

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per infusjon, det vil si tilnærmet «kaliumfritt».

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per infusjon, det vil si tilnærmet «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klart, fargeløst til svakt gult konsentrat med pH 7,0–7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

Anbefalt dose av alemtuzumab er 12 mg/dag administrert som intravenøs infusjon med 2 innledende behandlingssykluser og med inntil 2 tilleggssykluser ved behov.

Behandlingssykluser for de 2 første behandlingene:

- Første behandlingssyklus: 12 mg/dag i 5 påfølgende dager (total dose 60 mg)

- Andre behandlingssyklus: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (total dose 36 mg) gitt 12 måneder etter den første behandlingssyklusen.

Ved behov kan opptil 2 tilleggssykluser vurderes (se pkt. 5.1:)

- Tredje og fjerde behandlingssyklus: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (totaldose 36 mg) gitt minimum 12 måneder etter forrige behandlingssyklus hos pasienter med MS sykdomsaktivitet påvist klinisk eller ved billeddiagnostikk (se pkt 5.1).

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

Oppfølging av pasienter

Det anbefales at behandlingen gjennomføres med 2 innledende behandlingssykluser og med inntil 2 tilleggssykluser ved behov (se dosering). Sikkerhetsoppfølging av pasienter bør gjennomføres fra start av den første behandlingssyklusen til 48 måneder etter siste infusjon av den andre behandlingssyklusen. Hvis tredje og fjerde behandlingssyklus blir gitt i tillegg, skal sikkerhetsoppfølging fortsette i inntil 48 måneder etter siste infusjon (se pkt. 4.4).

Innledende behandling

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

Forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av LEMTRADA kan også vurderes.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier med LEMTRADA inkluderte ikke noen pasienter over 61 år. Det har ikke blitt fastslått om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

HIV-infeksjon (humant immunsviktvirus).

Pasienter med alvorlig aktiv infeksjon inntil bedring.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Pasienter som behandles med LEMTRADA bør få pakningsvedlegget, pasientkortet og pasientveiledningen. Før behandling skal pasientene få informasjon om nytte og risiko, og om viktigheten av å forplikte seg til oppfølging fra oppstart av behandlingen til 48 måneder etter siste infusjon av andre LEMTRADA-behandlingssyklus. Hvis tilleggssykluser blir gitt, skal sikkerhetsoppfølging fortsette i inntil 48 måneder etter siste infusjon.

Autoimmunitet

Behandling med LEMTRADA kan føre til dannelse av antistoffer og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som immunologisk trombocytopeni (ITP), thyreoideasykdommer eller i sjeldne tilfeller nefropatier (f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom), og autoimmun hepatitt (AIH). Det må utvises varsomhet hos pasienter som tidligere har hatt andre autoimmune sykdommer enn MS, selv om tilgjengelige data tyder på at det ikke skjer en forverring av preeksisterende autoimmune sykdommer etter behandling med LEMTRADA.

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

Alvorlige tilfeller av ITP har blitt observert hos 12 (1 %) av pasientene som ble behandlet i kontrollerte kliniske MS-studier (tilsvarende en årlig hyppighet på 4,7 hendelser /1000 pasientår). I tillegg er 12 alvorlige ITP hendelser observert med en median på 6,1 år (maksimum 12 år) med oppfølging (kumulativ årlig hyppighet på 2,8 hendelser /1000 pasientår). Én pasient utviklet ITP som ikke ble oppdaget før implementering av krav om månedlige blodprøver, og døde av intracerebral blødning. I 79,5 % av tilfellene intraff vanligvis debut av IPT innen 4 år etter første eksponering. I noen tilfeller kunne imidlertid IPT utvikles flere år senere. Debut av ITP har vanligvis forekommet mellom 14 og 36 måneder etter første eksponering. Symptomer på ITP kan omfatte (men er ikke begrenset til) blåmerker som lett oppstår, petekkier, spontan mukokutan blødning (f.eks. epistakse, hemoptyse), menstruasjonsblødning som er kraftigere enn normalt eller uregelmessig. Hemoptyse kan også være en indikasjon på anti-GBM-sykdom (se nedenfor), og en hensiktsmessig differensialdiagnose må utføres. Minn pasienten på å være årvåken for symptomer hun eller han kan oppleve, og om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis hun eller han er bekymret.

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

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

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

Nefropatier

Nefropatier, inkludert anti-glomerulær basalmembransykdom (anti-GBM) har blitt observert hos 6 (0,4 %) av pasientene i kliniske MS-studier med en median på 6,1 år (maksimum 12 år) med oppfølging og forekom vanligvis innen 39 måneder etter siste administrasjon av LEMTRADA. I kliniske studier var det 2 tilfeller av anti-GBM-sykdom. Begge tilfellene var alvorlige, ble påvist tidlig gjennom klinisk overvåkning og laboratorieovervåkning, og hadde positivt utfall etter behandling.

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

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

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

Thyreoidesykdommer

Endokrine thyreoidesykdommer inkludert autoimmune thyreoidesykdommer har blitt observert hos ca. 36,8 % av pasientene som ble behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-studier med en median på 6,1 år (maksimum 12 år) med oppfølging etter første eksponering for LEMTRADA. Insidensen av thyreoideahendelser var høyere hos pasienter med tidligere thyreoidesykdommer både i LEMTRADA- og interferon beta 1a (IFNB-1a)-behandlingsgruppene. Hos pasienter med pågående thyreoidesykdom bør LEMTRADA kun gis hvis den potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene. Observerte autoimmune thyreoidesykdommer inkluderte hypertyreoidisme og hypotyreoidisme. De fleste tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Alvorlige hendelser forekom hos 4,4 % av pasientene, der Basedows sykdom (også kjent som Graves sykdom), hypertyreoidisme, hypotyreoidisme, autoimmun thyroiditt og struma forekom hos flere enn 1 pasient. De fleste thyreoideahendelsene ble håndtert med konvensjonell medisinsk behandling, men noen pasienter trengte kirurgiske inngrep. I kliniske forsøk fikk pasienter som utviklet thyreoideahendelser lov til å fortsette behandling med LEMTRADA. Selv om erfaringen er begrenset, opplevde pasienter som fikk fortsatt behandling generelt ikke en forverring av alvorlighetsgraden av thyreoidesykdommene. Videre behandling med LEMTRADA bør vurderes på individuell basis idet man tar hensyn til den kliniske tilstanden til hver enkelt pasient.

