaires. Il est important de garder la Carte Patient sur vous pendant le traitement et jusqu'à 4 ans après la dernière perfusion de LEMTRADA, car des effets indésirables peuvent survenir plusieurs années après le traitement. Montrez la Carte Patient au médecin lorsqu'un traitement médical vous sera prescrit, même s'il est sans rapport avec votre SEP.

Votre médecin réalisera des analyses de sang avant le début de votre traitement par LEMTRADA. Ces examens permettent de déterminer si un traitement par LEMTRADA est possible. Votre médecin peut également s'assurer que vous n'êtes pas atteint de certaines pathologies ou de certains troubles avant le début de votre traitement par LEMTRADA.

• Désordres autoimmuns

Le traitement par LEMTRADA peut augmenter le risque de désordres autoimmuns. Il s'agit de désordres amenant votre système immunitaire à réagir de façon anormale contre votre organisme. Vous trouverez ci-après des informations concernant certaines pathologies spécifiques observées chez des patients atteints de SEP et traités par LEMTRADA.

Les désordres autoimmuns peuvent apparaître plusieurs années après un traitement par LEMTRADA. Des analyses de sang et d'urines régulières sont donc nécessaires pendant les 4 années suivant votre dernière perfusion, même si vous vous sentez bien et que les symptômes de la SEP sont contrôlés. Vous devez également surveiller l'apparition de certains signes et symptômes. Vous trouverez plus d'informations sur les signes et symptômes à surveiller, les examens à réaliser et les mesures de précaution à prendre à la rubrique 4 – *désordres autoimmuns*.

Pour plus d'informations utiles sur ces désordres autoimmuns (et les examens permettant de les dépister), consultez le **Guide Patient LEMTRADA**.

o **Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)**

Fréquemment, des patients ont développé un **trouble hémorragique** provoqué par un nombre insuffisant de plaquettes, appelé purpura thrombopénique immunologique (PTI). Cette maladie doit être diagnostiquée et traitée rapidement, car ses effets peuvent être **graves, voire mortels**. Les signes et symptômes du PTI sont décrits à la rubrique 4.

o **Maladies rénales (telles que la maladie anti-MBG)**

Rarement, certains patients ont présenté des troubles au niveau **des reins** de type autoimmun, notamment l'apparition d'une maladie due à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG). Les signes et symptômes de maladie rénale sont décrits à la rubrique 4. En l'absence de traitement, elle peut entraîner une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une greffe, voire un décès.

o **Troubles thyroïdiens**

Des patients ont très fréquemment présenté un trouble autoimmun de la glande **thyroïde** affectant sa capacité à produire ou contrôler des hormones importantes pour votre métabolisme. LEMTRADA peut entraîner différents types de troubles thyroïdiens, notamment :

- **Hyperactivité de la glande thyroïde** (hyperthyroïdie) lorsque la thyroïde produit trop d'hormones.
- **Activité insuffisante de la glande thyroïde** (hypothyroïdie) lorsque la thyroïde ne produit pas assez d'hormones.

Les signes et symptômes des troubles thyroïdiens sont décrits à la rubrique 4.

Si vous développez un trouble thyroïdien, vous aurez le plus souvent besoin d'être traité à vie à l'aide de médicaments permettant de contrôler votre trouble thyroïdien. Dans certains cas, il sera peut-être nécessaire de retirer votre glande thyroïde.

Il est très important que votre trouble thyroïdien soit correctement traité, en particulier en cas de grossesse survenant postérieurement à une perfusion de LEMTRADA. En effet, un trouble thyroïdien non traité peut être nocif pour l'enfant avant ou après sa naissance.

O Inflammation du foie

Certains patients ont développé une inflammation du foie après avoir reçu du LEMTRADA. Si vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants vous devez le signaler à votre médecin : nausée, vomissement, douleur abdominale, fatigue, perte d'appétit, coloration jaune de la peau et des yeux, urines foncées ou saignement, ou ecchymoses plus fréquemment qu'habituellement.

O Autres désordres autoimmuns

Peu fréquemment, des patients ont présenté des désordres autoimmuns affectant les **globules rouges ou blancs**. Ils peuvent être diagnostiqués à l'aide des analyses de sang que vous aurez à réaliser régulièrement après un traitement par LEMTRADA. Si vous développez l'un de ces désordres, votre médecin vous en informera et vous prescrira un traitement approprié.

