

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab er einstofna mótefni sem er myndað í spendýrafrumudreifu (úr eggjastökkum kínerskra hamstra) í næringaræti með raðbrigða DNA-tækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tært, litlaust til ljósgult þykkni með pH-gildi 7,0 – 7,4.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

LEMTRADA er ætlað sem sjúkdómstemprandi einlyfja meðferð hjá eftirfarandi hópum fullorðinna með afar virka gerð af MS-sjúkdómi með köstum:

- Sjúklingar með afar virkan sjúkdóm þrátt fyrir að hafa fengið að minnsta kosti heila og fullnægjandi sjúkdómstemprandi meðferð eða
- Sjúklingar með MS-sjúkdóm með köstum sem þróast hratt, skilgreindan sem tvö eða fleiri köst sem valda fötlun á einu ári og með einni eða fleiri meinsemdum sem hlaða upp gadólínium í segulómun á heila eða með marktæka aukningu á byrði T2 meinsemda, samanborið við síðustu segulómun.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu skal hefja meðferð með LEMTRADA undir eftirliti taugasérfræðings sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm á sjúkrahúsi með greiðan aðgang að gjörgæsludeild. Sérfræðingar og búnaður sem þörf er á til að greina tímanlega og meðhöndla aukaverkanir, einkum blóðþurrð í hjarta og hjartadrep, aukaverkanir í heilaeðum, sjálfsnæmissjúkdóma og sýkingar, skulu vera til staðar.

Úrræði til að meðhöndla cytókínlosunarheilkenni, ofnæmisviðbrögð og/eða bráðaofnæmi skulu vera tiltæk.

Afhenda verður sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með LEMTRADA öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar fyrir sjúkling og upplýsa þá um áhættur sem fylgja LEMTRADA (sjá einnig fylgiseðil).

## Skammtar

Ráðlagður skammtur af alemtuzumabi er 12 mg/dag gefinn með innrennsli í bláæð í 2 upphafsmeðferðartímabil með allt að 2 meðferðartímabilum til viðbótar ef þörf krefur.

*Upphafsmæðferð með 2 tímabilum:*

- Fyrsta meðferðartímabil: 12 mg/dag í 5 daga samfleytt (60 mg heildarskammtur)
- Annað meðferðartímabil: 12 mg/dag í 3 daga samfleytt (36 mg heildarskammtur) gefin 12 mánuðum eftir fyrsta meðferðartímabilið.

*Íhuga má allt að tvö viðbótarmeðferðartímabil eftir þörfum (sjá kafla 5.1):*

- Þriðja eða fjórða tímabil: 12 mg/dag í 3 daga samfleytt (36 mg heildarskammtur) gefin a.m.k. 12 mánuðum eftir fyrra meðferðartímabilið (sjá kafla 4.1, 5.1).

Ef skammtur gleymist skal ekki gefa hann á sama degi og áætlaður skammtur er gefinn.

*Eftirfylgni með sjúklingum*

Mælt er með því að meðferðin sé upphafsmeðferð með 2 tímabilum og allt að 2 viðbótarmeðferðartímabilum ef þörf krefur (sjá skammta) með eftirfylgni á öryggi sjúklinga frá upphafi fyrsta meðferðartímabilsins og í að minnsta kosti 48 mánuði frá síðasta innrennsli seinna meðferðartímabilsins. Ef lyfið er gefið í þriðja eða fjórða viðbótartímabilið skal halda áfram eftirfylgni með öryggi í að minnsta kosti 48 mánuði frá síðasta innrennsli (sjá kafla 4.4).

*Lyfjaforgjöf*

Gefa skal sjúklingum barkstera rétt áður en LEMTRADA er gefið daglega, fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar lyfjaforgjöf með 1.000 mg af metýlprednisólóni fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA.

Að auki má íhuga lyfjaforgjöf með andhistamínlyfjum og/eða hitalækkandi lyfjum áður en gjöf á LEMTRADA hefst.

Öllum sjúklingum skal gefa fyrirbyggjandi lyf með inntöku gegn herpes-sýkingu frá fyrsta degi hvers meðferðartímabils og áfram í a.m.k. 1 mánuð eftir meðferð með LEMTRADA (sjá einnig undir „Sýkingar“ í kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar 200 mg af acicloviri tvisvar á dag eða jafngildi þess.

## Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Engir sjúklingar yfir 61 árs aldri tóku þátt í klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið staðfest hvort svörun þeirra er frábrugðin svöruninni hjá yngri sjúklingum.

*Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun LEMTRADA hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

*Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun LEMTRADA hjá börnum með MS-sjúkdóminn á aldrinum 0 til 18 ára. Notkun alemtuzumabs á ekki við hjá börnum á aldrinum frá fæðingu til allt að 10 ára aldurs til meðferðar við MS-sjúkdómi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Þynna þarf LEMTRADA fyrir innrennsli. Lausnina skal gefa þynnta með innrennsli í bláæð á um það bil 4 klukkustundum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alnæmisveira hjá mönnum (HIV-sýking).

Sjúklingar með svæsna virka sýkingu þar til hún gengur fyllilega til baka.

Sjúklingar með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á.

Sjúklingar með sögu um flysjun háls-höfuðslagæða.

Sjúklingar með sögu um slag.

Sjúklingar með sögu um hjartaöng eða hjartadrep.

Sjúklingar með þekktan storkukvilla sem fá blóðþynnandi meðferð eða segavarnarmeðferð.

Sjúklingar með aðra sjálfsnæmissjúkdóma (auk MS-sjúkdóms).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með LEMTRADA fyrir sjúklinga með óvirkan sjúkdóm eða sem eru stöðugir á núverandi meðferð.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eiga að fá fylgiseðil, öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar fyrir sjúkling. Áður en meðferð hefst skal upplýsa sjúklinga um áhættu og ávinning hennar ásamt upplýsingum um nauðsyn þess að gangast undir eftirfylgni frá upphafi meðferðar í að minnsta kosti 48 mánuði frá síðasta innrennsli annars meðferðartímabilsins með LEMTRADA. Ef lyfið er gefið í viðbótartímabil skal halda áfram eftirfylgni með öryggi þar til að minnsta kosti 48 mánuðir hafa liðið frá síðasta innrennsli.

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sjálfsnæmi

Meðferð getur leitt til myndunar á sjálfsmótefnum og aukið hættuna á sjálfsnæmissjúkdómum sem geta verið alvarlegir og lífshættulegir. Sjálfsnæmiskvillar sem greint hefur verið frá eru m.a. skjaldkirtilstruflanir, blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga, nýrnasjúkdómar (t.d. sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla), sjálfsnæmislifrabólga, áunnin dreyrasyki A, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, sarklíki og sjálfsnæmisheilabólga. Eftir markaðssetningu hefur komið fram að sjúklingar hafa fengið aðra sjálfsnæmissjúkdóma eftir meðferð með LEMTRADA. Meta skal hvort sjúklingar sem fá sjálfsnæmi hafi aðra sjálfsnæmismiðlaða sjúkdóma (sjá kafla 4.3). Vekja skal athygli sjúklinga og lækna á því að sjálfsnæmissjúkdómar geta hugsanlega komið fram eftir 48 mánaða eftirlitstímabilið.

#### *Áunnin dreyrasyki A*

Greint hefur verið frá tilvikum um áunna dreyrasyki A (mótefni gegn storkupætti VIII) bæði í klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu. Dæmigert er að sjúklingar fái skyndilega margúla undir húð og umfangsmikið mar, en blóðmiga, blóðnasir, blæðing úr meltingarvegi eða aðrar gerðir blæðinga geta einnig komið fram. Kanna verður storkukvilla, þ.m.t. virkjaðan tromboplastínúma (activated partial thromboplastin time (aPTT)) hjá sjúklingum sem fá slík einkenni. Við lengdan aPTT á að vísa sjúklingi til blóðsjúkdómalæknis. Fræða skal sjúklinga um teikn og einkenni áunninnar dreyrasyki A og að leita þurfi tafarlaust læknisaðstoðar ef einkennin koma fram.

### *Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun (TTP)*

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun hjá sjúklingum sem fá meðferð með LEMTRADA, þ.á m. banvænt tilvik. Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun er alvarlegur sjúkdómur sem krefst tafarlausrar greiningar og meðhöndlunar og getur komið fram nokkrum mánuðum eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA. Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun getur einkennst af blóðflagnafæð, rauðalosblóðleysi í smáæðum (microangiopathic hemolytic anemia), taugaeinkennum, hita og skertri nýrnastarfsemi.

### *Sjálfsnæmisheilabólga*

Tilkynnt hefur verið um tilvik sjálfsnæmisheilabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LEMTRADA. Sjálfsnæmisheilabólga lýsir sér með meðalbráðum einkennum í upphafi (sem ágerast hratt á nokkrum mánuðum) hvað varðar skert minni, breytt andlegt ástand eða geðræn einkenni, yfirleitt samhliða nýtilkomnum, staðbundnum taugaeinkennum og flogum. Hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á um sjálfsnæmisheilabólgu skal framkvæma myndgreiningu á taugum (segulómun), heilalínurit, mænuástungu og sermispróf hvað varðar viðeigandi lífmerki (t.d. sjálfsmótefni tengd taugakerfi) til að staðfesta greiningu og útiloka aðrar sjúkdómsorsakir.

### *Blóðflagnafæðarpurpurí af ónæmistoga (ITP)*

Alvarleg tilvik blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga hafa komið fram hjá 12 (1%) sjúklingum í meðferð í klínískum samanburðarrannsóknnum á MS-sjúkdómi (samsvarar árlegri tíðni 4,7 tilvik/1000 sjúklingaár). Að auki hafa komið fram 12 alvarleg tilvik blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga á að miðgildi 6,1 árs (hámark 12 ára) eftirfylgnitímabili (samanlögð árleg tíðni 2,8 tilvik/1000 sjúklingaár). Einn sjúklingur fékk blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga, sem greindist ekki áður en kröfunni um mánaðarlegt eftirlit með blóði var framfylgt og lést af innankúpublæðingu. Í 79,5% tilvika kom upphaf blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga yfirleitt fram innan 4 ára eftir fyrstu útsetningu. Í sumum tilvikum kom þó blóðflagnafæðarpurpurí af ónæmistoga fram nokkrum áður síðar. Einkenni blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga geta verið (en takmarkast ekki við) mar af litlu tilefni, depilblæðingar, sjálfsprottnar blæðingar úr húð eða slímhúð (t.d. blóðnasir, blóðhósti), óeðlilega miklar eða óreglulegar tíðablæðingar. Blóðhósti getur einnig verið vísbending um sjúkdóm vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (sjá hér á eftir) og framkvæma þarf viðeigandi mismunargreiningu. Brýna skal fyrir sjúklingum að vera vakandi fyrir einkennum sem kunna að koma fram og að leita læknaaðstoðar tafarlaust ef þeir hafa áhyggjur.

Gera skal heildarblóðkornatalningu með deilitalningu áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í að minnsta kosti 48 mánuði frá síðasta innrennsli. Að þeim tíma liðnum skal framkvæma rannsóknir ef vart verður við klínísk einkenni blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga. Ef grunur leikur á blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga skal tafarlaust gera heildarblóðkornatalningu.

Ef blóðflagnafæðarpurpurí af ónæmistoga hefur verið staðfestur skal umsvifalaust hefja viðeigandi meðferð, m.a. með tilvísun án tafar til sérfræðings. Niðurstöður úr klínískum rannsóknnum á MS-sjúkdómi hafa sýnt að fylgni við kröfur um eftirlit með blóðhag og fræðsla um teikn og einkenni blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga hafa leitt til þess að blóðflagnafæðarpurpurí af ónæmistoga greinist fyrr og meðferð hefst snemma sem í flestum tilvikum hefur leitt til svörunar hjá sjúklingum eftir fyrsta valkost meðferðar.

### *Nýrnakvillar*

Nýrnakvillar, þ.m.t. sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (anti-GBM), hafa komið fram hjá 6 (0,4%) sjúklingum í klínískum rannsóknnum á MS-sjúkdómi á að miðgildi 6,1 árs (hámark 12 ára) eftirfylgnitímabili og komu yfirleitt fram innan 39 mánaða eftir síðustu gjöf LEMTRADA. Í klínískum rannsóknnum komu fyrir 2 tilvik sjúkdóms vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla. Bæði voru alvarleg en greindust snemma með klínísku eftirliti og vöktun á rannsóknargildum sem leiddi til jákvæðrar niðurstöðu eftir meðferð.

Klínísk einkenni nýrnakvilla geta verið hækkanir á kreatíníni í sermi, blóð í þvagi og/eða próteinmiga. Þrátt fyrir að blæðingar í lungnablöðrum, sem koma fram sem blóðhósti, hafi ekki sést í klínískum rannsóknnum geta þær komið fyrir með sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla. Blóðhósti getur einnig verið vísbending um blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga eða áunna dreyrasýki A (sjá hér að framan) og framkvæma þarf viðeigandi mismunargreiningu. Brýna ætti fyrir sjúklingum að vera vakandi fyrir

einkennum sem kunna að koma fram og að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef þeir hafa áhyggjur. Sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla getur leitt til nýrnabilunar sem krefst skilunar og/eða ígræðslu ef hann er ekki meðhöndlaður fljótt og getur verið lífshættulegur ef hann er ekki meðhöndlaður.