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

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

I kliniske studier utviklet 74 % av pasientene med anti-tyreoperoksidase (anti-TPO)- antistoffer ved baseline en thyreoideahendelse sammenlignet med 38 % av pasientene med en negativ status ved baseline. Et stort flertall (ca. 80 %) av pasientene som hadde en thyreoideahendelse etter behandling, var anti-TPO-antistoffnegative ved baseline. Pasienter kan derfor utvikle en thyreoidabivirkning uansett hvilken anti-TPO-antistoffstatus de har før behandling, og alle tester må utføres periodisk som beskrevet ovenfor.

Cytopenier

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

Autoimmun hepatitt og leverskade

Tilfeller av leverskade, inkludert forhøyede serumtransaminaser og autoimmun hepatitt (inkludert fatale tilfeller) er rapportert hos pasienter som ble behandlet med LEMTRADA. Leverfunksjon skal vurderes før og under behandling. Pasienter skal informeres om risiko for leverskade og relaterte symptomer. Ved slike symptomer, skal behandling kun re-administreres etter nøye vurdering.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kliniske studier ble infusjonsrelaterte reaksjoner definert som enhver bivirkning som oppstod under eller i løpet av 24 timer etter infusjon av LEMTRADA. Majoriteten av disse kan skyldes utskillelse av cytokiner under infusjonen. De fleste pasienter som ble behandlet med LEMTRADA i kliniske MS-studier, opplevde milde til moderate infusjonsrelaterte reaksjoner under og/eller innen 24 timer etter administrering av 12 mg LEMTRADA. Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner var høyere i behandlingssyklus 1 enn i påfølgende sykluser. For all tilgjengelig oppfølging, inkludert pasienter som fikk tileggssykluser, var de mest vanlige infusjonsrelaterte reaksjonene hodepine, utslett, feber, kvalme, urtikaria, pruritus, insomni, frysninger, rødming, utmattelse, dyspné, dysgeusi, ubehag i brystet, generalisert utslett, takykardi, bradykardi, dyspepsi, svimmelhet og smerter. Alvorlige reaksjoner forekom hos 3 % av pasientene, og inkluderte tilfeller av hodepine, feber, urtikaria, takykardi, atrieflimmer, kvalme, ubehag i brystet og hypotensjon. Kliniske manifestasjoner av anafylaksi kan ligne kliniske manifestasjoner av infusjonsrelaterte reaksjoner, men vil være mer alvorlige eller potensielt livstruende. Reaksjoner som tilskrives anafylaksi er sjeldent rapportert, i motsetning til infusjonsrelaterte reaksjoner.

Det anbefales at pasienter premediseres for å mildne virkningene av infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.2).

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

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

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

Andre alvorlige reaksjoner som midlertidig er forbundet med LEMTRADA-infusjon

Under bruk etter markedsføring har det blitt rapportert tilfeller av pulmonal alveolær blødning, hjerteinfarkt, hjerneslag (inkludert iskemisk og hemorragisk slag) og kraniocervikal arteriedisseksjon (f.eks. vertebral, carotis). Reaksjonene kan oppstå etter dosering underveis i hele behandlingsforløpet. I de fleste tilfellene oppsto reaksjonene innen 1-3 dager etter infusjon av LEMTRADA. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer, og anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom disse symptomene oppstår.

Vitale tegn, inkludert blodtrykksmålinger, skal overvåkes før og regelmessig under infusjon av LEMTRADA. Dersom det observeres klinisk signifikante endringer i vitale funksjoner skal tilleggsovervåkning, inkludert EKG, og om infusjonen skal avbrytes, vurderes.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Under bruk etter markedsføring har HLH blitt rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering preget av kliniske tegn og symptomer på ekstrem systemisk inflammasjon. Det er forbundet med høy dødelighet dersom det ikke oppdages tidlig og blir behandlet. Symptomer er rapportert å forekomme innen få måneder til fire år etter start av behandlingen. Pasienter som utvikler tidlige manifestasjoner av patologisk immunaktivering skal evalueres umiddelbart, og diagnosen HLH bør vurderes.

Infeksjoner

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

Kumulativ årlig infeksjonshyppighet var 0,99 med en median på 6,1 år (maksimalt 12 år) med oppfølging fra første behandling med LEMTRADA, sammenlignet med 1,27 i kontrollerte kliniske studier.

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

Cytomegalovirus (CMV)-infeksjoner inkludert tilfeller med reaktivering av CMV er rapportert hos pasienter som blir behandlet med LEMTRADA. Flesteparten av tilfellene oppstod innen 2 måneder etter doseringen av alemtuzumab. Før behandlingsstart kan immunstatus vurderes i henhold til lokale retningslinjer.

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

Listeriose/Listeriameningitt har blitt rapportert hos pasienter som har fått behandling med LEMTRADA, vanligvis i løpet av en måned etter LEMTRADA-infusjon. For å redusere risikoen for infeksjon bør pasienter som får LEMTRADA unngå å spise rått eller dårlig stekt kjøtt, myke oster og upasteuriserte meieriprodukter 2 uker før, under og i minst en måned etter LEMTRADA-infusjon.

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

Pneumonitt har vært observert hos pasienter som fikk LEMTRADA infusjoner. De fleste tilfellene oppstod innen den første måneden etter behandling med LEMTRADA. Pasienter bør rådes til å rapportere om symptomer på pneumonitt, som kan vises som kortpustethet, hoste, hvesing, brystmerter eller tetthet i brystet og blodig oppspytt.

Oppstart av behandling med LEMTRADA bør utsettes hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon inntil bedring. Pasienter som får LEMTRADA bør rådes til å rapportere symptomer på infeksjon til lege.

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

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

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

Akutt akalkuløs kolecystitt

LEMTRADA kan øke risikoen for akutt akalkuløs kolecystitt. I kontrollerte kliniske studier utviklet 0,2 % av MS-pasienter behandlet med LEMTRADA akutt akalkuløs kolecystitt, sammenlignet med 0 % av pasientene behandlet med INFB-1a. Under bruk etter markedsføring har ytterligere tilfeller av akutt akalkuløs kolecystitt blitt rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA. Tid til symptomstart varierte fra mindre enn 24 timer til 2 måneder etter LEMTRADA-infusjon. De fleste pasientene fikk konservativ behandling med antibiotika og ble bedre uten kirurgisk intervensjon, mens andre gjennomgikk kolecystektomi. Symptomer på akutt akalkuløs kolecystitt inkluderer abdominalsmerter, abdominal ømhet, feber, kvalme og oppkast. Akutt akalkuløs kolecystitt er en tilstand som kan være forbundet med høye morbiditets- og mortalitetsrater dersom den ikke diagnostiseres tidlig og behandles. Dersom akutt akalkuløs kolecystitt mistenkes, skal det omgående evalueres og behandles.