- **Réactions à la perfusion**

La plupart des patients traités par LEMTRADA ressentent des effets indésirables au moment de la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent. Pour tenter de limiter les réactions à la perfusion, votre médecin vous prescrira un ou plusieurs autres médicaments (voir rubrique 4 – *réactions à la perfusion*).

- **Autres réactions graves survenues peu de temps après la perfusion de LEMTRADA**

Certains patients ont présenté des réactions graves ou mettant la vie en danger après avoir reçu des perfusions de LEMTRADA, notamment saignements au niveau des poumons, infarctus du myocarde (crise cardiaque), accident vasculaire cérébral ou déchirure au niveau des vaisseaux irriguant le cerveau. Ces réactions peuvent survenir à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement. Dans la majorité des cas, ces réactions sont survenues dans un délai de 1 à 3 jours après la perfusion. Votre médecin devra surveiller les signes vitaux notamment la pression artérielle, avant et pendant la perfusion. Sollicitez de l'aide immédiatement si vous ressentez l'un des symptômes suivants : difficultés respiratoires, douleur thoracique, asymétrie du visage, mal de tête soudain et intense, faiblesse sur un côté du corps, difficulté à parler ou douleur de la nuque.

- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire**

Le traitement par LEMTRADA peut augmenter le risque d'activation excessive des globules blancs associée à une inflammation (lymphohistiocytose hémophagocytaire), pouvant être fatal, si cela n'est pas diagnostiqué et traité de façon précoce. Si vous présentez plusieurs symptômes tels que fièvre, ganglions gonflés, ecchymoses, ou rash cutané, contactez immédiatement votre médecin.

- **Infections**

Les patients traités par LEMTRADA sont exposés à un risque accru d'**infection grave** (voir rubrique 4 – *infections*). En général, les infections peuvent être traitées à l'aide des médicaments classiques.

Pour réduire le risque d'infection, votre médecin vérifiera si les autres médicaments que vous prenez sont susceptibles d'affecter votre système immunitaire. Il est **donc important d'informer votre médecin de tous vos traitements médicamenteux en cours**.

D'autre part, parlez à votre médecin si vous présentez une infection grave avant le début de votre traitement par LEMTRADA, car **votre médecin devra retarder le traitement jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée ou guérie**.

Les patients traités par LEMTRADA présentent un risque plus important de développer une infection par le virus de l'herpès (par exemple **bouton de fièvre**). De manière générale, si vous avez été infecté une 1^{ère} fois par le virus de l'herpès, les risques de développer une nouvelle infection sont plus importants. Il est également possible que vous développiez une infection pour la 1^{ère} fois. Il est recommandé que votre médecin vous prescrive un médicament afin de réduire le risque d'une infection par le virus de l'herpès, qui doit être pris pendant les jours de traitement par LEMTRADA et pendant le mois suivant le traitement.

De plus, des infections susceptibles d'entraîner des **anomalies du col de l'utérus** sont possibles. Il est donc recommandé à toutes les patientes de pratiquer un test de dépistage annuel, de type frottis cervical. Votre médecin vous indiquera les examens nécessaires.

Des infections par un virus appelé cytomégalovirus ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas sont survenus dans les deux mois suivant l'administration d'alemtuzumab. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection tels que de la fièvre ou une inflammation des glandes.

Les patients traités par LEMTRADA présentent également un risque plus important de développer une **infection à listeria** (une infection bactérienne provoquée par l'ingestion de nourriture contaminée). Une infection à *Listeria* peut provoquer une maladie grave, incluant une méningite, mais peut être traitée avec un traitement approprié. Pour réduire ce risque, vous devez éviter de manger des viandes crues ou insuffisamment cuites, des fromages à pâte molle et des produits laitiers non pasteurisés deux semaines avant, pendant et au moins pendant un mois après votre traitement par LEMTRADA.

Des cas de pneumopathie (inflammation des tissus pulmonaires) ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas surviennent au cours du premier mois après un traitement par LEMTRADA. Vous devez signaler à votre médecin les symptômes tels que le souffle court, toux, respiration sifflante, douleur ou oppression thoracique, toux avec émission de sang car ces symptômes peuvent être provoqués par une pneumopathie.

Si vous vivez dans une région où les infections par la **tuberculose** sont fréquentes, vous serez peut-être plus exposé à un risque d'infection par la tuberculose. Un test de dépistage de la tuberculose sera réalisé par votre médecin.