Mæla skal gildi kreatíníns í sermi áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í að minnsta kosti 48 mánuði eftir síðasta innrennsli. Framkvæma skal þvagrannsóknir með smásjárrannsókn áður en meðferð hefst og á mánaðarfresti þar á eftir í að minnsta kosti 48 mánuði eftir síðasta innrennsli. Sjáist klínískt marktækar breytingar út frá grunnildi kreatíníns í sermi, óútskýrt blóð í þvagi og/eða próteinmiga skal fara fram frekari rannsókn á nýrnakvillum, m.a. með tafalausri tilvísun til sérfræðings. Snemmbær greining á nýrnakvillum og meðferð þeirra getur dregið úr hættunni á slökum árangri. Að þeim tíma liðnum skal framkvæma rannsóknir ef klínísk einkenni benda til nýrnakvilla.

#### *Skjaldkirtilstruflanir*

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi hefur truflun á hormónastarfsemi skjaldkirtils, þ.m.t. sjálfsnæmissjúkdómar í skjaldkirtli, komið fram hjá 36,8% sjúklinga sem fengu meðferð með 12 mg af LEMTRADA á að miðgildi 6,1 árs (hámark 12 ára) eftirfylgnitímabili frá fyrstu útsetningu fyrir LEMTRADA. Nýgengi tilvika sem tengdust skjaldkirtli reyndist hærra hjá sjúklingum með sögu um skjaldkirtilstruflanir, bæði hjá meðferðarhópnum sem fékk LEMTRADA og hjá hópnum sem fékk interferon beta 1a (IFNB-1a). Sjálfsnæmissjúkdómar í skjaldkirtli sem komu fram voru m.a. ofvirkni skjaldkirtils eða vanvirkni skjaldkirtils. Flest tilvikin voru væg eða miðlungi alvarleg. Alvarleg tilvik tengd innkirtlum komu fyrir hjá 4,4% sjúklinga þar sem varð vart við Basedow-sjúkdóm (einnig þekktur sem Graves-sjúkdómur), ofvirkni skjaldkirtils, vanvirkni skjaldkirtils, sjálfsnæmis-skjaldkirtilsbólgu og skjaldkirtilsstækkun hjá fleiri en 1 sjúklingi. Flest tilvik sem tengdust skjaldkirtli voru meðhöndluð með hefðbundinni lyfjameðferð en hjá nokkrum sjúklingum var skurðaðgerð nauðsynleg. Eftir markaðssetningu fengu nokkrir sjúklingar sjálfsnæmislifrabólgu sem staðfest var með vefjasýni og höfðu áður fengið sjálfsnæmissjúkdóma í skjaldkirtli.

Framkvæma skal skjaldkirtilspróf, t.d. mælingar á skjaldkirtilsörvandi stýrihormóni, áður en meðferð hefst og síðan á þriggja mánaða fresti þar til 48 mánuðum eftir síðasta innrennsli. Að þeim tíma liðnum skal gera rannsóknir ef klínískar niðurstöður gefa til kynna vanstarfsemi skjaldkirtils eða ef um þungun er að ræða.

Skjaldkirtilssjúkdómur er sérstaklega áhættusamur hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.6).

Í klínískum rannsóknum fengu 74% sjúklinga, sem í upphafi mældust jákvæðir fyrir and-TPO mótefnum, aukaverkun tengda skjaldkirtli samanborið við 38% sjúklinga sem mældust neikvæðir við grunnildi. Mikill meirihluti (u.þ.b. 80%) sjúklinga sem fengu aukaverkun tengda skjaldkirtli í kjölfar meðferðar voru neikvæðir fyrir and-TPO mótefnum við grunnildi. Því er mögulegt að sjúklingar fái aukaverkun tengda skjaldkirtli, óháð stöðu and-TPO mótefna þeirra fyrir meðferð, og þar af leiðandi er nauðsynlegt að framkvæma öll próf eins og lýst er hér að framan.

#### *Frumufæð*

Sjaldan hefur verið tilkynnt um grunaða frumufæð af völdum sjálfsnæmis, svo sem daufkyrningafæð, rauðalosblóðleysi og blóðfrumnafæð, í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi. Nota skal niðurstöður úr heildarblóðkornatalningum (sjá hér að framan undir „Blóðflagnafæðarpurpur af ónæmistoga“) til að fylgjast með frumufæð, þ.m.t. daufkyrningafæð. Ef frumufæð er staðfest skal umsvifalaust hefja viðeigandi meðferð, m.a. tilvísun til sérfræðings.

#### *Sjálfsnæmislifrabólga og lifrarskaði*

Greint hefur verið tilvikum um sjálfsnæmislifrabólgu (þ.á m. banvæn tilvik og tilvik sem kröfðust lifrarígræðslu) og lifrarskaða í tengslum við sýkingar hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA (sjá kafla 4.3). Gera skal próf á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og mánaðarlega í að minnsta kosti 48 mánuði eftir síðasta innrennsli. Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á sjálfsnæmislifrabólgu, lifrarskaða og tengdum einkennum.

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá HLH (banvæn tilvik meðtalin) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með LEMTRADA. HLH er lífshættulegt heilkenni um meinafræðilega ónæmisvirkjun sem einkennist af klínískum teiknum og einkennum mjög mikillar altækrar bólgu. HLH einkennist af hita, lifrarstækkun og frumufæð. Það tengist hárrí dánartíðni ef það er ekki greint snemma og meðhöndlað. Greint hefur verið frá að einkennum hafi komið fram innan nokkurra mánaða til fjögurra ára frá því að meðferð var hafin. Upplýsa skal sjúklinga um einkenni HLH og tíma fram að því að einkennum koma fram. Meta skal sjúklinga tafarlaust sem fá snemmkomin einkenni um meinafræðilega ónæmisvirkjun og íhuga skal sjúkdómsgreiningu HLH.

### Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum voru innrennslistengd viðbrögð skilgreind sem allar aukaverkanir sem komu fram meðan á innrennsli LEMTRADA stóð eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Meirihluti þeirra getur verið afleiðing af losun frumuboða meðan á innrennsli stóð. Flestir sjúklingar í meðferð með LEMTRADA í klínískum rannsóknum á MS fundu fyrir vægum til miðlungi alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum meðan á gjöf með 12 mg af LEMTRADA stóð og/eða allt að 24 klst. eftir hana. Tíðni innrennslistengdra viðbrögða var hærrí á fyrsta tímabilinu en á seinni tímabilum. Við alla eftirfylgni sem er aðgengileg, þ.m.t. sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferðartímabil, voru algengustu innrennslistengdu viðbrögðin höfuðverkur, útbrot, hiti, ógleði, ofsakláði, kláði, svefnleysi, hrollur, hitakóf, þreyta, mæði, bragðtruflanir, óþægindi fyrir brjósti, útbreidd útbrot, hraðtaktur, hægsláttur, meltingartruflanir, sundl og verkir. Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 3% sjúklinga og voru m.a. höfuðverkur, hiti, ofsakláði, hraðtaktur, gáttatif, ógleði, óþægindi fyrir brjósti og lágþrýstingur. Klínísk einkenni bráðaofnæmis geta líkst klínískum einkennum á innrennslistengdum viðbrögðum en eru alla jafna alvarlegri og mögulega lífshættuleg. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmisviðbrögðum ólíkt innrennslistengdum viðbrögðum.

Mælt er með lyfjagjöf fyrir meðferð til að draga úr viðbrögðum við innrennsli (sjá kafla 4.2).

Flestir sjúklingar í klínískum samanburðarrannsóknum fengu andhistamínlyf og/eða hitalækkandi lyf fyrir a.m.k. eina innrennslistengd viðbrögð geta komið fram þrátt fyrir lyfjaforgjöf. Ráðlagt er að fylgjast með viðbrögðum við innrennsli meðan á því stendur og að minnsta kosti í 2 klst. eftir að innrennsli með LEMTRADA lýkur. Íhuga skal að lengja eftirlitstímann (sjúkrahúsinnlögn) eftir þörfum. Ef alvarleg viðbrögð við innrennsli gera vart við sig skal íhuga að hætta innrennsli í bláæð tafarlaust. Úrræði til að meðhöndla bráðaofnæmi eða alvarleg viðbrögð (sjá neðar) skulu vera til staðar.

### Stills-sjúkdómur hjá fullorðnum (Adult Onset Still's disease (AOSD))

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur verið greint frá Stills-sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum í meðferð með LEMTRADA. Stills-sjúkdómur er sjaldgæft bólguástand sem krefst tafalausrar greiningar og meðhöndlunar. Sjúklingar með Stills-sjúkdóm geta verið með blöndu af eftirfarandi teiknum og einkennum: hita, liðagigt, útbrotum og hvítfrumna fjölgun án sýkinga, illkynja sjúkdómum og öðrum gigtarsjúkdómum. Íhugaðu að gera hlé á eða hætta meðferð með LEMTRADA ef ekki er hægt að staðfesta aðra orsök teikna eða einkenna.

### Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem tengjast LEMTRADA innrennsli í tíma

Við notkun eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum, alvarlegum tilvikum, stundum banvænum og ófyrirsjáanlegum frá ýmsum líffærakerfum. Í flestum tilvikum var tími þar til aukaverkun kom fram innan við 1-3 dagar eftir innrennsli með LEMTRADA. Viðbrögð hafa komið fram í kjölfar allra skammta og einnig eftir meðferðarlotu númer 2. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni og um tímann fram að því að atvik koma fram. Sjúklingum skal ráðleggja að leita læknishjálpar tafarlaust ef einhver þessara einkenna koma fram og upplýsa um hugsanlega seinkun á því að þau komi fram.

### *Blæðingarslag*

Nokkrir sjúklinganna sem tilkynnt var um voru yngri en 50 ára og án sögu um háþrýsting, blæðingarkvilla eða samhliða notkun segavarnarlyfja eða blóðflöguhemla. Hjá sumum sjúklingum var blóðþrýstingur aukinn frá grunnildi fyrir blæðingu.

### *Blóðþurrð í hjarta og hjartadrep*

Nokkrir sjúklinganna sem tilkynnt var um voru yngri en 40 ára og voru ekki með áhættuþætti blóðþurrðarsjúkdóms í hjarta. Tekið var eftir því hjá sumum sjúklingum að blóðþrýstingur og/eða hjartsláttartíðni voru tímabundið óeðlileg meðan á innrennsli stóð.

### *Flysjun háls-höfuðslagæða*

Tilkynnt hefur verið um tilvik flysjunar háls-höfuðslagæða, þ.m.t. flysjun á fleiri stöðum, bæði á fyrstu dögnum eftir LEMTRADA innrennsli eða síðar innan fyrsta mánaðar eftir innrennsli.

### *Blæðingar í lungnablöðrum*

Tilkynnt tilvik um tímabundin tilvik tengdust ekki sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla (Goodpasteur heilkenni).

### *Blóðflagnafæð*

Blóðflagnafæð sem tilkynnt var um kom fram á fyrstu dögum eftir innrennsli (ólíkt blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga). Hún gekk oft til baka sjálf og var tiltölulega væg, en alvarleiki og niðurstöður voru í mörgum tilvikum óþekkt.

### *Gollurshússbólga*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um gollurshússbólgu, vökva í kringum hjarta og önnur tilvik tengd gollurshúsi, bæði sem hluta bráðum innrennslistengdum viðbrögðum og viðbrögðum sem koma fram síðar.

### *Lungnabólga*

Greint hefur verið frá lungnabólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa innrennsli með LEMTRADA. Flest tilvikin áttu sér stað innan fyrsta mánaðarins eftir meðferð með LEMTRADA. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna einkenni lungnabólgu, sem geta m.a. verið mæði, hósti, mäs, verkur fyrir brjósti eða þrengsli og blóðhósti.

### *Leiðbeiningar um innrennsli til að draga úr alvarlegum viðbrögðum sem tímabundið tengjast LEMTRADA innrennsli*

- Mat fyrir innrennsli:
  - Mæla hjartalínurit við grunnildi og lífsmörk, að hjartsláttartíðni og mælingu blóðþrýstings meðtöldum.
  - Gera rannsóknarstofuþróf (gera heildarblóðkornatalningu með deilitalningu, mæla transamínasa í sermi, keratínín í sermi, prófa skjaldkirtilsstarfsemi og gera þvaggreiningu með smásjárrannsókn).
- Meðan á innrennsli stendur:
  - Fylgjast stöðugt/oft (að minnsta kosti á klukkustundar fresti) með hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi og klínísku heildarástandi sjúklinganna
    - Hætta innrennsli
      - Ef fram kemur alvarleg aukaverkun
      - Ef sjúklingurinn fær klínísk einkenni sem benda til alvarlegrar aukaverkunar í tengslum við innrennslið (blóðþurrð í hjarta, blæðingarslag, flysjun háls-höfuðslagæða eða blæðingu í lungnablöðrum)
- Eftir innrennsli:
  - Eftirlit vegna innrennslistengdra viðbragða er ráðlagt í að minnsta kosti 2 klukkustundir eftir að LEMTRADA innrennsli lýkur. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eru með klínísk einkenni sem benda til alvarlegrar aukaverkunar sem tímabundið tengist innrennslinu (blóðþurrð í hjarta, blæðingarslag, flysjun háls-höfuðslagæðar eða blæðingar í lungnablöðrum) þar til einkennin hafa gengið til baka til fulls. Eftirfylgnitímamann skal framlengja (sjúkrahúsinnlögn) eins og viðeigandi er. Upplýsa skal sjúklingana um hugsanlega seinkun á því að innrennslistengd viðbrögð komi fram og ráðleggja þeim að tilkynna um einkennin og leita viðeigandi lækniástoðar.
  - Blóðflögutalning skal gerð strax eftir innrennsli, á degi 3 og degi 5 í fyrstu innrennslislotu, sem og strax eftir innrennsli á degi 3 í öllum meðferðarlotum sem fylgja í kjölfarið. Fylgjast



þarf með klínískt mikilvægri blóðflagnafæð þar til hún gengur til baka. Íhuga skal að leita til blóðmeinafræðings vegna meðferðar.