Malignitet

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

Prevensjon

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

Vaksiner

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

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

Varicella zostervirus-antistofftester/vaksinasjon

Som for ethvert immunmodulerende legemiddel bør man teste pasienter som ikke har hatt vannkopper, eller som ikke er vaksinert mot varicella zostervirus (VZV), for antistoffer mot VZV før innledning av en

LEMTRADA-behandlingssyklus. Vaksinerings av antistoffnegative pasienter mot VZV bør vurderes før behandling med LEMTRADA innledes. For at vaksinasjonen mot VZV skal få full effekt, bør behandling med LEMTRADA utsettes i 6 uker etter vaksinasjonen.

Anbefalte laboratorietester for kontroll av pasienter

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

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

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

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

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

Autoimmun sykdom

Autoimmune hendelser som ble rapportert hos pasienter behandlet med alemtuzumab omfatter nøytropeni, hemolytisk anemi (inkludert ett fatalt tilfelle), ervervet hemofili, anti-GBM-sykdom og thyreoideasykdom. Alvorlige, og av og til fatale autoimmune fenomener inkludert autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain-Barrés syndrom og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med alemtuzumab. En positiv Coombs-test har blitt rapportert hos en onkologipasient som ble behandlet med alemtuzumab. Ett fatalt tilfelle av transfusjonsrelatert transplantat versus vertysykdom har blitt rapportert hos en onkologipasient som ble behandlet med alemtuzumab.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Hjertesykdommer

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

Epstein-Barr-virusrelatert lymfoproliferativ sykdom

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

LEMTRADA inneholder natrium og kalium.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per infusjon, det vil si tilnærmet «kaliumfritt».

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per infusjon, det vil si tilnærmet «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Serumkonsentrasjonen var lav eller ikke registrerbar i løpet av ca. 30 dager etter hver behandlingssyklus. Derfor må kvinner som kan bli gravide bruke sikker prevensjon under behandlingssyklusen med LEMTRADA og i opptil 4 måneder etter hver behandlingssyklus.

Graviditet

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

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

Thyreoidesykdom (se pkt. 4.4 *Thyreoidesykdommer*) medfører spesiell risiko for gravide kvinner. Hvis hypotyreoidisme ikke blir behandlet under svangerskapet, er det økt risiko for spontanabort og fosterpåvirkning som psykisk utviklingshemning og dvergvekst. Hos mødre med Graves sykdom, kan morens thyreoideastimulerende hormon-reseptorantistoffer bli overført til et foster i utvikling og kan forårsake transient neonatal Graves sykdom.

Amming

Alemtuzumab ble påvist i melk og avkom av ammende hunnmus.

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

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

LEMTRADA har minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen fra kliniske studier

Totalt 1486 pasienter som ble behandlet med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) utgjorde sikkerhetspopulasjonen i en sammensatt analyse av kliniske MS-studier, med en medianverdi for oppfølging på 6,1 år (maksimalt 12 år), som resulterte i 8635 pasientår med sikkerhetsoppfølging.

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

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabellen nedenfor er basert på sammenslåtte sikkerhetsdata for alle pasienter behandlet med LEMTRADA 12 mg i all tilgjengelig oppfølging av kliniske studier. Bivirkninger er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og foretrukket term. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger i studie 1, 2, 3 og 4 observert hos pasientene som ble behandlet med 12 mg LEMTRADA og erfaring etter markedsføringstidspunkt

Organklassesys-tem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, herpes virus infeksjon ¹	Herpes zoster-infeksjon ² , nedre luftveisinfeksjon, gastroenteritt, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influensa, øreinfeksjon, pneumoni, vaginal infeksjon, tanninfeksjon	Onykomykose, gingivitt, soppinfeksjon i huden, tonsillitt, akutt sinusitt, cellulitt, pneumonitt, tuberkulose, cytomegalovirus-infeksjon		Listeriose/ listeria meningitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Papillom i huden			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni, leukopeni, inkludert nøytropeni	Lymfadenopati, immunologisk trombocytopen purpura, trombocytopeni, anaemi, redusert hematokrit, leukocytose	Pancytopeni, hemolytisk anemi	Hemofagocytisk lymfohistio cytose	
Forstyrrelser i immunsystemet		Cytokinfrigjøring s-syndrom*, overfølsomhet, inkludert anafylaksi*			
Endokrine sykdommer	Basedows sykdom, hypertyreoidisme, hypothyreoidisme	Autoimmun tyreoiditt, inkludert subakutt tyreoiditt, struma, anti-thyreoida-antistoff-positiv			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Insomni*, angst, depresjon			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	MS-relaps, svimmelhet*, hypoestesi, parestesi, tremor, dysgeusi*, migrene*	Sensorisk forstyrrelse, hyperestesi, spennings-hodepine		Slag (inkludert iskemisk og hemorragisk slag**), kraniocervikal arterie-disseksjon**

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Øyesykdommer		Konjunktivitt, endokrin øyesykdom, Uklart syn	Dobbeltsyn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter		
Hjertesykdommer	Takykardi*	Bradykardi*, palpitasjoner*	Atrieflimmer*		Hjerteinfarkt**
Karsykdommer	Rødming*	Hypotensjon*, hypertensjon*			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*, hoste, epistaksis, hikke, orofaryngeal smerte, astma	Tranghet i halsen*, irritasjon i halsen		Pulmonal alveolær blødning**
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Abdominalsmerte r, oppkast, diaré, dyspepsi*, stomatitt	Forstoppelse, gastroøsofagal refluks-sykdom, tannkjøttblødning, munntørrehet, dysfagi, gastrointestinale sykdommer, blodig avføring		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartat aminotransferase, økning i alaninaminotransferase	Kolecystitt, inkludert akalkuløs kolecystitt og akutt akalkuløs kolecystitt		
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria*, utslett*, kløe*, generalisert utslett*,	Erytem*, ekkymose, alopeci, hyperhidrose, akne, hudlesjon, dermatitt	Blemmer, nattesvette, opphovning av ansiktet, eksem		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, muskelsvakheter, artralgi, ryggsmerte, smerte i ekstremiteter, muskelpasmer, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett	Stivhet i muskler og skjelett, ubehag i armer og ben		
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri, hematuri	Nefrolitiasis, ketonuri, nefropatier, inkludert anti-GBM-sykdom		

Organklassesyss tem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menoragi, uregelmessig menstruasjon	Cervikal dysplasi, amenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss stedet	Feber*, fatigue*, frysninger*	Ubehag i brystet*, smerte*, perifert ødem, asteni, influenalignende sykdom, sykdomsfølelse, smerte på infusjonsstedet			
Undersøkelser		Økt blodkreatinin	Vekttap, vektøkning, reduksjon i antall røde blodlegmer, positiv bakterieprøve, økt blodsukker, økning i gjennomsnittlig erytrocyttvolum (mean cell volume)		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon, infusjonsrelaterte reaksjoner			
Stoffskifte- og ernæringsbeting ede sykdommer			Nedsatt matlyst		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Hud papillom		

¹ Herpes virus infeksjoner inkluderer foretrukne termer: Oral herpes, herpes simplex, genital herpes, herpes virus infeksjon, genital herpes simplex, herpes dermatitt, oftalmisk herpes simplex, positiv herpes simplex serologi.