Si vous êtes porteur du virus de l'**hépatite B ou C** (qui affecte le foie), il convient d'être prudent lors du traitement par LEMTRADA, le risque d'activation par le traitement du virus de l'hépatite (susceptible de léser votre foie) étant inconnu.

- **Inflammation de la vésicule biliaire**

LEMTRADA peut augmenter les risques d'inflammation de la vésicule biliaire. Cette situation médicale peut être grave et mettre en jeu le pronostic vital. Vous devez prévenir votre médecin si vous ressentez des symptômes tels qu'une douleur ou une gêne à l'estomac, de la fièvre, des nausées ou des vomissements.

- **Cancer préalablement diagnostiqué**

Si un cancer vous a été diagnostiqué par le passé, veuillez en informer votre médecin.

- **Vaccins**

L'effet de LEMTRADA sur l'efficacité des vaccins n'est pas connu. Si vous n'êtes pas à jour de vos vaccins, votre médecin déterminera s'il est nécessaire de vous vacciner avant le traitement par LEMTRADA. En particulier, votre médecin envisagera un vaccin contre la varicelle si vous n'êtes pas immunisé(e) contre cette maladie. Un cycle de traitement par LEMTRADA ne devra pas commencer avant au moins 6 semaines après tout vaccin administré.

Certains types de vaccins (**vaccins à virus vivant atténué**) ne doivent PAS vous être administrés si vous avez été récemment traité(e) par LEMTRADA.

Enfants et adolescents

LEMTRADA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car ses effets n'ont pas été étudiés chez des patients de cette tranche d'âge atteints de SEP.

Autres médicaments et LEMTRADA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou êtes susceptible de prendre tout autre médicament (y compris des vaccins ou médicaments à base de plantes).

Outre LEMTRADA, d'autres traitements (notamment destinés à soigner la SEP ou d'autres maladies) sont susceptibles d'affecter votre système immunitaire et donc votre capacité à lutter contre les infections. Si vous prenez ce type de médicament, votre médecin peut être amené à vous demander d'interrompre ce médicament avant de commencer un traitement par LEMTRADA.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant chaque cycle de traitement par LEMTRADA et pendant les 4 mois suivants.

En cas de grossesse au cours du traitement par LEMTRADA et si vous souffrez d'un trouble thyroïdien, il convient de redoubler de prudence. En effet, les troubles thyroïdiens peuvent être nocifs pour l'enfant (voir rubrique 2 *Avertissements et précautions – désordres autoimmuns*).

Allaitement

La transmission de LEMTRADA au bébé par le lait maternel n'est pas connue, mais ce risque ne peut être exclu. Il est donc recommandé de ne pas allaiter pendant chaque cycle de traitement par LEMTRADA ni pendant les 4 mois suivants. Il convient toutefois de tenir compte des bénéfices du lait maternel (qui peut contribuer à protéger l'enfant contre les infections). Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter. Il vous aidera à faire le meilleur choix pour vous et votre enfant.

Fertilité

Pendant votre cycle de traitement et les 4 mois suivants, LEMTRADA sera probablement présent dans votre organisme. L'effet de LEMTRADA sur votre fertilité pendant cette période n'est pas connu. Consultez votre médecin si vous planifiez une grossesse. Il n'y a aucune preuve de l'impact de LEMTRADA sur la fertilité chez l'homme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

De nombreux patients ressentent des effets indésirables pendant la perfusion de LEMTRADA ou dans les 24 heures qui suivent, certains d'entre eux, comme par exemple des étourdissements peuvent rendre dangereuse la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Si c'est le cas, arrêtez ces activités jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

LEMTRADA contient du potassium et du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de **potassium** (39 mg) par perfusion, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de **sodium** (23 mg) par perfusion, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

3. Comment sera administré LEMTRADA?

Votre médecin vous expliquera comment LEMTRADA vous sera administré. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

Le cycle initial de traitement consistera en une perfusion par jour pendant 5 jours (cycle 1) et une perfusion par jour pendant 3 jours un an après (cycle 2).