## Sýkingar

Sýkingar komu fyrir hjá 71% sjúklinga í meðferð með 12 mg af LEMTRADA en hjá 53% sjúklinga sem fengu meðferð undir húð með interferon beta-1a [IFNB 1a] (44 míkróg þrisvar í viku) í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi í allt að 2 ár og voru aðallega vægar eða miðlungi alvarlegar. Sýkingar sem sást oftast hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA en hjá sjúklingum sem fengu IFNB 1a voru m.a. nefkoksbólga, þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarfæra, skútabólga, áblástur í munni, influensa og berkjubólga. Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 2,7% sjúklinga í meðferð með LEMTRADA en hjá 1% sjúklinga í meðferð með IFNB-1a í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi. Á meðal alvarlegra sýkinga í hópi sjúklinga sem fengu LEMTRADA voru: botnlangabólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, ristill og tannsyking. Sýkingarnar stóðu yfirleitt yfir í dæmigerðan tíma og löguðust með hefðbundinni meðferð.

Uppsöfnuð árleg tíðni sýkinga var 0,99 við eftirfylgni á að miðgildi 6,1 árs (hámark 12 ára) eftirfylgnitímabili frá fyrstu útsetningu fyrir LEMTRADA, borið saman við 1,27 í klínískum samanburðarrannsóknum.

Alvarlegar sýkingar af völdum hlaupabóluveiru, þ.m. t. frumkomin hlaupabóla og endurvirkjun á hlaupabóluveiru með ristli, hafa komið oftast fyrir hjá sjúklingum í meðferð með 12 mg af LEMTRADA (0,4%) en í meðferð með IFNB-1a (0%) í klínískum rannsóknum. HPV (Human Papilloma Virus) í leghálsi, þar á meðal frumubreytingar í leghálsi og bakraufar- og kynfæravörtur hafa fundist hjá sjúklingum í meðferð með 12 mg af LEMTRADA (2%). Mælt er með því að kvenkyns sjúklingar fari árlega í skimun fyrir HPV-smiti.

Tilkynnt hefur verið um stórfrumuveirusýkingar (cytomegalovirus (CMV) infections), þ.m.t. tilvik um endurvirkjun stórfrumuveirusýkinga, hjá sjúklingum sem hafa verið í meðferð með LEMTRADA. Flest tilvik komu fram innan 2 mánaða eftir gjöf alemtuzumabs. Áður en meðferð er hafin skal hafa í huga að meta stöðu ónæmis (immune serostatus) í sermi í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað.

Tilkynnt hefur verið um Epstein-Barr veirusýkingu (EBV), þ.m.t. endurvirkjun veirunnar og tilvik um alvarlega og stundum banvæna EBV-lifrabólgu, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með LEMTRADA.

Tilkynnt hefur verið um berkla hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA og IFNB-1a í klínískum samanburðarrannsóknum. Tilkynnt hefur verið um virka og dulda berkla þ.m.t. fáein tilvik dreifðra berkla hjá 0,3% sjúklinga í meðferð með LEMTRADA, oftast á svæðum þar sem þeir eru landlægir. Áður en meðferð hefst skal meta alla sjúklinga með tilliti til virkra jafnt sem óvirkra („dulinna“) berklasýkinga, samkvæmt leiðbeiningum á hverjum stað.

Greint hefur verið frá listeríusýkingu/heilahimnubólgu af völdum listeríu hjá sjúklingum sem fengu LEMTRADA, yfirleitt innan mánaðar frá LEMTRADA innrennsli. Til að minnka hættuna á sýkingu, eiga sjúklingar sem fá LEMTRADA að forðast inntöku á óelduðu eða lítið elduðu kjöti, mjúkum ostum og ógerilsneyddum mjólkurafurðum í tvær vikur á undan, á meðan og a.m.k. mánuð eftir að LEMTRADA innrennsli lýkur.

Yfirborðssveppasýkingar, einkum hvítsveppasýking í munni og leggöngum, komu oftast fyrir hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA (12%) en hjá sjúklingum í meðferð með IFNB-1a (3%) í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi.

Fresta skal upphafi meðferðar með LEMTRADA hjá sjúklingum með alvarlega virka sýkingu þar til hún er yfirstaðin. Gefa skal sjúklingum sem fá LEMTRADA fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga.

Hefja skal fyrirbyggjandi meðferð með lyfi til inntöku gegn áblæstri frá fyrsta degi meðferðar með LEMTRADA og halda henni áfram í a.m.k. 1 mánuð eftir hvert meðferðartímabil. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingarnir 200 mg af acicloviri tvisvar á dag eða jafngildi þess.

LEMTRADA hefur ekki verið gefið til meðferðar á MS-sjúkdómi samhliða eða í kjölfarið á æxlishefjandi eða ónæmisbælandi meðferð. Eins og í öðrum ónæmismótandi meðferðum ber að hafa í huga hugsanleg samantölgð áhrif á ónæmiskerfi sjúklingsins þegar LEMTRADA er gefið. Notkun LEMTRADA samhliða einhverri þessara meðferða getur aukið hættu á ónæmisbælingu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tengsl LEMTRADA og endurvirkjunar á lifrabólguveiru B (HBV) eða lifrabólguveiru C (HCV) þar sem sjúklingar með vísbendingar um virkar eða langvinnar sýkingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Íhuga skal skimun hjá sjúklingum sem eru í mikill hættu á að fá sýkingu af völdum lifrabólguveiru B- og/eða lifrabólguveiru C áður en meðferð með LEMTRADA hefst og gæta skal varúðar við ávísun LEMTRADA hjá sjúklingum sem greindir eru sem berar lifrabólguveiru B og/eða C því þeir geta verið í hættu á að fá varanlegar lifrarskemmdir sem tengjast hugsanlegri endurvirkjun veiru í kjölfar undirliggjandi ástands þeirra.

### *Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)*

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (þ.m.t. banvæna) eftir meðferð með alemtuzumabi hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm. Fylgjast verður með sjúklingum sem fá meðferð með alemtuzumabi með tilliti til einkenna sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Áhættuþættir sem eru sérstaklega mikilvægir eru t.d. fyrri ónæmisbælandi meðferð, sér í lagi aðrar meðferðir við MS-sjúkdómi með þekkta hættu á að valda ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Niðurstöður úr segulómun geta verið greinilegar áður en klínísk teikn og einkenni koma fram. Áður en meðferð með alemtuzumabi er hafin eða hafin að nýju á að framkvæma segulómun og meta teikn sem koma heim og saman við ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Frekara mat á að fara fram eins og við á, þ.m.t. að prófa fyrir erfðafni JC-veiru í heila- og mænuvökva og endurtaka taugafræðilegt mat. Læknirinn skal einkum vera á varðbergi gagnvart einkennum sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem ekki er víst að sjúklingurinn taki eftir (t.d. vitsmunalegum, taugafræðilegum eða geðrænum einkennum). Einnig á að ráðleggja sjúklingum að láta ættingja eða umönnunaraðila vita af meðferðinni þar sem þeir gætu tekið eftir einkennum sem sjúklingarnir verða ekki varir við. Hafa skal ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu í huga við mismunargreiningu hjá MS-sjúklingum sem nota alemtuzumab og sýna taugafræðileg einkenni og/eða nýjar meinsemdir í heila samkvæmt segulómun.

Ef sjúkdómsgreining ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu liggur fyrir á ekki að hefja eða hefja að nýju meðferð með alemtuzumabi.

### Bráð gallblöðrubólga án gallsteina

LEMTRADA getur aukið hættu á bráðri gallblöðrubólgu án gallsteina. Í klínískum samanburðarrannsóknum fengu 0,2% sjúklinga með MS-sjúkdóm í meðferð með LEMTRADA bráða gallblöðrubólgu án gallsteina samanborið við 0% sjúklinga sem fengu IFNB-1a. Við notkun eftir markaðssetningu var greint frá viðbótartilvikum bráðrar gallblöðrubólgu án gallsteina hjá sjúklingum sem fengu LEMTRADA. Tímenn þar til einkennin komu fram var á bilinu innan við 24 klst. til 2 mánaða eftir LEMTRADA innrennsli. Flestir sjúklinganna fengu varfærnislega meðferð með sýklalyfjum og náðu sér án skurðaðgerðar en aðrir gengust undir gallblöðrunám. Einkenni bráðrar gallblöðrubólgu án gallsteina eru m.a. kviðverkur, eymsli í kvið, hiti, ógleði og uppköst. Bráð gallblöðrubólga án gallsteina er ástand sem getur tengst hárrí sjúkdóms- og dánartíðni ef það er ekki greint snemma og meðhöndlað. Ef grunur er um bráða gallblöðrubólgu án gallsteina á að meta ástandið og meðhöndla tafarlaust.

### Illkynja sjúkdómur

Eins og á við um aðrar ónæmismótandi meðferðir skal gæta varúðar þegar byrjað er á meðferð með LEMTRADA hjá sjúklingum sem hafa verið með og/eða eru með illkynja sjúkdóm, líkt og gert er í öðrum

ónæmismótandi meðferðum. Ekki er þekkt eins og er hvort LEMTRADA valdi aukinni hættu á þróun illkynja sjúkdóma í skjaldkirtli þar sem sjálfsnæmi tengt skjaldkirtli getur í sjálfu sér verið áhættuþáttur fyrir illkynja sjúkdóma í skjaldkirtli.

### Getnaðarvarnir

Flutningur um fylgju og hugsanleg lyfhrif LEMTRADA sáust hjá músum á meðgöngu og eftir fæðingu. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir meðferðartímabil með LEMTRADA (sjá kafla 4.6).

### Bóluefni

Mælt er með því að sjúklingar hafi fengið hefðbundnar bólusetningar a.m.k. 6 vikum fyrir meðferð með LEMTRADA. Geta til að mynda ónæmissvörun við bóluefni í kjölfar meðferðar með LEMTRADA hefur ekki verið rannsökuð.

Öryggi bólusetningar með lifandi veirubóluefni eftir meðferðartímabil með LEMTRADA hefur ekki verið formlega rannsakað í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi og ekki ætti gefa hana MS-sjúklingum sem hafa nýlega gengist undir meðferðartímabil með LEMTRADA.

### *Mótefnaþæling hlaupabóluefiru/bólusetning*

Líkt og við á um öll ónæmismótandi lyf skal mæla mótefni gegn hlaupabóluefiru hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um hlaupabólu eða hafa ekki verið bólusettir við hlaupabóluefiru áður en meðferðartímabil með LEMTRADA hefst. Áður en meðferð með LEMTRADA hefst skal íhuga bólusetningu við hlaupabóluefiru hjá sjúklingum sem mælast neikvæðir fyrir mótefni. Fresta ber meðferð með LEMTRADA í 6 vikur eftir bólusetningu við hlaupabóluefiru til að ná fram fullri virkni hennar.

### Ráðlagðar prófanir á rannsóknarstofum til að fylgjast með sjúklingum

Klínísk skoðun og prófanir á rannsóknarstofum ættu að fara fram með reglulegu millibili þar til 48 mánuðum eftir síðasta meðferðartímabil með LEMTRADA til að hafa eftirlit með fyrstu merkjum um sjálfsnæmissjúkdóma:

- Heildarblóðkornatalning með deilitalningu, gildi transamínasa í sermi og gildi kreatíníns í sermi (fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti þar á eftir)
- Þvagrannsókn með smásjárrannsókn (fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti þar á eftir)
- Skjaldkirtilspróf, t.d. mælingar á skjaldkirtilsörvandi hormóni (fyrir upphaf meðferðar og á 3 mánaða fresti þar á eftir)

### Upplýsingar um notkun á alemtuzumabi utan rannsókna á vegum fyrirtækisins fyrir veitingu markaðsleyfis á LEMTRADA

Eftirfarandi aukaverkanir greindust við notkun á alemtuzumabi áður en LEMTRADA var skráð sem meðferð við langvinnu B-eitilfrumuhvítblæði (B-CLL) sem og við meðferð annarra sjúkdóma, yfirleitt þegar gefnir voru stærri og tíðari skammtar (t.d. 30 mg) en ráðlagt er í meðferð við MS-sjúkdómi. Ekki er ávallt hægt að áætla tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt eða staðfesta orsakasamband þeirra við útsetningu fyrir alemtuzumabi, þar sem þær eru tilkynntar á sjálfviljugan hátt af þýði af óvissri stærð.