² Herpes zoster infeksjoner inkluderer foretrukne termer: Herpes zoster, utbredt herpes zoster i huden, oftalmisk herpes zoster, oftalmisk herpes, nevrologisk herpes zoster infeksjon, herpes zoster meningitt.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger markert med stjerne (*) i tabell 1 er bivirkninger som er rapportert som infusjonsrelaterte reaksjoner.

Bivirkninger markert med to stjerner (**) i tabell 1 er bivirkninger som er observert etter markedsføring og som oppstod i de fleste tilfellene innen 1-3 dager etter infusjon av LEMTRADA, uavhengig av dose.

Nøytropeni

Alvorlige (inkludert fatale) tilfeller av nøytropeni er rapportert innen 2 måneder etter infusjon av LEMTRADA.

Bivirkningsprofil etter langtidsoppfølging

Type bivirkninger, inkludert alvorlighet og alvorlighetsgrad, observert i behandlingsgruppene som fikk LEMTRADA under hele den tilgjengelige oppfølgingsperioden, inkludert pasienter som fikk ekstra behandlingssykluser, var sammenlignbar med dem i de aktivt kontrollerte studiene. Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner var høyere i syklus 1 enn i de påfølgende sykluser.

Hos pasienter som fortsatte fra kontrollerte kliniske studier og som ikke fikk tilleggsbehandling med LEMTRADA etter de 2 første behandlingssyklusene, var hyppigheten (hendelser per personår) av de fleste bivirkninger sammenlignbar med eller redusert ved år 3-6 sammenlignet med år 1 og 2. Hyppigheten av tyreoid bivirkninger var høyest ved år 3 og sank deretter.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av alemtuzumab i MS-behandling ble evaluert i 3 randomiserte, bedømmer-blindede (rater-blindet), aktiv-komparator kliniske studier og 1 ukontrollert, bedømmer-blindet, forlengelsesstudie med pasienter med RRMS.

Studiedesign/demografi for studie 1, 2, 3 og 4 er vist i henholdsvis tabell 2 og tabell 3.

Tabell 2: Studiedesign og baselineegenskaper for studie 1, 2, 3 og 4			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studiens navn	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Studiedesign	Kontrollert, randomisert, bedømmer-blindet	Kontrollert, randomisert, bedømmer-blindet og dose-blindet	Kontrollert, randomisert, bedømmer-blindet
Sykehistorie	Pasienter med aktiv MS definert som minst 2 relapser i løpet av de 2 foregående årene.		Pasienter med aktiv MS, definert som minst 2 relapser innen de 2 foregående år og 1 eller flere lesjoner med kontrastopptak
Varighet	2 år		3 år [‡]
Studiepopulasjon	Behandlingsnaive pasienter	Pasienter med utilstrekkelig respons på tidligere behandling*	Behandlingsnaive pasienter
Baselineegenskaper			
Gjennomsnittlig alder (år)	33	35	32
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet	2,0/1,6 år	4,5/3,8 år	1,5/1,3 år
Gjennomsnittlig varighet av tidligere MS-behandling (≥ 1 legemiddel brukt)	Ingen	36 måneder	Ingen
% fått ≥ 2 tidligere MS-behandlinger	Ikke relevant	28 %	Ikke relevant
Gjennomsnittlig EDSS-skår ved baseline	2,0	2,7	1,9
Studie 4			
Studiens navn	CAMMS03409		
Studiedesign	Ukontrollert, graderer-blindet forlengelsesstudie		
Studiepopulasjon	Pasienter som deltok i CAMMS223, CAMMS323 eller CAMMS32400507 (se baseline karakteristikker over)		
Varighet av forlengelsen	4 år		

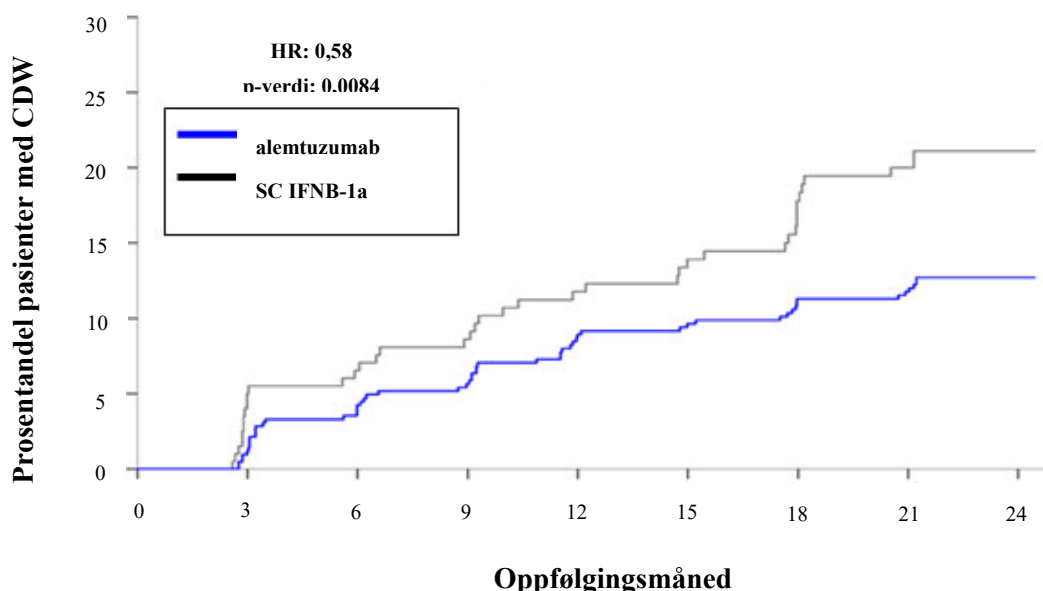
* Definert som pasienter som har opplevd minst 1 tilbakefall under behandling med betainterferon eller glatirameracetat etter å ha fått behandling med legemidlet i minst 6 måneder.