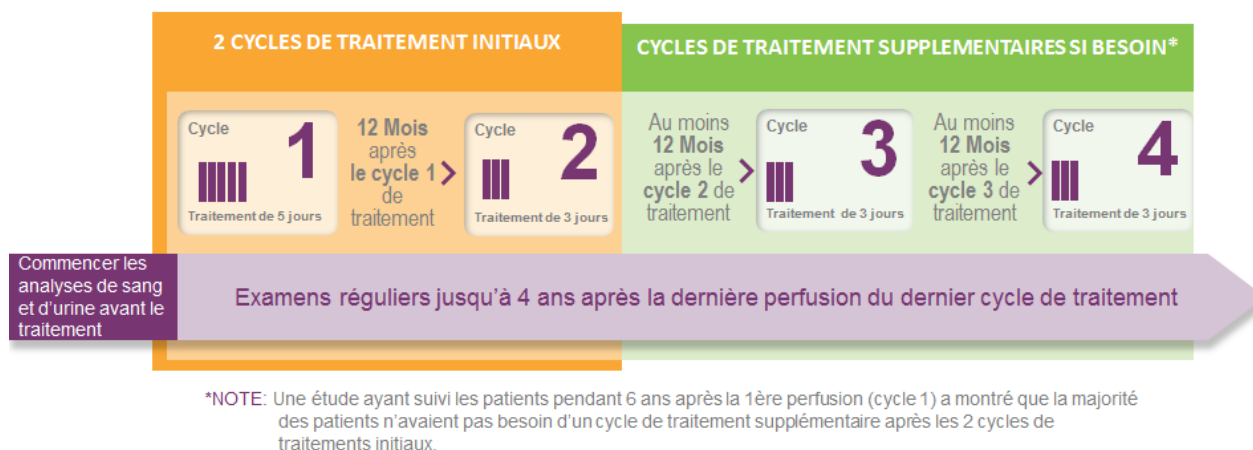
LEMTRADA ne vous sera pas administré entre les deux cycles. Deux cycles de traitement peut réduire l'activité de la maladie jusqu'à 6 ans.

Certains patients, en cas de symptômes ou signes de la sclérose en plaques après les deux cycles initiaux, peuvent recevoir un ou deux cycles de traitement supplémentaire consistant en une perfusion par jour pendant 3 jours. Ces cycles de traitement additionnels peuvent être administrés 12 mois ou plus après le traitement précédent.

La dose quotidienne maximale est d'une perfusion.

LEMTRADA vous sera administré par perfusion intraveineuse. Chaque perfusion dure environ 4 heures.. Les effets indésirables doivent être surveillés et des examens réguliers devront être réalisés pendant les 4 années suivant la dernière perfusion.

Pour vous aider à mieux comprendre la durée de persistance des effets du traitement et la durée du suivi requis, consultez le graphique suivant.



Suivi après un traitement par LEMTRADA

Une fois que vous avez reçu LEMTRADA, vous devrez réaliser des examens réguliers afin de permettre le diagnostic et le traitement rapides d'éventuels effets indésirables. Ces examens doivent être réalisés pendant 4 ans après votre dernière perfusion, et sont décrits à la rubrique 4 – *principaux effets indésirables*.

Si vous recevez plus de LEMTRADA que vous n'auriez dû

Les patients qui ont accidentellement reçu une trop grande quantité de LEMTRADA lors d'une perfusion ont présenté des réactions graves, telles que maux de tête, rash, pression artérielle basse ou fréquence cardiaque accélérée. Les doses supérieures à la dose recommandée peuvent entraîner des réactions à la perfusion plus graves ou plus longues (voir rubrique 4) ou avoir davantage d'effets sur le système immunitaire. Dans ce cas, il convient d'arrêter l'administration de LEMTRADA et de traiter les symptômes.

Perfusion de LEMTRADA oubliée

Il est peu probable qu'une dose de LEMTRADA soit oubliée compte tenu qu'elle est administrée par un professionnel de santé. Cependant, veuillez noter qu'en cas de dose oubliée, elle ne doit être administrée le jour même où vous devez recevoir une dose déjà planifiée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les **principaux effets indésirables graves** sont les **désordres autoimmuns** décrits à la rubrique 2, notamment:

- Le **PTI (trouble hémorragique)**, (fréquent – peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10).
Signes évocateurs : apparition de petites taches de couleur rouge, rose ou violette, disséminées sur la peau, tendance aux ecchymoses, saignements prolongés lors de

coupure, règles plus abondantes, plus longues ou plus fréquentes que d'habitude ou saignements entre les règles, saignements du nez ou des gencives inhabituels et/ou prolongés, toux avec émission de sang.