### *Sjálfsnæmissjúkdómur*

Tilkynningar um sjálfsnæmi hjá sjúklingum í meðferð með alemtuzumabi ná meðal annars yfir daufkyrningafæð, rauðalosblóðleysi (þ.m.t. banvænt tilvik), áunna dreyrasýki, sjúkdóm vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla og skjaldkirtlssjúkdóm. Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn einkenni sjálfsnæmis, þ.m.t. sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisblóðflagnafæð, vanmyndunarblóðleysi, heilkenni bráðrar fjöltaugabólgu (Guillain-Barré heilkenni) og langvinnan afmýlandi fjöltaugabólgu sjúkdóm, hjá sjúklingum í meðferð með alemtuzumabi sem eru ekki með MS-sjúkdóm. Tilkynnt hefur verið um jákvætt Coombs-próf hjá krabbameinssjúklingi í meðferð með alemtuzumabi. Tilkynnt hefur verið um banvænt tilvik af hýsilssótt í tengslum við blóðgjöf hjá krabbameinssjúklingi í meðferð með alemtuzumabi.

### *Viðbrögð tengd innrennsli*

Hjá sjúklingum sem eru ekki með MS-sjúkdóm í meðferð með stærri og tíðari skömmtum af alemtuzumabi en notaðir eru við MS-sjúkdómi hafa komið fram alvarleg og stundum banvæn tilvik af innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. berkjukrampi, súrefnisskortur, yfirlið, íferð í lungum, brátt andnauðarheilkenni, öndunarstopp, hjartadrep, taktruflanir, bráð hjartabilun og hjartastopp. Einnig hefur verið tilkynnt um alvarleg tilvik bráðaofnæmis og önnur ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmislost og ofnæmisbjúg.

### *Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*

Hjá sjúklingum sem eru ekki með MS-sjúkdóm í meðferð með stærri og tíðari skömmtum af alemtuzumabi en notaðir eru við MS-sjúkdómi hafa komið fram alvarleg og stundum banvæn tilvik sýkinga af völdum veira, baktería, frumdýra og sveppa, þ.m.t. þær sem orsakast af endurvirkjunum á duldum sýkingum.

### *Blóð og eitlar*

Tilkynnt hefur verið um svæsin blæðingarviðbrögð hjá sjúklingum sem eru ekki með MS-sjúkdóm.

### *Hjarta*

Tilkynnt hefur verið um hjartabilun, hjartavöðvakvilla og lækun á útfallsbroti hjá sjúklingum í meðferð með alemtuzumabi sem eru ekki með MS-sjúkdóm og sem hafa áður verið í meðferð með lyfjum sem valda hugsanlega eiturveikunum á hjarta.

### *Sjúkdómar tengdir Epstein-Barr veiru sem hafa áhrif á eitilfrumufjölgun*

Sjúkdómar tengdir Epstein-Barr veiru sem hafa áhrif á eitilfrumufjölgun hafa sést í rannsóknnum sem ekki eru á vegum fyrirtækisins.

## LEMTRADA inniheldur natríum og kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við LEMTRADA við notkun ráðlags skammts hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm. Í klínískri samanburðarrannsókn á MS-sjúklingum sem höfðu nýlega fengið meðferð með beta-interferoni og glatíramerasetati var meðferðin stöðvuð 28 dögum fyrir upphaf meðferðar með LEMTRADA.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

Þéttni í sermi innan u.þ.b. 30 daga eftir hvert meðferðartímabil var lítil eða ógreinanleg. Því verða konur á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í allt að 4 mánuði eftir að hverju meðferðartímabili lýkur.

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun alemtuzumabs á meðgöngu. LEMTRADA skal aðeins gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Vitað er að IgG úr mönnum fer yfir fylgju og alemtuzumab gæti einnig farið yfir fylgju og hugsanlega skapað hættu fyrir fóstrið. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort alemtuzumab valdi fósturskaða ef það er gefið barnshafandi konum eða hvort það hefur áhrif á æxlun.

Skjaldkirtilssjúkdómur (sjá kafla 4.4 *Skjaldkirtilssjúkdómar*) skapar sérstaka hættu hjá þunguðum konum. Ef ekki er veitt meðferð við vanvirkni skjaldkirtils á meðgöngu eykst hættu á fósturláti og áhrifum á fóstur, t.d.

þroskahömlun og dvergvesti. Hjá mæðrum með Graves-sjúkdóm geta viðtakamótefni gegn skjaldkirtilsörvandi hormóni móður flust til fósturs sem er að þroskast og leitt til skammvinnis Graves-sjúkdóms hjá nýburum.

### Brjóstagiöf

Alemtuzumab fannst í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns músum og ungum þeirra.

Ekki er þekkt hvort alemtuzumab skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Því skal hætta brjóstagiöf meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir síðasta innrennsli á hverju meðferðartímabili. Þó getur ávinningurinn af ónæminu sem brjóstamjólk veitir vegið þyngra en hættan á hugsanlegri útsetningu fyrir alemtuzumabi fyrir börn sem eru á brjósti.

### Frjósemi

Engar fullnægjandi klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og áhrif LEMTRADA á frjósemi. Í undirannsókn á 13 karlkyns sjúklingum í meðferð með LEMTRADA (annaðhvort meðferð með 12 mg eða 24 mg) sáust engar vísbendingar um sáðleysi, sæðisfrumuleysi, stöðuga minnkun á sæðisfrumumagni, raskanir á hreyfanleika sæðisfrumna eða aukningu á formfræðilegum frávikum í sæðisfrumum.

Vitað er að CD52 finnst í vefjum æxlunarfæra manna og nagdýra. Gögn um áhrif á dýr hafa sýnt fram á áhrif á frjósemi mannaðlagaðra músa (sjá kafla 5.3) en hins vegar eru hugsanleg áhrif á frjósemi manna á meðan þeir eru útsettir fyrir lyfinu óþekkt, byggð á þeim upplýsingum sem liggja fyrir.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

LEMTRADA hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Flestir sjúklingar finna fyrir innrennslistengdum viðbrögðum sem koma fram meðan á meðferð stendur eða innan 24 klst. eftir meðferð með LEMTRADA. Sum innrennslistengd viðbrögð (t.d. sundl) geta haft tímabundin áhrif á hæfni sjúklingsins til aksturs og notkunar véla og því skal gæta varúðar þar til þau eru liðin hjá.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi í klínískum rannsóknum

Alls fengu 1.486 sjúklingar meðferð með LEMTRADA (12 mg eða 24 mg) og mynduðu öryggisþýði fyrir heildargreiningu á klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi með miðgildi eftirfylgni 6,1 ár (hámark 12 ár), sem leiddi til eftirfylgni með öryggi sem nam 8.635 sjúklingaárum.

Mikilvægustu aukaverkanirnar eru sjálfsnæmi (blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga, skjaldkirtilstruflanir, nýrnakvillar, frumufæð), innrennslistengd viðbrögð og sýkingar. Þeim er lýst í kafla 4.4.

Algengustu aukaverkanir LEMTRADA (hjá  $\geq 20\%$  sjúklinga) voru útbrot, höfuðverkur, sóthiti og sýkingar í öndunarvegi.

### Tafla með aukaverkunum

Taflan hér á eftir er byggð á upplýsingum um öryggi úr heildargreiningu á öllum sjúklingum sem fengu LEMTRADA 12 mg í allri aðgengilegri eftirfylgni í klínískum rannsóknum. Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA líffæraflokki-og hugtakakerfi (PT). Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir í rannsóknum 1, 2, 3 og 4 sem sáust hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA 12 mg og eftir markaðssetningu**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking, sýking með herpesveiru <sup>1</sup>	Ristill <sup>2</sup> , sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar, maga- og garnabólga, hvítsveppasýking í munn, hvítsveppasýking í fæðingarvegi, influensa, sýking í eyra, lungnabólga, sýking í leggöngum, tannskýking	Naglsveppasýking, tannholdsbólga, sveppasýking í húð, eitlubólga, bráð skútabólga, húðbeðsbólga, berklar, stórfrumuveirusýking		Listeríusýking/heilahimnubólga af völdum listeríu, Epstein-Barr veirusýking (þ.m.t. endurvirkjun)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Totuvarta á húð			
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð, þ.m.t. daufkyrningafæð	Eitlastækkannir, blóðflagnafæðar purpuri af ónæmistoga, blóðflagnafæð, blóðleysi, lækkun blóðkornaskila, hvítfrumna-fjölgun	Blóðfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi, áunnin dreyrasýki A	Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (HLH), blóðflagnafæðar purpuri með segamyndun	
Ónæmiskerfi		Heilkenni af völdum losunar frumuboða, ofnæmi m.a bráðaofnæmi	Sarklíki		
Innkirtlar	Basedow-sjúkdómur, ofvirkni skjaldkirtils, vanvirkni skjaldkirtils	Sjálfsnæmis-sjúkdómur í skjaldkirtli, skjaldkirtilstækkun, jákvæð mótefni gegn skjaldkirtli			
Efnaskipti og næring			Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál		Svefnleysi*, kvíði, þunglyndi			
Taugakerfi	Höfuðverkur*	MS-kast, sundl*, skert snertiskyn, náladofi, skjálfti, bragðtruflun*, mífreni	Skyntuflun, aukið snertiskyn, spennuhöfuðverkur, sjálfsnæmisheila-bólga		Blæðingarslag**, flysjun háls-höfuðslagæða**

Augu		Tárubólga, augnkvilli vegna innkirtlaröskunar, þokusýn	Tvísýni		
Eyru og völundarhús		Svimi	Eyrnaverkur		
Hjarta	Hraðtaktur*	Hægtaktur*, hjartsláttarónot	Gáttatif*		Blóðþurrðar-sjúkdómur í hjarta**, hjartadrep**
Æðar	Roðapot*	Lágþrýstingur*, háþrýstingur			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*, hósti, blóðnasir, hiksti, særindi í koki og munn, astmi	Herpingur í hálsi*, erting í hálsi, lungnabólga		Lungnablöðru-blæðing**
Meltingarfæri	Ógleði*	Kviðverkur, uppköst, niðurgangur, meltingartruflun*, munnbólga	Hægðatregða, vélindisbakflæðissjúkdómur, tannholdsblæðingar, munnþurrkur, kyngingartregða, meltingartruflun, blóðhægðir		
Lifur og gall		Hækkuð gildi aspartatamínó-transferasa, hækkuð gildi alanínamínó-transferasa	Gallblöðrubólga þ.m.t. gallblöðrubólga án gallsteina og bráð gallblöðrubólga án gallsteina		Sjálfsnæmislifrabólga, lifrabólga (tengd EBV sýkingu)
Húð og undirhúð	Ofsakláði*, útbrot*, kláði*, útbreidd útbrot*	Hörundsroði, flekkblæðing, skalli, ofsvitnun, þrymlabólur, húðskemmdir, húðbólga	Blöðrur, nætursviti, andlitsproti, exem, skjallblettur, blettaskalli		
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir, vöðvaslappleiki, liðverkir, bakverkur, verkur í útlimum, vöðvakrampar, verkur í hálsi, verkir í stoðkerfi	Stífleiki í stoðkerfi, óþægindi í útlím		Stills-sjúkdómur hjá fullorðnum
Nýru og þvagfæri		Próteinmiga, blóðmiga	Nýrasteinkvilli, ketónmiga, nýrnakvilli þ.m.t. sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla		

Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir, óreglulegar tíðir	Leghálsvöxtur, tíðateppa		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóttthiti*, þreyta*, hrollur*	Óþægindi fyrir brjósti*, verkur*, útlímabjúgur, þróttleysi, inflúensulík veikindi, lasleiki, verkur á innrennslisstað			
Rannsóknaniðurstöður		Aukning á kreatíníni í blóði	Minnkuð líkamsþyngd, aukin líkamsþyngd, fækkun rauðra blóðkorna, jákvætt bakteríupróf, hækkaður blóðsykur, meðaltalsrúmmál frumna aukið		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Mar, innrennslislistengd viðbrögð			

<sup>1</sup> Sýkingar með herpesveiru fela í sér hugtökin: herpessýkingu í munni, áblástur, kynfæraherpes, sýkingu með herpesveiru, kynfæraáblástur, húðbólgu með herpes, augnáblástur, jákvætt próf í sermi fyrir áblástursótt.

<sup>2</sup> Ristill felur í sér hugtökin: ristil, dreifðan ristil í húð, augnristil, herpessýkingu í auga, ristil í taugakerfi, heilahimnubólgu vegna ristils

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Hugtök sem merkt eru með stjörnu (\*) í töflu 1 fela í sér aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar sem innrennslislistengd viðbrögð.

Hugtök sem merkt eru með tveimur stjörnum (\*\*\*) í töflu 1 fela í sér aukaverkanir sem hafa sést eftir markaðssetningu og hafa í flestum tilvikanna komið fram innan 1-3 daga eftir innrennsli með LEMTRADA, eftir hvaða skammt sem er meðan á meðferðartímabilinu stendur.

### Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá verulegri (þ.m.t. banvæn) daufkyrningafæð innan 2 mánaða eftir innrennsli með LEMTRADA.

### Upplýsingar um öryggi í langtíma eftirfylgni

Tegundir aukaverkana, þ.m.t. alvarleiki og umfang, sem sáust hjá hópunum sem fengu meðferð með LEMTRADA í allri fyrirliggjandi eftirfylgni að meðtöldum sjúklingum sem fengu viðbótarmeðferðartímabil voru svipaðar og í rannsóknunum með virkum samanburði. Nýgengi innrennslislistengdra aukaverkana var hærra á meðferðartímabili 1 en á næstu meðferðartímabilum.