[‡] Primært endepunkt for studien ble skåret ved 3 år. Tilleggsoppfølging gav data med median på 4,8 år (maksimalt 6,7).

Resultater for studie 1 og 2 er vist i tabell 3.

Tabell 3: Viktige kliniske endepunkter og MR-endepunkter fra studie 1 og 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiens navn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniske endepunkter	LEMTRADA 12 mg (N = 376)	SC IFNB-1a (N = 187)	LEMTRADA 12 mg (N = 426)	SC IFNB-1a (N = 202)
Relapsrate ¹				
Årlig relapsrate (ARR) (95 % CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Rateforhold (95 % CI) Risikoreduksjon	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Funksjonsnedsettelse ¹ (bekreftet forverring av funksjonsnedsettelse [CDW] ² Pasienter med 6-måneders CDW (95 % CI)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Pasienter som er uten relaps ved år 2 (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Endring fra baseline i EDSS ved år 2 ³ (95 % KI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
MR-endepunkter (0–2 år)				
Median % endring i MR-T2-lesjonsvolum	-9,3 (-19,6, -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Pasienter med nye eller voksende T2- lesjoner i løpet av år 2	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Pasienter med gadolinium-fremhevede lesjoner i løpet av år 2	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Pasienter med nye hypointense T1- lesjoner i løpet av år 2	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Median % endring i hjerneparenkymfraksjon	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
¹ Ko-primære endepunkter: ARR og CDW. Studien ble erklært som vellykket hvis minst ett av de to ko-primære endepunktene ble møtt. ² CDW ble definert som en økning på minst 1 poeng på EDSS-skalaen (Expanded Disability Status Scale) fra en EDSS-baselineskår $\geq 1,0$ (1,5 poeng økning for pasienter med baseline-EDSS på 0) som vedvarte i 6 måneder. ³ Beregnet ved å bruke en blandet model for repeterte målinger.				

Figur 1: Tid til 6-måneders bekreftet forverring av funksjonsnedsettelse i studie 2



Alvorlighetsgrad av tilbakefall

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

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

Bekreftet funksjonsnedsettelse (CDI)

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

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

Ved 3 år reduserte LEMTRADA risikoen for 6-måneders CDW med 76 % (hazard ratio 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) og reduserte ARR med 67 % (rateforhold 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) sammenlignet med subkutan IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/dag førte til signifikant lavere EDSS-skår (forbedret i forhold til baseline) gjennom 2 års oppfølging, sammenlignet med IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Langtidseffekt data

Studie 4, var en fase 3, multisenter, åpen, graderer-blindet, effekt- og sikkerhets forlengelsesstudie hos pasienter med RRMS som deltok i studie 1, 2 eller 3 (tidligere fase 3 og 2 studiene) som undersøkte langtids effekt og sikkerhet for LEMTRADA. I studien ble effekt og sikkerhet undersøkt med median på 6 år fra start i studie 1 og 2. Pasientene i forlengelsestudien (studie 4) var kvalifisert til å få tilleggssykluser med LEMTRADA behandling ved behov ved dokumentasjon av tilbakekommende sykdomsaktivitet, definert som forekomst av ≥ 1 MS relaps og/eller ≥ 2 nye eller forstørrede hjerne eller spinal lesjoner på magnetisk resonans (MR). Tilleggssyklus(er) med LEMTRADA ble administrert med 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (36 mg totaldose) minst 12 måneder etter den foregående behandlingssyklusen.

91,8 % av pasientene behandlet med LEMTRADA 12 mg i studiene 1 og 2 deltok i studie 4. 82,7 % av disse pasientene fullførte studien. Omtrent halvparten (51,2 %) av pasientene som ved oppstart ble behandlet LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2 som deltok i studie 4, mottok bare de to første 2 syklusene med LEMTRADA og ingen andre sykdomsmodifiserende behandling i løpet av oppfølgingsperioden på 6 år.

46,6 % av pasientene som opprinnelig fikk behandling med LEMTRADA 12 mg/dag i studie 1 eller 2 mottok tilleggssykluser ved dokumentert MS-sykdomsaktivitet (relaps og/eller MR) og behandlende leges beslutning om å rebehandle. Ingen kjennetegn ble identifisert ved pasientene ved studieinntreden som senere ville få en eller flere tilleggssykluser.

Pasienter som ble fulgt opp i 6 år etter oppstart med LEMTRADA-behandling viste konsistent behandlingseffekt sammenlignet med studie 1 og 2 med hensyn til MS relaps, dannelse av hjernelesjon på MR og tap av hjernevolum, i tillegg til hovedsakelig stabil eller forbedret skår på funksjonsnedsettelse. Ved å inkludere oppfølging i studie 4, ble det vist at pasientene som opprinnelig ble behandlet med LEMTRADA i henholdsvis studie 1 og 2, hadde ARR 0,17 og 0,23, CDW ble sett hos 22,3 % og 29,7 %, mens 32,7 % og 42,5 % oppnådde CDI. I hvert år i studie 4, fortsatte pasienter fra begge studiene å vise lav risiko for å danne nye T2 (27,4 % til 33,2 %) eller gadolinium-forsterkede lesjoner (9,4 % til 13,5 %). Median årlig prosent forandring i den hjerneparenkyme delen varierte fra 0,19 % til -0,09 %.

Blant pasientene som fikk en eller to tilleggssykluser med LEMTRADA-behandling, ble det sett forbedring i hyppighet av relaps, MR-aktivitet og gjennomsnittlig skår på funksjonsnedsettelse etter første eller andre LEMTRADA rebehandling (syklus 3 og 4) sammenlignet med resultater fra foregående år. For disse pasientene sank ARR fra 0,79 i det foregående året for syklus 3 til 0,18 ett år etter, og gjennomsnittlig EDSS skår fra 2,89 til 2,69. Prosenten av pasientene med nye eller større T2 lesjoner sank fra 50,8 % året før syklus 3 til 35,9 % ett år etter, og nye gadolinium-forsterkede lesjoner fra 32,2 % til 11,9 %. Lignende forbedring i ARR, gjennomsnittlig EDSS-skår, og T2 og gadolinium-forsterkede lesjoner ble sett etter syklus 4 når sammenlignet med foregående år. Disse forbedringene ble deretter opprettholdt, men ingen endelige konklusjoner kan trekkes med hensyn på langtidseffekt (f.eks. 3 og 4 år etter tilleggssykluser med behandling) fordi mange pasienter avsluttet studien før disse tidspunktene ble nådd.