- Des **troubles rénaux**, (rares – peuvent toucher 1 patient sur 1 000) : peuvent se manifester par la présence de sang dans les urines (l'urine peut alors être rouge ou couleur thé), ou par un gonflement des jambes ou des pieds. Cela peut aussi toucher les poumons et provoquer des crachats de sang.

Si vous constatez l'un de ces signes ou symptômes de troubles rénaux ou hémorragiques, avertissez immédiatement votre médecin. Si vous n'arrivez pas à le joindre, vous devez immédiatement contacter les urgences.

- Des **troubles thyroïdiens** (très fréquents – peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) peuvent se manifester par une transpiration excessive, une perte ou une prise de poids inexplicables, un gonflement des yeux, une nervosité, une fréquence cardiaque rapide, une sensation de froid, une fatigue accentuée, l'apparition d'une constipation.
- Des **troubles des globules rouges et blancs** (peu fréquent – peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100), mis en évidence lors des analyses de sang.

Tous ces effets indésirables peuvent apparaître plusieurs années après la fin du traitement par LEMTRADA. **Si vous constatez l'un de ces signes ou symptômes, avertissez immédiatement votre médecin.** Vous devrez réaliser régulièrement des analyses de sang et d'urines afin de pouvoir initier rapidement **un traitement** en cas d'apparition de l'un de ces désordres.

Voici un résumé des examens qu'il faudra réaliser pour détecter d'éventuels désordres autoimmuns :

Examen	Quand ?	Pendant combien de temps ?
Analyses de sang (pour diagnostiquer l'ensemble des principaux effets indésirables graves ci-dessus)	Avant le début du traitement et tous les mois après le traitement	Pendant 4 ans après la dernière perfusion de LEMTRADA
Analyses d'urines (test supplémentaire pour le diagnostic des troubles rénaux)	Avant le début du traitement et tous les mois après le traitement	Pendant 4 ans après la dernière perfusion de LEMTRADA

Au-delà de cette période, si vous présentez des symptômes de PTI, de troubles rénaux ou thyroïdiens, votre médecin réalisera des examens complémentaires. Vous devez également continuer à rester attentif à l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables au-delà de quatre ans, comme indiqué dans votre Guide patient, et toujours garder la Carte Patient sur vous.

Le **risque majoré d'infections** est un autre **effet indésirable important** (voir ci-dessous pour plus d'informations sur la fréquence des infections chez les patients). Les infections sont généralement d'intensité légère, mais des **infections graves** sont possibles.

Consultez immédiatement votre médecin si vous constatez l'un de ces signes d'infection

- fièvre et/ou frissons
- gonflement des ganglions lymphatiques

Pour réduire le risque d'apparition de certaines infections, votre médecin peut envisager de vous vacciner contre la varicelle et/ou d'autres maladies s'il l'estime nécessaire (voir rubrique 2 : *Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LEMTRADA ? - Vaccins*). Votre médecin peut également vous

prescrire un médicament contre les boutons de fièvre (voir rubrique 2 : *Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LEMTRADA ? - Infections*).

Les **effets indésirables les plus fréquents** sont les **réactions à la perfusion** (voir ci-dessous pour plus d'informations sur la fréquence de ces réactions chez les patients), qui peuvent apparaître pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent. Elles sont généralement d'intensité légère, mais des réactions graves sont possibles. Des réactions allergiques occasionnelles peuvent apparaître.

Pour tenter de réduire les réactions à la perfusion, votre médecin vous prescrira des médicaments (corticoïdes) avant chacune des 3 premières perfusions de chaque cycle de LEMTRADA. D'autres traitements visant à limiter ces réactions peuvent également être administrés avant la perfusion ou lors de l'apparition de symptômes. Vous serez également surveillé(e) pendant la perfusion et pendant les 2 heures suivantes. En cas de réactions graves, la durée de perfusion peut être prolongée ou la perfusion peut être interrompue.

Consultez le **Guide Patient LEMTRADA** pour plus d'informations sur ces événements.