Hjá sjúklingum sem héldu áfram eftir klínískar samanburðarrannsóknir og fengu ekki LEMTRADA til viðbótar eftir fyrstu 2 meðferðartímabilin, var tíðni (tilvik á hvert sjúklingsár) flestra aukaverkananna sambærileg við eða minni á 3.-6. ári samanborið við 1. og 2. ár. Tíðni aukaverkana í skjaldkirtli var hæst á þriðja ári og minnkaði eftir það.



### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

## 4.9 Ofskömmun

Tveir MS-sjúklingar í klínískum samanburðarrannsóknnum fengu fyrir mistök allt að 60 mg af LEMTRADA (þ.e. heildarskammt fyrir upphafsmeðferðartímabil) í einni innrennslisgjöf og fengu alvarlegar aukaverkanir (höfuðverk, útbrot og annaðhvort lágþrýsting eða reglulegan hraðtakt). Stærri skammtar af LEMTRADA en þeir sem prófaðir hafa verið í klínískum rannsóknnum geta magnað og/eða lengt innrennslitengd viðbrögð eða ónæmisáhrif þeirra.

Ekkert þekkt móteitur er til gegn ofskömmun á alemtuzumabi. Meðferð felst í stöðvun lyfjameðferðar og stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. Einstofna mótefni, ATC-flokkur: L04AG06.

#### Verkunarháttur

Alemtuzumab er raðbrigða DNA mannaðlagað, einstofna mótefni gegn 21-28 kD glýkópróteini CD52, á yfirborði frumna. Alemtuzumab er IgG1-kappa mótefni með breytilegri byggingu úr mönnum og óbreytanlegum svæðum og einstofna mótefni með breytilegum svæðum úr músum (rottum). Mótefnið hefur meðalmólpungann 150 kD.

Alemtuzumab binst við CD52, ónæmisvaka á yfirborði frumu, sem er til staðar í miklu magni á T- (CD3<sup>+</sup>) og B-eitilfrumum (CD19<sup>+</sup>) og í minna magni á náttúrulegum drápsfrumum, einkjörnungum og gleypifrumum. Lítið eða ekkert magn CD52 finnst á daufkyrningum, plasmafrumum eða stofnfrumum í beinmerg. Alemtuzumab virkar með mótefnaháðri frumusundrun og viðbótarmiðlaðri sundrun eftir yfirborðsbindingu við T- og B-eitilfrumur.

Verkunarháttur LEMTRADA þegar MS-sjúkdómur er fyrir hendi hefur ekki verið skýrður að fullu. Hins vegar benda rannsóknir til að um sé að ræða ónæmismótandi áhrif með eyðingu og endurnýjun eitilfrumna, þ.m.t.:

- Breytingum á fjölda, hlutföllum og eiginleikum í sumum undirhópum eitilfrumna eftir meðferð
- Aukinni birtingu undirhóps T-bælifrumna
- Aukinni birtingu T- og B-minnisfrumna
- Skammvinnum áhrifum á þætti ósérhæfðra varna (þ.e. daufkyrninga, gleypifrumna, náttúrulegra drápsfrumna)

Þáttur LEMTRADA í að skerða fjölda B- og T-frumna í blóðrás og endurfjölgunin sem fylgir í kjölfarið kunna að draga úr möguleika á köstum sem að lokum tefur framvindu sjúkdómsins.

#### Lyfhrif

LEMTRADA fækkar T- og B-eitilfrumum í blóðrás eftir hvert meðferðartímabil þar sem lægstu gildin sjást 1 mánuði eftir meðferðartímabil (fyrsti tímupunktur eftir meðferð í 3. stigs rannsóknnum). Eitilfrumur endurnýjast með tímanum og B-frumurnar endurnýjast yfirleitt innan 6 mánaða. Fjöldi CD3<sup>+</sup> og CD4<sup>+</sup> eitilfrumna hækkar hægar í átt að eðlilegum gildum en yfirleitt eru þær ekki komnar aftur að upphafsgildi

12 mánuðum eftir meðferð. Um það bil 40% sjúklinga voru með heildarfjölda eítílfrumna sem náði neðri mörkum eðlilegra viðmiðunarmarka (LLN, lower limit of normal) 6 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil og u.þ.b. 80% sjúklinga voru með heildarfjölda eítílfrumna sem náði mörkunum 12 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil.

LEMTRADA hefur aðeins skammvinn áhrif á daufkyrninga, einkjörnunga, rauðkyrninga, blákyrninga og náttúrulegar drápsfrumur.

#### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi alemtuzumabs við MS-sjúkdómi voru metin hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum í 3 slembiröðuðum klínískum rannsóknum með samanburði við virkt lyf þar sem matsaðilar voru blindaðir (rater-blinded), og í 1 framhaldsrannsókn án samanburðar þar sem matsaðilar voru blindaðir.

**Rannsóknarskipan/Lýðfræðilegar upplýsingar úr rannsóknum 1, 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu 2**

<b>Tafla 2: Rannsóknarskipan og upphafseinkenni í rannsóknum 1, 2, 3 og 4</b>			
	<b>Rannsókn 1</b>	<b>Rannsókn 2</b>	<b>Rannsókn 3</b>
<b>Heiti rannsóknar</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
<b>Rannsóknarskipan</b>	Slembuð samanburðarrannsókn, þar sem matsaðilar voru blindaðir	Slembuð samanburðarrannsókn með blindum skömmtum, þar sem matsaðilar voru blindaðir	Slembuð samanburðarrannsókn, þar sem matsaðilar voru blindaðir
Sjúkdómssaga	Sjúklingar með virkan MS-sjúkdóm, skilgreindan sem a.m.k. 2 köst á síðustu tveimur árum.		Sjúklingar með virkan MS-sjúkdóm, skilgreindan sem a.m.k. 2 köst á síðustu tveimur árum og 1 eða fleiri meinsemdir sem hlaða upp skuggaefni
Tímalengd	2 ár		3 ár <sup>‡</sup>
Rannsóknarþýði	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður	Sjúklingar með ófullnægjandi svörun við fyrri meðferð*	Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður
<b>Upphafseinkenni í rannsóknum</b>			
Meðalaldur (ár)	33	35	32
Meðaltímalengd/miðgildi sjúkdóms	2,0/1,6 ár	4,5/3,8 ár	1,5/1,3 ár
Meðaltímalengd fyrri meðferðar við MS-sjúkdómi (≥1 lyf notað)	Engin	36 mánuðir	Engin
% fengu ≥2 fyrri meðferðir við MS-sjúkdómi	Á ekki við	28%	Á ekki við
Meðalskor á EDSS-kvarða við grunnlínu	2,0	2,7	1,9
	<b>Rannsókn 4</b>		
Heiti rannsóknar	<b>CAMMS03409</b>		
Rannsóknarskipan	Framhaldsrannsókn án samburðar þar sem matsaðilar voru blindaðir		
Rannsóknarþýði	Sjúklingar sem tóku þátt í CAMMS223, CAMMS323 eða CAMMS32400507 (Sjá upphafseinkenni hér á undan)		
Tímalengd framhaldsrannsóknar	4 ár		

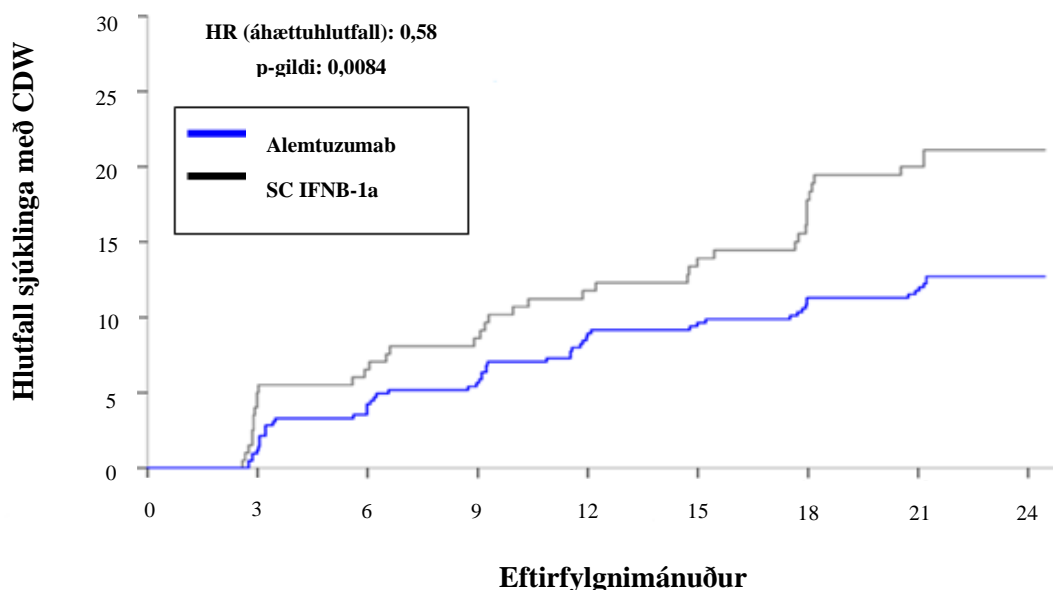
\* Skilgreint sem sjúklingar sem fengu a.m.k. 1 kast meðan á meðferð með beta-interferoni eða glatíramerasetati stóð og eftir að hafa fengið lyfjameðferð í a.m.k. 6 mánuði.

‡ Aðalendapunktur rannsóknar var settur eftir 3 ár. Viðbótar eftirfylgni veitti upplýsingar í að miðgildi 4,8 ár (hámark 6.7).

Niðurstöður fyrir rannsóknir 1 og 2 eru sýndar í töflu 3

<b>Tafla 3: Meginendapunktur, klínískir og úr segulómun í rannsóknum 1 og 2</b>				
	<b>Rannsókn 1</b>		<b>Rannsókn 2</b>	
<b>Heiti rannsóknar</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
<b>Klínískir endapunktur</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=376)</b>	<b>SC IFNB-1a (N=187)</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=426)</b>	<b>SC IFNB-1a (N=202)</b>
<b>Tíðni kasta<sup>1</sup></b> Árleg tíðni kasta (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)
Tíðnihlutfall (95% CI) Dregið úr áhættu	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
<b>Fötlun<sup>1</sup></b> (Staðfest versnun fötlunar <sup>2</sup> Staðfest versnun fötlunar hjá sjúklingum eftir 6 mánuði (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Sjúklingar sem eru án kasta á 2. ári (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)
Breyting frá upphafi á EDSS-kvarða á 2. ári <sup>3</sup> (95% CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
<b>Endapunktur úr segulómun, (0–2 ár)</b>				
Miðgildi % breytinga á rúmmáli meinsemda samkvæmt T2 segulómun	-9,3 (-19,6; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Sjúklingar með nýjar eða stækkandi meinsemdir á T2 á 2. ári	48,5% (p=0,035)	57,6%	46,2% (p<0,0001)	67,9%
Sjúklingar með meinsemdir sem hlóðu upp gadólíníum á 2. ári	15,4% (p=0,001)	27,0%	18,5% (p<0,0001)	34,2%
Sjúklingar með nýjar seguldaufar meinsemdir á T1 á 2. ári	24,0% (p=0,055)	31,4%	19,9% (p<0,0001)	38,0%
Miðgildi % breytinga á hlutfalli starfsvefjar heila (Brain Parenchymal Fraction)	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Samsettir endapunktur: Árleg tíðni kasta og staðfest versnun fötlunar. Rannsóknin taldist árangursrík ef a.m.k. öðrum af tveimur samsettum endapunktum var náð.</p> <p>2 Staðfest versnun fötlunar var skilgreind sem aukning um a.m.k. 1 stig á EDSS-kvarðanum frá upphafsgildi EDSS-skora <math>\geq 1,0</math> (1,5 stiga aukning fyrir sjúklinga með EDSS upphafsgildi við 0) sem hélst í 6 mánuði.</p> <p>3 Metið með því að nota blandað líkan fyrir endurteknar mælingar.</p>				

### Mynd 1: Tími fram að 6 mánaða staðfestri versnun fötlunar (CDW) í rannsókn 2



#### Alvarleiki kasta

Í samræmi við áhrifin á tíðni kasta hafa stuðningsgreiningar úr rannsókn 1 (CAMMS323) sýnt fram á að skömmtun með 12 mg/dag af LEMTRADA leiddi til marktækt færri sjúklinga í meðferð með LEMTRADA sem fengu alvarleg köst (61% fækkun,  $p=0,0056$ ) og marktækt færri kasta sem leiddu til sterameðferða (58% fækkun,  $p<0,0001$ ), samanborið við IFNB-1a.

Stuðningsgreiningar úr rannsókn 2 (CAMMS32400507) sýndu að skömmtun með 12 mg/dag af LEMTRADA leiddi til marktækt færri sjúklinga í meðferð með LEMTRADA sem fengu alvarleg köst (48% fækkun,  $p=0,0121$ ) og marktækt færri kasta sem leiddu til sterameðferða (56% fækkun,  $p<0,0001$ ) eða til innlagnar á sjúkrahús (55% fækkun,  $p=0,0045$ ), samanborið við IFNB-1a.