Fordelene og risikoen av 5 eller flere behandlingsykluser har ikke blitt fastslått.

Immunogenitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det potensiale for immunogenitet. Dataene viser prosentandelen av pasienter med testresultater som ble vurdert som positive for antistoffer mot alemtuzumab ved bruk av et enzymbundet immunsorbent-assay (ELISA), og som ble bekreftet med en kompetitiv bindingsanalyse. Positive prøver ble videre evaluert for evidens for *in vitro*-hemming med en flowcytometrianalyse. Pasienter i kliniske MS-studier fikk tatt serumprøver 1, 3 og 12 måneder etter hver behandlingssyklus for påvisning av anti-alemtuzumab-antistoffer. Ca. 85 % av pasientene som fikk LEMTRADA testet positivt for anti-alemtuzumab-antistoffer under studien, og 90 % av disse pasientene testet også positivt for antistoffer som hemmet binding av alemtuzumab *in vitro*. Pasienter som utviklet anti-alemtuzumab-antistoffer gjorde dette i løpet av 15 måneder etter første eksponering. Gjennom 2 behandlingssykluser var det ingen sammenheng mellom forekomst av anti-alemtuzumab- eller inhiberende anti-alemtuzumab-antistoffer og redusert effekt, endret farmakodynamikk eller forekomst av bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte reaksjoner. Høyt titer av anti-alemtuzumab antistoffer som ble sett hos noen pasienter, ble assosiert med ufullstendig

lymfocyttnedgang etter tredje eller fjerde behandlingssyklus, men det var ingen klar påvirkning av anti-alemtuzumab antistoffer på klinisk effekt eller sikkerhetsprofil av LEMTRADA.

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

Pediatrik populasjon.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

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

Fertilitet og reproduksjon

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

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

med vehikkelbehandlede dyr. Redusert svangerskapsvektøkning i forhold til vehikkelkontrollene ble observert hos drektige mus som fikk doser på 10 mg/kg/dag.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Dinatriumedetat
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdihydrogenfosfat (E340)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Konsentrat

3 år

Fortynnet oppløsning

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Konsentrat

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelse: eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Hetteglasset skal ikke ristes før bruk.

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

Det må utvises forsiktighet for å sikre steriliteten til den klargjorte oppløsningen. Det anbefales at det fortynnede produktet administreres umiddelbart. Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. september 2013

Dato for siste fornyelse: 2. juli 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Storbritannia

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Foreløpige tiltak**

Behandling av nye pasienter skal kun settes i gang hos voksne pasienter med høyaktiv relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS), og som ikke har hatt tilstrekkelig effekt til tross for fullført og adekvat behandling med minst to andre sykdomsmodifiserende behandlinger, eller hos voksne pasienter med svært aktiv RRMS der annen sykdomsmodifiserende behandling er kontraindisert eller på andre måter er uegnet.

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

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

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

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

Forskriverens sjekkliste skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Liste over prøver som skal utføres ved oppstartskontroll av pasienten
2. Vaksinasjonsprogram som skal være fullført 6 uker før behandling
3. Sjekk av forhåndsmedisinering, generell helsetilstand og graviditet og prevensjon umiddelbart før behandling
4. Oppfølgingsaktiviteter under behandling og i 4 år etter siste behandling

5. En spesifikk referanse til det faktum at pasienten har blitt informert om og forstår risikoen for alvorlige autoimmune sykdommer, infeksjoner og maligniteter, samt tiltakene for å redusere risikoen

Pasientveiledningen skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. En beskrivelse av risikoene som er forbundet med bruk av LEMTRADA, det vil si:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)
 - Thyreoideasykdommer
 - Alvorlige infeksjoner
2. En beskrivelse av tegn og symptomer på autoimmune risikoer
3. En beskrivelse av de mest hensiktsmessige tiltak dersom tegn og symptomer på disse risikoene oppstår (f.eks. hvordan legen kan kontaktes)
4. Anbefalinger for planlegging av oppfølgingsprogrammet

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
alemtuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

12 mg/1,2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

Administreres innen 8 timer etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses eller ristes.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
ETIKETT/HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LEMTRADA 12 mg sterilt konsentrat
alemtuzumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning alemtuzumab

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva LEMTRADA er og hva det brukes mot

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

Hva er multipel sklerose?

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

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

Hvordan LEMTRADA virker

LEMTRADA justerer immunsystemet slik at angrepene på nervesystemet begrenses.

2. Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA

Bruk ikke LEMTRADA:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

• Autoimmune sykdommer

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

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

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

○ Immunologisk trombocytopeni (ITP)

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

○ Nyresykdom (slik som anti-GBM-sykdom)

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

○ Sykdommer i skjoldbruskkjertelen

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

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

Tegn og symptomer på skjoldbruskkjertelsykdom er beskrevet i avsnitt 4.

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

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

- **Leverbetennelse**

Noen pasienter har utviklet leverbetennelse etter å ha fått LEMTRADA. Si ifra til legen din hvis du opplever kvalme, oppkast, magesmerter, tretthet, tap av appetitt, gul hud eller øyne, mørk urin, eller blødning eller lettere får blåmerker enn normalt.

- **Andre autoimmune sykdommer**

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

- **Infusjonsreaksjoner**

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

- **Andre alvorlige reaksjoner som har oppstått kort tid etter infusjon av LEMTRADA**

Noen pasienter har fått alvorlige eller livstruende reaksjoner etter LEMTRADA-infusjon, inkludert blødninger i lunge, hjerteinfarkt, slag eller rifter i blodårene som forsyner hjernen med blod, innen 1-3 dager etter å ha fått LEMTRADA uavhengig av dosen som er gitt. Legen din vil overvåke vitale tegn før og under infusjon av LEMTRADA. Oppsøk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer: pusteproblemer, brystmerter, ensidig lammelser i ansiktet, plutselig kraftig hodepine, svakhet på den ene siden av kroppen, vanskeligheter med å snakke eller nakkesmerter.

- **Hemofagocytisk lymfohistiocytose**

Behandling med LEMTRADA kan øke risikoen for overdreven aktivering av hvite blodceller sett i sammenheng med betennelse (hemofagocytisk lymfohistiocytose), som kan være dødelig dersom det ikke diagnostiseres og behandles tidlig. Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever flere symptomer som feber, hovne kjertler, blåmerker eller hudutslett.