Vous pouvez présenter les **effets indésirables** suivants :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) :

- Des **réactions à la perfusion** peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent : modification de la fréquence cardiaque, céphalée, éruption cutanée, éruption cutanée sur tout le corps, fièvre, urticaire, frissons, démangeaisons, rougeur du visage et du cou, fatigue, nausées
- **Infections** : infections des voies respiratoires telles que rhumes et sinusites, infection urinaire, infections à herpès
- Diminution du nombre de globules blancs (lymphocytes, leucocytes, neutrophiles)
- Troubles thyroïdiens comme une augmentation de l'activité ou une activité insuffisante de la thyroïde

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Des **réactions à la perfusion** survenant pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent : indigestion, gêne thoracique, douleur, étourdissements, altération du goût, difficultés à dormir, difficultés à respirer ou essoufflement, diminution de la pression artérielle, douleur au site de perfusion
- **Infections** : toux, infection de l'oreille, syndrome grippal, bronchite, pneumonie, muguet buccal ou candidose vaginale, zona, boutons de fièvre, grossissement ou gonflement des ganglions lymphatiques, grippe, zona, infection dentaire
- Augmentation du nombre de globules blancs comme les neutrophiles, les éosinophiles (différents types de cellules sanguines), anémie, diminution du pourcentage de globules rouges, ecchymoses ou saignement faciles ou excessifs, gonflement des ganglions lymphatiques
- Réponse immunitaire exacerbée
- douleur dans le dos, le cou, les bras ou jambes, douleurs musculaires, contractures musculaires, douleurs articulaires, bouche ou gorge douloureuse
- inflammation de la bouche/des gencives/de la langue
- malaise général, sensation de faiblesse, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, gastroentérite, hoquet
- examen du foie anormal
- brûlures d'estomac
- anomalies pouvant être détectées au cours d'un examen : présence de sang ou de protéines dans les urines, diminution de la fréquence cardiaque, battements de cœur irréguliers ou anormaux, augmentation de la pression artérielle, altération de la fonction rénale, globules blancs dans les urines
- contusion
- poussée de SEP
- tremblement, perte de la perception des sensations, sensation de brûlure ou de picotements
- augmentation ou diminution auto-immune de l'activité de la thyroïde, anticorps antithyroïdiens ou goitre (gonflement de la thyroïde au niveau du cou)
- gonflement des bras et/ou des jambes

- troubles de la vision, conjonctivites, atteinte oculaire liée à une pathologie thyroïdienne
- sensation de tête qui tourne ou perte d'équilibre, migraine
- sentiments d'anxiété, dépression
- règles anormalement abondantes, prolongées ou irrégulières
- acné, rougeur cutanée, transpiration excessive, décoloration de la peau, lésions cutanées, dermatite
- saignements de nez, ecchymoses
- perte de cheveux
- asthme
- douleurs osseuses et musculaires, gêne thoracique

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- **infections** : grippe intestinale, inflammation des gencives, infection fongique des ongles, inflammation des amygdales, sinusite aiguë, infection bactérienne de la peau, pneumopathie, infection à cytomégalovirus
- mycose du pied
- frottis vaginal anormal
- exacerbation de la perception des sensations, perturbation sensorielle comme des engourdissements, des fourmillements et des douleurs, céphalées de tension
- vision dédoublée
- douleur de l'oreille
- difficultés de déglutition, irritation de la gorge, toux productive
- perte de poids, prise de poids, diminution du nombre de globules rouges, augmentation de la glycémie, augmentation de la taille des globules rouges
- constipation, reflux acide, bouche sèche
- saignement rectal
- saignement des gencives
- perte d'appétit
- cloques, sueurs nocturnes, visage enflé, eczéma
- raideurs, gêne dans les bras ou les jambes
- calculs rénaux, présence de corps cétoniques dans les urines, maladie des reins
- système immunitaire diminué ou affaibli
- tuberculose
- inflammation de la vésicule biliaire avec ou sans calcul
- verrues

Rare (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Activation excessive des globules blancs associée à une inflammation (Lymphohistiocytose hémophagocytaire)

Inconnue (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence):

- Infection à *Listeria*/méningite à *listeria*
- Saignement dans les poumons
- Infarctus du myocarde (crise cardiaque)
- Accident vasculaire cérébral
- Déchirure des artères carotides ou vertébrales (vaisseaux sanguins irriguant le cerveau)

Présentez la Carte Patient et cette notice à tous les médecins concernés par votre traitement, et pas seulement à votre neurologue.

Vous trouverez également ces informations sur la Carte Patient et dans le Guide Patient que vous a remis votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets

indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver LEMTRADA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'utiliser le produit juste après sa dilution, en raison du risque de contamination microbienne. Si ce n'est pas possible, les durées de conservation pendant utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 8 heures entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient LEMTRADA

La **substance active** est l'alemtuzumab.

Chaque flacon contient 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml.