#### Staðfestur bati fötlunar

Tíminn fram að upphafi staðfests bata fötlunar var skilgreindur sem lækkun um a.m.k. eitt stig á EDSS-kvarðanum frá upphafsgildi EDSS-skora  $\geq 2$  sem hélst í a.m.k. 6 mánuði. Staðfestur bati fötlunar er mælikvarði fyrir varanlegan bata á fötlun. Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA sem náðu staðfestum bata fötlunar voru 29% í rannsókn 2 en aðeins 13% sjúklinga í meðferð með IFNB-1a undir húð náðu þessum endapunkti. Munurinn var tölfræðilega marktækur ( $p=0,0002$ ).

Í rannsókn 3 (2. fasa rannsókn CAMMS223) var lagt mat á öryggi og verkun LEMTRADA hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum á 3 ára tímabili. Sjúklingarnir voru með EDSS-skor frá 0–3,0, a.m.k. 2 klínísk tilfelli MS-sjúkdóms á síðustu tveimur árum og  $\geq 1$  meinsemd sem hlóð upp gadólíníum við upphaf rannsókna. Sjúklingarnir höfðu ekki fengið meðferð við MS-sjúkdómi áður. Þeir fengu meðferð með LEMTRADA sem nam 12 mg/dag ( $N=108$ ) eða 24 mg/dag ( $N=108$ ), sem gefið var einu sinni á dag í 5 daga í mánuði 0 og í 3 daga í 12. mánuði, eða skammta af IFNB-1a 44  $\mu\text{g}$  ( $N=107$ ) sem gefnir voru undir húð þrisvar í viku í 3 ár. Fjörutíu og sex sjúklingar fengu þriðja meðferðartímabilið með LEMTRADA sem nam 12 mg/dag eða 24 mg/dag í 3 daga í 24. mánuði.

Á 3 árum dró LEMTRADA úr hættunni á staðfestri versnun fötlunar eftir 6 mánuði um 76% (áhættuhlutfall 0,24 [95% CI: 0,110, 0,545],  $p<0,0006$ ) og minnkaði árlega tíðni kasta um 67% (tíðnihlutfall 0,33 [95% CI: 0,196, 0,552],  $p<0,0001$ ) samanborið við IFNB-1a undir húð. Skammtar af LEMTRADA sem námu 12 mg/dag leiddu til marktækt lægri EDSS-skora (framför miðað við upphafsgildi) á tveggja ára eftirfylgnitímabili samanborið við IFNB-1a ( $p<0,0001$ ).

Hjá undirhópi sjúklinga með MS-sjúkdóm með köstum sem höfðu fengið kast tvisvar sinnum eða oftar undanfarið ár og voru með að minnsta kosti eina meinsemd á T1 sem hlóð upp gadólíníum við grunnildi, var árleg tíðni kasta 0,26 (95% CI: 0,20; 0,34) í hópnum sem fékk Lemtrada ( $n = 205$ ) og 0,51 (95%

CI: 0,40; 0,64) í IFNB-1a hópnum (n = 102) (p<0,0001). Þessi greining felur eingöngu í sér upplýsingar úr 3. stigs rannsóknnum (CAMMS324 og CAMMS323) vegna mismunar í reikniriti segulómunar (MRI acquisition algorithms) á milli 2. stigs og 3. stigs rannsókna. Niðurstöðurnar eru fengnar úr greiningu sem framkvæmd var eftir á (post hoc) og skal túlka með varúð.

#### *Upplýsingar um langtímaverkun*

Rannsókn 4 var 3. stigs fjölsetra, opin framhaldsrannsókn á verkun og öryggi, þar sem matsaðilar voru blindaðir, hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum sem tóku þátt í rannsókn 1, 2 eða 3 (fyrrri 3. og 2. stigs rannsóknir), til að leggja mat á langtímaverkun og öryggi LEMTRADA. Rannsóknin gefur upplýsingar um verkun og öryggi í að miðgildi 6 ár frá skráningu í rannsókn 1 og 2. Sjúklingar í framhaldsrannsókninni (rannsókn 4) voru hæfir til að taka þátt í viðbótarmeðferðartímabili eftir þörfum með LEMTRADA ef skráð var endurkomin virkni sjúkdóms, skilgreind sem  $\geq 1$  kast MS-sjúkdóms og/eða  $\geq 2$  nýjar eða stækkandi meinsemdir í heila eða mænu í segulómun. Viðbótarmeðferðartímabil með LEMTRADA fólu í sér gjöf á 12 mg/dag í 3 daga samfleytt (36 mg heildarskammtur) a.m.k. 12 mánuðum eftir fyrra meðferðartímabilið.

91,8% sjúklinganna sem fengu meðferð með 12 mg LEMTRADA í rannsóknnum 1 og 2 fóru í rannsókn 4. 82,7% þessara sjúklinga luku rannsókninni. Um það bil helmingur (51,2%) sjúklinga sem fengu upphaflega meðferð með LEMTRADA sem nam 12 mg/dag í rannsókn 1 eða 2 og voru skráðir í rannsókn 4 tók aðeins þátt í upphaflegu 2 meðferðartímabilum með LEMTRADA og fékk enga sjúkdómsmótandi meðferð meðan á 6 ára eftirfylgni stóð.

46,6% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð í upphafi með LEMTRADA sem nam 12 mg/dag í rannsókn 1 og 2 fengu að taka þátt í viðbótartímabili ef fyrir lá skráð staðfesting á virkni MS-sjúkdóms (kast og/eða segulómun) og ákvörðun meðferðarlæknis um að veita meðferð að nýju. Engin einkenni við skráningu í rannsóknina aðgreindu sjúklinga sem þurftu síðar eina eða fleiri viðbótarmeðferð.

Í 6 ár eftir upphafsmeðferð með LEMTRADA sýndu sjúklingar, sem héldu áfram í eftirfylgni, tíðni MS-kasta, myndun meinsemda í heila á segulómun og tap rúmmáls heila í samræmi við meðferðaráhrif LEMTRADA meðan á rannsókn 1 og 2 stóð, sem og ríkjandi stöðug eða betri fötlunarskor. Hjá sjúklingum sem upphaflega fengu meðferð með LEMTRADA í rannsóknnum 1 og 2 og voru með árlega tíðni kasta sem nam 0,17 og 0,23 í þessari röð, þ.m.t. þeim sem voru í eftirfylgni í rannsókn 4, kom staðfest versnun fötlunar fram hjá 22,3% og 29,7% en 32,7% og 42,5% náðu staðfestum bata fötlunar. Í rannsókn 4 viðhélst lítil hætta á myndun nýrra T2 (27,4% til 33,2%) meinsemda eða meinsemda sem hlóðu gadólíníum (9,4% til 13,5%) á hverju ári hjá sjúklingum úr báðum rannsóknnum og miðgildi árlegrar prósentubreytingar á hlutfalli starfsvefjar heila var á bilinu 0,19% til 0,09%.

Hjá sjúklingum sem gengust undir eitt eða tvö viðbótarmeðferðartímabil með LEMTRADA sást bati í tíðni kasta, virkni á segulómun og meðaltalsskori fötlunar eftir fyrstu eða aðra viðbótarmeðferð með LEMTRADA (meðferðartímabil 3 og 4) í samanburði við niðurstöður ársins á undan. Hjá þessum sjúklingum lækkaði árleg tíðni kasta úr 0,79 á árinu fyrir meðferðartímabil 3 í 0,18 einu ári síðar og meðalskor á EDSS-kvarða úr 2,89 í 2,69. Hlutfall sjúklinga með nýjar eða stækkaðar T2 meinsemdir lækkaði úr 50,8% á árinu fyrir lotu 3 í 35,9% einu ári síðar og nýjar meinsemdir sem hlóðu gadólíníum úr 32,2% í 11,9%. Svipuð framför sást á árlegri tíðni kasta, meðalskori á EDSS-kvarða og T2 meinsemdum og meinsemdum sem hlóðu gadólíníum eftir meðferðartímabil 4 við samanburð við fyrra ár. Þessum bata var viðhaldið eftir það en ekki er hægt að draga ákveðnar ályktanir með tilliti til langtíma verkunar (t.d. 3 og 4 árum eftir viðbótarmeðferðartímabil) vegna þess að margir sjúklingar luku rannsókninni áður en þessum tímarpunktum var náð.

Ávinningur og áhætta af 5 eða fleiri meðferðartímabilum hafa ekki verið staðfest.

#### *Ónæmingargeta*

Eins og við á um öll prótein sem notuð eru til lækninga er hugsanleg hætta á ónæmingargetu. Upplýsingar endurspeglar það hlutfall sjúklinga sem taldir voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn alemtuzumabi samkvæmt niðurstöðum ELISA-prófunar, sem staðfest voru með bindandi samkeppnishæfri prófun. Frekara mat var lagt á jákvæð sýni til að finna merki um *in vitro* hömlun með frumuflæðissjargreiningu. Sermissýni voru tekin hjá

sjúklingum í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi, 1, 3 og 12 mánuðum eftir hvert meðferðartímabil til að greina mótefni gegn alemtuzumabi. Um það bil 85% sjúklinga sem fengu LEMTRADA reyndust jákvæð fyrir mótefnum gegn alemtuzumabi meðan á rannsókninni stóð og  $\geq 90\%$  þeirra reyndust einnig jákvæð fyrir mótefnum sem hamla bindingu alemtuzumabs *in vitro*. Sjúklingar sem þróuðu mótefni gegn alemtuzumabi gerðu það á 15 mánuðum frá upphaflegri útsetningu. Á meðferðartímabilunum 2 fundust engin tengsl á milli þess að mótefni gegn alemtuzumabi eða hamlandi mótefni gegn alemtuzumabi væru til staðar og þess að það drægi úr verkun, breytinga á lyfhrifum yrði vart eða aukaverkanir kæmu fram, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð. Hár títri mótefna gegn alemtuzumabi, sem sást hjá sumum sjúklingum, var tengdur við ófullkomna eyðingu eartilfrumna eftir þriðja eða fjórða meðferðartímabilið, en engin skýr áhrif sáust af völdum mótefna gegn alemtuzumabi á verkun eða öryggi LEMTRADA.

Tíðni mótefnamyndunar er afar háð næmi og sértæki prófunarinnar. Að auki getur verið að tíðni jákvæðrar mótefnamyndunar (þ.m.t. hamlandi mótefna), sem sést í prófun, sé undir áhrifum af nokkrum þáttum, t.d. aðferðum við prófun, meðferð sýna, tímasetningu sýnatöku, samhliða notkun lyfja og undirliggjandi sjúkdómi. Af þeim sökum getur samanburður á tíðni mótefnamyndunar gegn LEMTRADA og tíðni mótefnamyndunar gegn öðrum lyfjum verið villandi.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á alemtuzumabi hjá börnum á aldrinum frá fæðingu til yngri en 10 ára til meðferðar við MS-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á LEMTRADA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við MS-sjúkdómi með köstum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf alemtuzumabs voru metin hjá samtals 216 sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum sem fengu innrennsli í bláæð með annaðhvort 12 mg/dag eða 24 mg/dag í 5 daga samfleytt og síðan í 3 daga samfleytt 12 mánuðum eftir upphaflega meðferðartímabilið. Þéttni í sermi jókst með hverjum skammti innan meðferðartímabils en mesta þéttin kom fram í kjölfar síðasta innrennslis á meðferðartímabili. Gjóf með 12 mg/dag leiddi til meðaltals  $C_{max}$  sem nam 3014 ng/ml á 5. degi upphaflega meðferðartímabilsins og 2276 ng/ml á 3. degi annars meðferðartímabils. Alfahelmingunartíminn nálgadist 4-5 daga og var sambærilegur milli tímabila, sem leiddi til lítillar eða ógreinanlegrar þéttni í sermi innan u.þ.b. 30 daga eftir hvert meðferðartímabil.

Alemtuzumab er prótein þar sem gert er ráð fyrir að hafi efnaskiptaferli með niðurbroti í lítill peptíð og einstakar amínósýrur sem afar dreifðir próteinkljúfar sjá um. Hefðbundnar rannsóknir á umbrotum hafa ekki farið fram.

Ekki er hægt að draga ályktanir út frá fyrirliggjandi gögnum um áhrif kynþáttar eða kyns á lyfjahvörf alemtuzumabs. Lyfjahvörf alemtuzumabs í tengslum við MS-sjúkdóm með köstum hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum 55 ára og eldri.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif af alemtuzumabi.

### Frjósemi og æxlun

Meðferð með alemtuzumabi í bláæð við skammta allt að 10 mg/kg/dag sem gefnir eru í 5 daga samfleytt (AUC sem er 7,1-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt) hafði engin áhrif á frjósemi og

æxlun karlkyns huCD52-genskeyttra músa. Fjöldi eðlilegra sæðisfrumna var marktækt minni (<10%) en hjá viðmiðunardýrunum og hlutfall óeðlilegra sæðisfrumna (með eða án höfuðs) jókst marktækt (allt að 3%). Hins vegar höfðu þessar breytingar ekki áhrif á frjósemi og voru þær því ekki taldar til aukaverkana.

Hjá kvenkyns músum sem fengu skammta af alemtuzumabi í bláæð allt að 10 mg/kg/dag (AUC sem er 4,7-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt) í 5 daga samfleytt áður en þær voru láttnar lifa með karlkyns músum af villigerð, fækkaði meðalfjölda gulbúa og bólfestustaða á hverja mús marktækt miðað við dýr sem voru meðhöndluð með burðarefni. Minnkuð þyngdaraukning á meðgöngu samanborið við viðmiðunardýrin sem fengu burðarefni sást hjá ungafullum músum sem fengu skammtinn 10 mg/kg/dag.