- **Infeksjoner**

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

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

Informér legen din hvis du har en alvorlig infeksjon før oppstart av behandling med LEMTRADA. **Legen din vil utsette behandlingen til infeksjonen er borte.**

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

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

Infeksjoner med et virus som kalles **cytomegalovirus** er rapportert hos pasienter som er behandlet med LEMTRADA. Flesteparten av tilfellene oppstod innen 2 måneder etter doseringen av legemidlet. Informer legen din øyeblikkelig hvis du har symptomer på infeksjon, slik som feber eller hovne lymfekjertler.

Pasienter som får behandling med LEMTRADA har også høyere risiko for å få **listeria-infeksjon** (en bakteriell infeksjon forårsaket av inntak av forurenset mat). Listeria-infeksjon kan forårsake alvorlig sykdom,

inkludert meningitt, men kan behandles med hensiktsmessige legemidler. For å redusere risikoen bør du unngå å spise rått eller dårlig stekt kjøtt, myke oster eller upasteuriserte meieriprodukter i minst to uker før behandling, under behandling og en måned etter behandling med LEMTRADA.

Lungesykdom (pneumonitt) er sett hos pasienter behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfellene skjedde den første måneden etter behandling med LEMTRADA. Du må informere legen din hvis du får symptomer som kortpustethet, hoste, hvesende pust, brystmerter eller tetthet i brystet og opphosting av blod, ettersom disse symptomene kan være tegn på lungesykdom (pneumonitt).

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

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

- **Betennelse i galleblæren**

LEMTRADA kan øke risikoen for å få en betennelse i galleblæren. Dette kan være en alvorlig medisinsk tilstand som kan være livstruende. Dersom du får symptomer som magesmerter eller -ubehag, feber, kvalme eller oppkast, må du informere legen din.

- **Tidligere kreftdiagnose**

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

- **Vaksiner**

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

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og LEMTRADA

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

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

Graviditet

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

LEMTRADA inneholder kalium og natrium

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

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

3. Hvordan LEMTRADA vil bli gitt

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

I den første behandlingen vil du få én infusjon per dag i 5 dager (syklus 1) og én infusjon per dag i 3 dager (syklus 2) ett år senere.

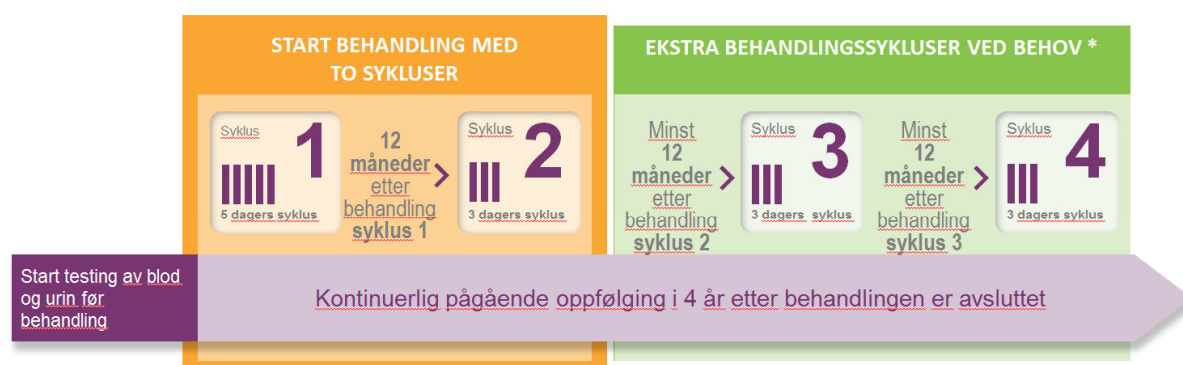
Det er ingen behandling med LEMTRADA mellom de to syklusene. To behandlingssykluser kan redusere MS aktivitet i opptil 6 år.

Noen pasienter, hvis de har symptomer eller tegn på MS-sykdom etter disse 2 syklusene, kan få en eller to ekstra behandlingssykluserbestående av én infusjon per dag i 3 dager. Disse tilleggssyklusene kan gis 12 måneder eller mer etter de foregående behandlingene.

Den maksimale daglige dosen er én infusjon.

LEMTRADA vil bli gitt til deg som en infusjon i en blodåre. Hver infusjon vil ta ca. 4 timer. Overvåkning av bivirkninger og regelmessige kontroller må fortsette i 4 år etter den siste infusjonen.

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



***MERKNAD:** En studie som fulgte opp pasientene i 6 år etter første infusjon (syklus 1) har vist at de fleste pasientene ikke har behov for flere behandlingssykluser etter de 2 første behandlingssyklusene.

Oppfølging etter behandling med LEMTRADA

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

Dersom du blir gitt mer av LEMTRADA enn du skulle fått

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

Utelatte LEMTRADA doser

Det er lite trolig at doser vil bli glemt ettersom behandlingen gis av helsepersonell. Uansett, hvis en dose er utelatt skal ikke denne gis samme dag som en planlagt dose.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- **ITP (blødningssykdom)**, (vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): kan vise seg som små spredte røde, rosa eller lilla flekker på huden, blåmerker som lett oppstår, blødning fra sår som er vanskeligere å stoppe, kraftigere, lengre eller hyppigere menstruasjoner enn normalt, blødning mellom menstruasjoner, blødning fra tannkjøttet eller nesen som er nyoppstått eller som det tar lengre tid enn vanlig å stoppe, eller opphosting av blod.
- **nyresykdommer**, (sjeldne – kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer): kan vise seg som blod i urinen (urinen kan være rød eller tefarget), eller som hevelse i bena eller føttene. De kan også føre til skade på lungene, som kan resultere i opphosting av blod.

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

- **sykdommer i skjoldbruskkjertelen**, (svært vanlige – kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): kan vise seg som kraftig svetting, uforklarlig vekttap eller vektøkning, hovne øyne, nervøsitet, rask hjerterefrekvens, kuldefølelse, forverret tretthet, eller nyoppstått forstoppelse.
- **sykdommer i røde og hvite blodceller**, (mindre vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer) diagnostisert på grunnlag av blodprøvene dine.