Les **autres composants** sont :

- phosphate disodique dihydraté (E339)
- sel d'EDTA disodique
- chlorure de potassium (E508)
- dihydrogénophosphate de potassium (E340)
- polysorbate 80 (E433)
- chlorure de sodium
- eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que LEMTRADA et contenu de l'emballage extérieur

LEMTRADA est une solution à diluer pour perfusion limpide, incolore à légèrement jaune (solution à diluer stérile) fournie dans un flacon en verre muni d'un bouchon.

Chaque emballage contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgique

Fabricant

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk CB9 8PU
Royaume-Uni.

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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 A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi Belgium
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

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44353 (0) 1 403 56 00

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

Sverige

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

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)
845 372 7101

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Pour aider les patients à reconnaître certains effets indésirables ainsi que les mesures à prendre le cas échéant, les documents de minimisation du risque suivants ont été élaborés :

- 1 Carte Patient : le patient doit la présenter à tout autre professionnel de santé afin de l'informer de son traitement par LEMTRADA
- 2 Guide Patient : contient des informations sur les réactions autoimmunes, les infections ainsi que d'autres informations utiles.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Informations sur la réduction des risques – maladies autoimmunes

- Il est crucial que votre patient comprenne l'importance d'effectuer les examens biologiques périodiques (pendant 4 ans après la dernière perfusion), même s'il est asymptomatique et que sa SEP est contrôlée.
- Vous devez planifier et gérer les examens biologiques requis en collaboration avec votre patient.
- En cas de non observance, votre patient devra faire l'objet d'une nouvelle consultation afin de souligner les risques inhérents à l'omission des examens biologiques planifiés.
- Vous devez contrôler les résultats de ses examens biologiques et être attentif à l'apparition de symptômes suggérant des effets indésirables.
- Consultez le Guide Patient LEMTRADA et la notice avec votre patient. Rappelez-lui de rester attentif à l'apparition de symptômes suggérant une maladie auto-immune et de rechercher une assistance médicale en cas de doute.

Il existe également une documentation didactique à l'intention des professionnels de la santé :

- Guide LEMTRADA pour le professionnel de santé
- Module de formation LEMTRADA
- Liste des vérifications nécessaires avant la prescription de LEMTRADA

Consultez le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site de l'EMA mentionné ci-dessus) pour plus d'informations.

Informations sur la préparation de l'administration de LEMTRADA et la surveillance des patients

- Les patients doivent être préalablement traités par corticoïdes juste avant la perfusion de LEMTRADA pendant les 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. Un traitement préalable à l'aide d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques peut également être envisagé avant l'administration de LEMTRADA.
- Un médicament anti-herpétique doit être administré à tous les patients pendant le traitement et pendant le mois qui suit. Dans les études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir deux fois par jour ou équivalent.
- Effectuer les examens complets et les dépistages nécessaires avant la mise sous traitement conformément à la rubrique 4 du RCP.
- Le contenu du flacon doit être inspecté avant administration afin de détecter toute présence de particules et coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de particules ou de coloration anormale.
NE PAS AGITER LES FLACONS AVANT UTILISATION.
- A l'aide de techniques aseptiques, prélevez 1,2 ml de LEMTRADA et injectez le contenu du flacon dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou de solution de glucose (5 %) pour perfusion. La poche doit être retournée délicatement pour mélanger la solution. Il convient de veiller à la stérilité de la solution préparée.
- Administrer la solution pour perfusion de LEMTRADA par voie intraveineuse pendant 4 heures environ.
- Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution pour perfusion de LEMTRADA et ne pas les perfuser simultanément à l'aide de la même tubulure IV.
- Il est recommandé d'utiliser le produit juste après dilution, en raison du risque de contamination microbienne. Si ce n'est pas possible, les durées de conservation pendant utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 8 heures entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.
- Respecter les procédures de manipulation et d'élimination appropriées. Tout excédent ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.
- Après chaque perfusion, le patient doit être placé en observation pendant 2 heures afin de détecter toute réaction liée à la perfusion. Un traitement symptomatique peut être mis en place si nécessaire (voir RCP). Continuer à réaliser des examens tous les mois afin de détecter d'éventuels désordres autoimmuns, et pendant les 4 années suivant la dernière perfusion. Pour plus d'informations, lire le Guide LEMTRADA destiné au professionnel de santé ou consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur le site de l'EMA mentionné ci-dessus.