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

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

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

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

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

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

- feber og/eller frysninger
- hovne kjertler

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

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

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

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

Dette er **bivirkningene** som du kan oppleve:

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

- Infusjonsreaksjoner som kan inntreffe under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen: endret puls (hjerterefrekvens), hodepine, utslett, utslett på kroppen, feber, elveblest, frysninger, kløe, rødhet i ansiktet og på halsen, tretthetsfølelse og kvalme
- Infeksjoner: luftveisinfeksjoner som forkjølelse og bihulebetennelse, urinveisinfeksjoner, herpesinfeksjoner
- Redusert antall hvite blodceller (lymfocytter, hvite blodlegemer, nøytrofile)
- Skjoldbruskkjertelsykdommer som økt eller redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen

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

- **Infusjonsreaksjoner** som kan forekomme under infusjonen eller i løpet av 24 timer etter infusjonen: fordøyelsesproblemer, ubehag i brystet, smerte, svimmelhet, smaksforstyrrelser, søvnproblemer, pustevansker og andpustenhet, lavt blodtrykk, smerter på infusjonsstedet
- **Infeksjoner:** hoste, øreinfeksjon, influensalignende sykdom, bronkitt, lungebetennelse, trøske i munnen eller vagina, helvetesild, forkjølelsessår, hovne eller forstørrede kjertler, influensa, herpes zoster-infeksjon, tanninfeksjon
- Økning i antall hvite blodlegemer som nøytrofile, eosinofile (forskjellige typer hvite blodlegemer), blodmangel (anemi), reduksjon i antall røde blodlegemer (blodprosent), økt tendens for blåmerker og blødninger, hevelse i lymfeknuter
- overdreven immunrespons
- smerter i ryggen, nakken eller armer eller ben, muskelsmerter, muskelspasmer, leddsmerter, smerter i munn eller svelg
- betennelse i munn/tannkjøtt/tunge
- generelt ubehag, svakhet, oppkast, diaré, magesmerter, omgangssyke, hikke
- unormale leververdier
- halsbrann
- unormale tilstander som kan oppdages ved undersøkelser: blod eller protein i urinen, redusert hjerterefrekvens, uregelmessig eller unormal hjerterytme, høyt blodtrykk, nedsatt nyrefunksjon, hvite blodlegemer i urinen
- krampe (konvulsjon)
- MS-attakk
- skjelving, tap av følelse, brennende eller prikkende følelse
- autoimmun overaktiv eller underaktiv skjoldbruskkjertel, antistoffer mot skjoldbruskkjertelen eller struma (opphovning av skjoldbruskkjertelen i halsen)
- hevelse i armer og/eller ben
- synsproblemer, øyekatarr (konjunktivitt), øyesykdom i forbindelse med skjoldbruskkjertelsykdom
- følelse av svimmelhet eller tap av balanse, migræne
- følelse av uro, depresjon
- unormalt kraftig, forlenget eller uregelmessig menstruasjon
- akne, rødhet i huden, kraftig svetting, misfarging av huden, hudskader, betennelse i huden
- neseblødning, blåmerker
- hårtap
- astma
- smerter i muskler og skjelett, ubehag i brystet

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

- **Infeksjoner:** omgangssyke, betennelse i gummene, neglesopp, betennelse i mandlene, forkjølelse, bakteriell hudinfeksjon, lungesykdom (pneumonitt), cytomegalovirusinfeksjon
- fotsopp
- unormalt vaginalutstryk
- økt følsomhet, sensoriske forstyrrelser som nummenhet, prikking og smerte, spenningshodepine
- dobbeltsyn
- smerter i øret
- vanskeligheter med å svelge, irritasjon i halsen, produktiv hoste
- vekttap, vektøkning, redusert antall røde blodlegemer, økt blodsukker, økning i størrelsen på røde blodlegemer

- forstoppelse, halsbrann, munntørhet
- blodig avføring
- blødning fra tannkjøttet
- nedsatt appetitt
- blemmer, nattsvette, hevelse i ansiktet, eksem
- stivhet, ubehag i armer og ben
- nyrestein, utskillelse av ketoner i urinen, nyresykdom
- svekket/svakt immunsystem
- tuberkulose
- betennelse i galleblæren med eller uten gallesteiner
- vorter

Sjeldne (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer):

- overdreven aktivering av hvite blodceller som er forbundet med betennelse (hemofagocytisk lymfohistiocytose)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- listeria-infeksjon (listeriose/listeria meningitt)
- blødning i lungene
- hjerteinfarkt
- slag
- rifter i carotis- eller vertebrale arterier (blodårer som forsyner hjernen med blod)

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LEMTRADA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av LEMTRADA

Virkestoff er: alemtuzumab.

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

Andre innholdsstoffer er:

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

Hvordan LEMTRADA ser ut og innholdet i pakningen

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

Det er 1 hetteglass i hver eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

Tilvirker

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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 Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

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

1 Pasientkort: Pasienten kan vise dette til annet helsepersonell for å varsle dem om at denne pasienten bruker LEMTRADA.

2 Pasientveiledning: Ytterligere informasjon om autoimmune reaksjoner, infeksjoner og annen informasjon.

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Informasjon om risikominimering – autoimmune sykdommer

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

Opplæringsmateriale for helsepersonell er også tilgjengelig:

- LEMTRADA veiledning for helsepersonell
- LEMTRADA opplæringsmodul
- LEMTRADA forskrivers sjekkliste

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

Informasjon om forberedelse til LEMTRADA-administrering og pasientoppfølging

- Pasienter bør premedisineres med kortikosteroider umiddelbart før infusjon med LEMTRADA de 3 første dagene i hver behandlingssyklus. Premedisinering med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av LEMTRADA kan også vurderes.
- Et oralt antiherpesmiddel bør administreres til alle pasienter under behandlingen og i 1 måned etterpå. I kliniske studier fikk pasientene 200 mg aciklovir to ganger daglig eller tilsvarende.
- Fullfør baselinetester og screening som beskrevet i preparatomtalens pkt. 4.
- Hetteglassets innhold skal inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis det inneholder partikler, eller hvis konsentratet er misfarget.
HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES FØR BRUK.

- Bruk aseptisk teknikk, trekk opp 1,2 ml LEMTRADA fra hetteglasset, og injiser i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må utvises varsomhet for å sikre steriliteten til den klargjorte oppløsningen.
- Gi LEMTRADA infusjonsvæske ved intravenøs administrasjon i løpet av ca. 4 timer.
- Andre legemidler skal ikke tilføres LEMTRADA infusjonsvæske eller infunderes samtidig gjennom samme IV-slange.
- Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter fortynning på grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold under bruk og før bruk, og oppbevaringstiden bør ikke overstige 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.
- Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon bør følges. Søl og avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Etter hver infusjon bør pasienten være under observasjon for infusjonsrelaterte reaksjoner i 2 timer. Informer pasienter om at infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå innen 48 timer etter infusjon. Symptomatisk behandling kan startes om nødvendig – se preparatomtalen. Fortsett med kontroller av pasienten for autoimmune tilstander hver måned i 4 år etter siste infusjon. Se LEMTRADA-veiledningen for helsepersonell for mer informasjon, eller les preparatomtalen som er tilgjengelig på <http://www.legemiddelverket.no>.