Rannsókn á eiturverkunum á æxlun hjá ungafullum músum sem voru útsettar fyrir skömmtum í bláæð af alemtuzumabi allt að 10 mg/kg/dag (AUC sem er 2,4-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt 12 mg/dag) í 5 daga samfleytt meðan á meðgöngu stóð sýndi marktæka fjölgun mæðra þar sem öll föng voru andvana eða uppsoguð, ásamt samhliða fækkun mæðra með lífvænleg fóstur. Engin merki voru um vanskapanir eða frávik útvortis eða í mjúkvæf og beinagrind við skammta sem námu allt að 10 mg/kg/dag.

Flutningur um fylgju og hugsanleg lyfjafræðileg virkni alemtuzumabs sáust í músum á meðgöngu og eftir fæðingu. Í rannsóknunum á músum sáust breytingar á fjölda eítillfrumna hjá ungum sem voru útsettir fyrir alemtuzumabi á meðgöngu við skammta sem voru 3 mg/kg/dag í 5 daga samfleytt (AUC sem er 0,6-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan dagsskammt 12 mg/dag). Skammtar allt að 10 mg/kg/dag af alemtuzumabi höfðu ekki áhrif á vitsmunalegan, líkamlegan þroska eða kynþroska hjá ungum meðan á mjólkurgjöf stóð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Dínatríumfosfatdihýdrat (E339)  
Dínatríumedetatdihýdrat  
Kalíumklóríð (E508)  
Kalíumtvívívetnisfosfat (E340)  
Pólýsorbit 80 (E433)  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Þykkni

4 ár

#### Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 8 klst. við 2°C-8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði er mælt með að lyfið sé notað strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ættu almennt ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C-8°C, auk þess sem verja skal það gegn ljósi.



#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

##### Þykkni

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

LEMTRADA er í glæru 2 ml hettuglasi úr gleri með tappa úr bútýlgúmmí og álinnsigli með smelluloki úr plasti.

Pakkningastærð: askja með 1 hettuglasi.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Fyrir gjöf á að skoða innihald hettuglassins vel með tilliti til agna og litabreytinga. Notið ekki lyfið ef agnir eru til staðar eða litabreyting hefur orðið á þykkninu.

Hristið ekki hettuglösinn fyrir notkun.

Við gjöf í bláæð skal draga 1,2 ml af LEMTRADA úr hettuglasinu upp í sprautu að viðhafðri smitgát. Sprautið í 100 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða glúkósa (5%) innrennslislyfi, lausn. Ekki má þynna þetta lyf með öðrum leysum. Blandið lausnina með því að hvolfa pokanum varlega.

Gæta skal þess að tryggja að blandaða lausnin sé sæfð. Mælt er með því að þynnta lyfið sé gefið strax. Hvert hettuglas er einungis ætlað til notkunar í eitt skipti.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
Belgía

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/869/001

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. september 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júlí 2018

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun eru áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

## Fræðsluáætlun

Áður en lyfið er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bært yfirvald um fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga.

Eftir samninga við þar til bær yfirvöld í sérhverju aðildarríki þar sem LEMTRADA er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja, bæði við markaðssetningu og eftir hana, að allir læknar sem ætla að ávísa LEMTRADA fái í hendur uppfærðan fræðslupakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi gögn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Gátlisti fyrir lækninn sem ávísar lyfinu
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

**Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsfólk** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Meðferð með LEMTRADA skal einungis hafin og vera undir eftirliti taugalæknis með reynslu af meðferð sjúklinga með MS-sjúkdóm á sjúkrahúsi með greiðan aðgang að gjörgæslu.
2. Lýsingu á hættum sem tengjast notkun LEMTRADA, þ.e.:
  - Blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga
  - Nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla
  - Skjaldkirtilstruflunum
  - Alvarlegum sýkingum
  - Öðrum afleiddum sjálfsnæmis- eða ónæmissjúkdómum, þ.m.t. eítíl- og traffrumnageri með rauðkornaáti, sjálfsnæmislifrabólgu, áunninni dreyrasyki A, Stills-sjúkdómi hjá fullorðnum (AOSD) og sjálfsnæmisheilabólgu.
  - Alvarlegum viðbrögðum sem tímabundið tengjast LEMTRADA innrennsli, þ.m.t. blóðþurrð í hjarta, blæðingarslagi, flysjun háls-höfuðslagæða og blæðingu í lungnablöðrum; blóðflagnafæð.
  - Blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun
  - Ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu
3. Ráðleggingar um hvernig draga megí úr þessari áhættu með viðeigandi ráðgjöf til sjúklinga, eftirliti og meðferð.
4. Kaflann „Algengar spurningar“

**Gátlistinn fyrir lækninn sem ávísar lyfinu** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Lista yfir prófanir sem framkvæma skal við upphaflega skimun sjúklings
2. Bólusetningaráætlun sem ljúka skal 6 vikum fyrir meðferð
3. Rétt áður en meðferðin hefst skal skoða lyfjaforgjöf, almennt heilsufar, gera þungunarpróf og huga að getnaðarvörnum sjúklings

4. Leiðbeiningar um innrennsli (fyrir, meðan á innrennsli stendur og eftir) til að draga úr hættu á alvarlegum viðbrögðum sem tímabundið tengjast Lemtrasa innrennsli
5. Eftirlit meðan á meðferð stendur og í 4 ár eftir síðustu meðferð
6. Sérstaka tilvísun til staðfestingar á því að sjúklingurinn hafi verið upplýstur um og skilji hættunna á alvarlegum sjálfsnæmissjúkdómum, sýkingum og illkynja sjúkdómum og þekki leiðirnar til að lágmarka þær

**Leiðbeiningarnar fyrir sjúkling** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Lýsingu á hættum sem tengjast notkun LEMTRADA, þ.e.:
  - Blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga
  - Nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla
  - Skjaldkirtilstruflunum
  - Alvarlegum sýkingum
  - Öðrum afleiddum sjálfsnæmis- eða ónæmissjúkdómum, þ.m.t. eítill- og traffrumnageri með rauðkornaáti, sjálfsnæmislifrabólgu, áunninni dreyrasyki A, Stills-sjúkdómi hjá fullorðnum (AOSD) og sjálfsnæmisheilabólgu.
  - Alvarlegum viðbrögðum sem tímabundið tengjast LEMTRADA innrennsli, þ.m.t. blóðþurrð í hjarta, blæðingarslagi, flysjun háls-höfuðslagæða og blæðingu í lungnablöðrum, blóðflagnafæð.
  - Blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun
  - Ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu
2. Lýsingu á einkennum sem tengjast hættu á sjálfsnæmi
3. Lýsingu á ákjósanlegustu viðbrögðunum ef slík einkenni gera vart við sig (t.d. hvernig hægt sé að ná sambandi við lækna)
4. Ráðleggingar varðandi skipulagningu eftirlitsáætlunar

**Öryggiskort sjúklings** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

1. Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsfólks sem meðhöndlar sjúklinginn á einhverju stigi, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með LEMTRADA
2. Að meðferð með LEMTRADA geti aukið hættuna á:
  - Ónæmismiðluðum viðbrögðum svo sem skjaldkirtilstruflunum, blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga, nýrnakvillum, þ.m.t. sjúkdómi vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla, sjálfsnæmislifrabólgu, áunninni dreyrasyki A og eítill- og traffrumnageri með rauðkornaáti, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun, ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu
  - Alvarlegum sýkingum
  - Alvarlegum viðbrögðum sem tímabundið tengjast innrennsli á LEMTRADA, þ.m.t. blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta, blæðingarslagi, flysjun háls-höfuðslagæða og blæðingu í lungnablöðrum, blóðflagnafæð.
3. Samskiptaupplýsingar þess sem ávísar LEMTRADA

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafinn skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Lokadagsetning</b>
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að rannsaka dánartíðni hjá sjúklingum sem fá meðferð með Lemtrada, samanborið við viðeigandi þýði sjúklinga, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður öryggisrannsóknar eftir markaðssetningu sem ber Lemtrada saman við viðeigandi viðmiðunarhóp.	3. ársfjórðungur 2024
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta samræmi á milli læknisfræðilegra ábendinga og áhrif ráðstafana til að lágmarka hættuna á tilvikum aukaverkana á hjarta- og heilæðar í tímalegu samhengi við innrennsli með Lemtrada og ónæmismiðlaðra aukaverkana skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður úr áhorfsrannsókn á notkun lyfsins (drug utilisation study).	3. ársfjórðungur 2024

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA/PAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn  
alemtuzumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml (10 mg/ml).

**3. HJÁLPAFENI**

E339, dínatríumedetatdífýdrat, E508, E340, E433, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas  
12 mg/1,2 ml

**5. AÐFERÐ V IÐLYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
Gefið innan 8 klst. eftir þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI  
NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.  
Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa eða hrista.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINSPAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/869/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}  
SN: {númer}  
NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKING/HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

LEMTRADA 12 mg sæft þykkni  
alemtuzumab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1,2 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### LEMTRADA 12 mg innrennslisþykkni, lausn alemtuzumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LEMTRADA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota LEMTRADA
3. Hvernig LEMTRADA er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LEMTRADA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um LEMTRADA og við hverju það er notað

LEMTRADA inniheldur virka efnið alemtuzumab sem er notað til meðferðar á tegund MS-sjúkdóms hjá fullorðnum, sem kallast MS-sjúkdómur með köstum. LEMTRADA lækna ekki MS-sjúkdóm en getur dregið úr fjölda kasta þegar um MS-sjúkdóm er að ræða. Lyfið getur einnig hjálpað til við að hægja á eða snúa við þróun sumra einkenna MS-sjúkdóms. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar í meðferð með LEMTRADA færri köst og minni líkur voru á að fötlunin versnaði samanborið við sjúklinga sem fengu inndælingu með beta-interferóni oft í viku.

LEMTRADA er notað ef MS-sjúkdómurinn er mjög virkur þrátt fyrir að þú hafir fengið meðferð með að minnsta kosti einu öðru lyfi við MS-sjúkdómi eða ef MS-sjúkdómurinn versnar hratt.

#### Hvað er MS-sjúkdómur?

MS-sjúkdómur er sjálfsnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið (heila og mænu). Þegar MS-sjúkdómur er fyrir hendi ræðst ónæmiskerfið fyrir mistök á verndandi lag (mýli) sem umlykur taugapræðina og veldur með því bólgu. Þegar bólgan veldur einkennum er það oft kallað „kast“ eða „bakslag“. Sjúklingar með MS-sjúkdóm með köstum fá bakslög með bata tímabilum á eftir.

Einkennin ráðast af því um hvaða hluta miðtaugakerfisins er að ræða. Skemmdirnar sem bólgan veldur á taugum kunna að ganga til baka en eftir því sem sjúkdómurinn versnar geta skemmdirnar aukist og orðið varanlegar.

#### Hvernig LEMTRADA virkar

LEMTRADA aðlagar ónæmiskerfið til að takmarka árásir þess á taugakerfið.

#### 2. Áður en byrjað er að nota LEMTRADA

##### Ekki má nota LEMTRADA:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alemtuzumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

- ef sjúklingur er sýktur af alnæmisveiru (HIV).
- ef alvarleg sýking er til staðar
- ef sjúklingur er með einhvern af eftirtöldum kvillum:
  - aðra sjálfsnæmissjúkdóma fyrir utan MS-sjúkdóm
  - háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á
  - sögu um rifur í æðum til heilans
  - sögu um slag
  - sögu um hjartaáfall eða verk fyrir brjósti
  - sögu um blæðingarkvilla

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en LEMTRADA er gefið. Eftir að meðferðartímabili með LEMTRADA lýkur er hugsanlega meiri hættu á öðrum sjálfsnæmissjúkdómum eða alvarlegum sýkingum. Mikilvægt er að sjúklingur skilji áhættuna og hvernig eigi að haga eftirliti með henni. Þú færð öryggiskort sjúklings og leiðbeiningar með frekari upplýsingum. Mikilvægt er að halda öryggiskortinu til haga meðan á meðferðinni stendur og í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA þar sem aukaverkanir kunna að koma fram mörgum árum eftir meðferð. Ef þú færð lækni meðferð, jafnvel meðferð við öðru en MS-sjúkdómi, skaltu sýna læknum öryggiskortið.

Læknirinn tekur blóðprufur áður en meðferð með LEMTRADA hefst. Þessar prufur eru teknar til að kanna hvort sjúklingur geti notað LEMTRADA. Læknirinn gengur einnig úr skugga um að sjúklingurinn hafi ekki tiltekna sjúkdóma eða kvilla áður en meðferðin með LEMTRADA hefst.

### • Sjálfsnæmissjúkdómar

Meðferð með LEMTRADA getur aukið hættuna á sjálfsnæmissjúkdómum. Um er að ræða sjúkdóma þar sem ónæmiskerfið ræðst á líkamann fyrir mistök. Upplýsingar um nokkra sértæka sjúkdóma sem komið hafa upp hjá MS-sjúklingum, sem hafa fengið meðferð með LEMTRADA, eru gefnar hér á eftir.

Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum árum eftir meðferð með LEMTRADA. Því er nauðsynlegt að framkvæma reglulega blóð- og þvagrannsóknir í 4 ár eftir síðasta innrennsli. Þörf er á rannsóknunum jafnvel þótt sjúklingi líði vel og tókum hafi verið náð á einkennum MS-sjúkdómsins. Það eru tiltekin einkenni sem sjúklingi ber að fylgjast með. Kvillar geta auk þess komið fram síðar en eftir 4 ár. Þess vegna verður þú áfram að vera vakandi fyrir einkennum, jafnvel eftir að þú þarft ekki lengur að fara í mánaðarlegar blóð- og þvagrannsóknir.

Upplýsingar um teikn og einkenni, rannsóknir og annað sem sjúklingur þarf að sinna er að finna í köflum 2 og 4, *Sjálfsnæmissjúkdómar*.

Frekari gagnlegar upplýsingar um þessa sjálfsnæmissjúkdóma (og rannsóknir vegna þeirra) má finna í **leiðbeiningum fyrir sjúkling með LEMTRADA**.

#### ○ **Áunnin dreyrasýki A**

Það er sjaldgæft að sjúklingar hafi fengið **blæðingarkvilla** sem orsakast af mótefnum sem vinna gegn storkupætti VIII (prótein sem nauðsynlegt er fyrir eðlilega storkun blóðsins), sem nefnist áunnin dreyrasýki A. Það er kvilli sem greina verður og meðhöndla tafarlaust. Einkennem áunninnar dreyrasýki A er lýst í kafla 4.

#### ○ **Blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga**

Algengt er að sjúklingar hafi fengið **blæðingarkvilla** af völdum lítils fjölda blóðflagna, sem kallast blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga. Nauðsynlegt er að greina hann og meðhöndla snemma þar sem áhrifin geta annars verið **alvarleg eða jafnvel banvæn**. Einkennem blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga er lýst í kafla 4.

#### ○ **Nýrnasjúkdómur (s.s. sjúkdómur vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukla)**

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar orðið varir við vandamál sem tengjast sjálfsnæmi í **nýrum** eins og sjúkdóm vegna mótefnisvaka í grunnhimnu gaukuls. Einkennem nýrnasjúkdóms

er lýst í kafla 4. Ef þau eru ekki meðhöndluð getur það valdið nýrnabilun sem krefst skilunar eða ígræðslu og hugsanlega leitt til dauða.

#### ○ **Truflanir á starfsemi skjaldkirtils**

Mjög algengt er að sjúklingar fái sjálfsnæmissjúkdóm í **skjaldkirtil** sem hefur áhrif á hormónaframleiðslu hans eða stjórnun hormóna sem eru mikilvæg fyrir efnaskipti.

LEMTRADA getur orsakað mismunandi truflanir á starfsemi skjaldkirtils, þ.m.t.:

- **Ofvirkni skjaldkirtils** (skjaldvakaóhóf) þegar skjaldkirtillinn framleiðir of mikið hormón
- **Vanvirkni skjaldkirtils** (skjaldvakabrestur) þegar skjaldkirtillinn framleiðir ekki nægilega mikið hormón.

Teiknum og einkennum truflana á starfsemi skjaldkirtils er lýst í kafla 4.

Ef truflanir verða á starfsemi skjaldkirtils er í flestum tilvikum þörf á lífstíðarmeðferð með lyfjum sem halda þeim í skefjum. Í sumum tilvikum þarf að fjarlægja skjaldkirtilinn.

Afar mikilvægt er að truflanir á starfsemi skjaldkirtils séu meðhöndlaðar með viðeigandi hætti, sérstaklega ef sjúklingur verður þungaður eftir notkun LEMTRADA. Truflanir á starfsemi skjaldkirtils sem ekki eru meðhöndlaðar geta skaðað ófætt barn eða valdið því skaða eftir fæðingu.

#### ○ **Bólga í lifur**

Sumir sjúklingar hafa myndað bólgu í lifur eftir að hafa fengið LEMTRADA. Bólgu í lifur má greina með blóðrannsóknnum sem þú ferð reglulega í eftir meðferð með LEMTRADA. Ef þú færð eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum skaltu láta lækinn vita: ógleði, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi, gulnun húðar eða augna, dökkt þvag eða meiri tilhneiging til að fá blæðingu eða mar en venjulega.

#### ○ **Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun**

Blóðstorkusjúkdómur sem kallast blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun getur komið fram við notkun LEMTRADA. Blóðtappar myndast í æðum og getur það gerst hvar sem er í líkamanum. Fáðu tafarlausa lækniástoð ef þú færð einhver eftirtalinn einkenna: mar í húð eða munní sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við tíuprjónsodd, með eða án mikillar og óútskýrðrar þreytu, hita, ringlunar, breytinga á tali, gulnunar húðar eða augna (gulu), lítils þvagmagns, dökkleits þvags. Ráðlagt er að leita læknishjálpar tafarlaust þar sem blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun getur verið banvænn (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

#### ○ **Sarklíki**

Tilkynnt hefur verið um raskanir í ónæmiskerfinu (sarklíki) hjá sjúklingum í meðferð með LEMTRADA. Einkennin geta meðal annarra verið þrálátur þurr hósti, mæði, brjóstverkur, hiti, bólga í eitlum, þyngdartap, húðútbrot og þokusýn.

#### ○ **Sjálfsnæmisheilabólga**

Sjálfsnæmisheilabólga (ónæmismiðluð röskun í heila) getur komið fram eftir gjöf LEMTRADA. Þessi sjúkdómur getur falið í sér einkenni á borð við hegðunartengdar og/eða geðrænar breytingar, skerðingu á skammtímaminni eða flog. Einkennin geta líkst MS-kasti. Ef vart verður við eitt eða fleiri af þessum einkennum skal hafa samband við lækinn.

#### ○ **Aðrir sjálfsnæmissjúkdómar**

Í sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið sjálfsnæmissjúkdóma sem tengjast **rauðum eða hvítum blóðkornum**. Þá er hægt að greina með blóðrannsóknnum sem framkvæmdar eru reglulega eftir að meðferð með LEMTRADA lýkur. Læknirinn greinir sjúklingnum frá því ef einhver af þessum sjúkdómum er til staðar og gerir viðeigandi ráðstafanir til að meðhöndla hann.

#### • **Innrennslistengd viðbrögð**



Flestir sjúklingar í meðferð með LEMTRADA finna fyrir aukaverkunum við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Læknirinn reynir að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum með því að gefa annað/önnur lyf (sjá kafla 4 *Innrennslistengd viðbrögð*).

- **Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem koma stuttu eftir LEMTRADA innrennsli**

Sumir sjúklingar hafa fengið alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir eftir LEMTRADA innrennsli, þ.á m. blæðingu í lungum, hjartaáfall, slag eða rifur í blóðæðum til heilans. Aukaverkanir geta komið eftir hvaða skammt sem er meðan á meðferðartímabilinu stendur. Í flestum tilvikanna komu aukaverkanirnar fram innan við 1-3 daga eftir innrennslið. Læknirinn mun fylgjast með lífsmörkum, þ.m.t. blóðþrýstingi, fyrir og meðan á innrennslinu stendur. Leitaðu tafarlaust aðstoðar ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna: öndunarerfiðleika, hóstar upp blóði, verk fyrir brjósti, slappa andlitsvöðva, skyndilegan svæsinn höfuðverk, slappleika öðrum megin í líkamanum, erfiðleika með tal eða hálsverk.

- **Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti**

Meðferð með LEMTRADA getur aukið líkurnar á mjög mikilli virkjun hvítra blóðfrumna í tengslum við bólgu (eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti) sem getur verið banvæn ef hún er ekki greind og meðhöndluð snemma. Ef þú finnur fjölda einkenna eins og hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

- **Stills-sjúkdómur hjá fullorðnum**

Stills-sjúkdómur hjá fullorðnum er sjaldgæft ástand sem getur valdið bólgu í mörgum líffærum með nokkrum einkennum eins og hita  $>39^{\circ}\text{C}$  eða 102,2F sem varir í meira en 1 viku, verki, stirðleika með eða án bólgu í mörgum liðum og/eða húðútbrot. Ef þú finnur fyrir blöndu þessara einkenna skaltu tafarlaust hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk.

- **Sýkingar**

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá **alvarlega sýkingu** (sjá kafla 4 *Sýkingar*). Almenn er hægt að meðhöndla sýkingar með hefðbundnum lyfjum.

Til að minnka líkurnar á sýkingum athugar læknirinn hvort önnur lyf, sem tekin eru samhliða, kunni að hafa áhrif á ónæmiskerfið. Því er **mikilvægt að láta lækninn vita um öll lyf sem notuð eru**.

Einnig skal segja lækninum frá því ef sjúklingur er með alvarlega sýkingu áður en hann hefur meðferð með LEMTRADA því **læknirinn á að fresta meðferðinni þar til sýkingin er yfirstaðin**.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá herpessýkingu (t.d. **áblástur**). Yfirleitt er meiri hættu á að önnur herpessýking komi fram hjá sjúklingi sem hefur fengið hana áður. Einnig er hugsanlegt að herpessýking geri vart við sig í fyrsta sinn. Mælt er með því að læknir ávísi lyfi til að draga úr líkum á að herpessýking komi fram, en lyfið ætti að taka á þeim dögum sem meðferð með LEMTRADA fer fram og í einn mánuð eftir meðferðina.

Auk þess er hugsanlegt að sýkingar sem kunna að leiða til **óeðlilegra breytinga í leghálsi** komi fram. Því er ráðlagt að allir kvenkyns sjúklingar fari í árlega skimun s.s. með leghálsstroki. Læknirinn útskýrir hvaða rannsóknir eru nauðsynlegar.

Tilkynnt hefur verið um sýkingar af völdum veiru sem nefnist **stórfrumuveira** (cytomegalovirus) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með LEMTRADA. Flest tilvik komu fram innan 2 mánaða eftir gjöf alemtuzumabs. Segðu lækninum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu svo sem hita eða bólgnu eitla.

Sjúklingar sem fá meðferð með LEMTRADA hafa fengið sýkingar af völdum veiru sem nefnist **Epstein-Barr veira (EBV)**, þar með talin alvarleg og stundum banvæn bólga í lifur. Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú færð einkenni sýkingar, svo sem hita, bólgnu eitla eða þreytu.

Sjúklingar í meðferð með LEMTRADA eru í meiri hættu á að fá **listeríusýkingu** (bakteríusýkingu vegna neyslu sýkrar fæðu). Listeríusýking getur valdið alvarlegum veikindum, þ.m.t. heilahimnubólgu, en hægt er að meðhöndla hana með viðeigandi lyfjum. Til að minnka áhættuna á að forðast neyslu á óelduðu eða lítið

elduðu kjöti, mjúkusum ostum og ógerilsneyddum mjólkurafurðum í tvær vikur á undan, á meðan og a.m.k. mánuð eftir að LEMTRADA meðferð lýkur.

Ef sjúklingurinn býr á svæði þar sem **berklasykingar** eru algengar getur hann verið í meiri hættu á að fá berklasykingu. Læknirinn gerir ráðstafanir til skimunar á berklum.

Ef sjúklingurinn er smitberi **lifrabólgu B eða lifrabólgu C** (sýkingar sem hafa áhrif á lifrina) skal gæta sérstakrar varúðar áður en LEMTRADA meðferð er hafin þar sem ekki er vitað hvort meðferðin geti leitt til lifrabólgu sýkingar og valdið skemmdum á lifur í kjölfarið.

Komið hafa upp tilvik mjög sjaldgæfrar sýkingar í heila sem kölluð er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hjá sjúklingum sem hafa fengið LEMTRADA. Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti, einkum fyrri meðferð með lyfjum við MS-sjúkdómi sem tengjast ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar á nokkrum vikum eða mánuðum og getur verið banvæn.

Einkenni geta verið svipuð MS-kasti og eru m.a. slappleiki sem fer versnandi eða klaufaleg stjórnun útlíma, sjóntruflanir, talörðugleikar eða breytingar á hugsun, minni og áttun sem valda rugli og persónuleikabreytingum. Það er mikilvægt að þú upplýsir ættingja þína eða umönnunaraðila um meðferðina þar sem þeir taka hugsanlega eftir einkennum sem þú verður ekki var/vör við. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

- **Lungnabólga og gollurshússbólga**

Tilkynnt hefur verið um lungnabólgu (bólga í lungnavef) hjá sjúklingum sem fá meðferð með LEMTRADA. Flest tilfelli komu fram á fyrsta mánuði meðferðar með LEMTRADA. Einnig hefur verið tilkynnt um vökvasöfnun umhverfis hjarta og gollurshússbólgu (bólga í pokanum sem umlykur hjartað) hjá sjúklingum sem fá meðferð með LEMTRADA. Þú skalt láta lækninn vita um einkenni eins og mæði, hósta, mäs, verk eða þrengsli fyrir brjósti og ef hóstað er upp blóði þar sem þetta getur verið af völdum lungnabólgu, vökva umhverfis hjarta eða gollurshússbólgu.

- **Bólga í gallblöðru**

LEMTRADA getur aukið líkur á bólgu í gallblöðru. Þetta er hugsanlega alvarlegt ástand sem getur verið lífshættulegt. Þú skalt láta lækninn vita ef þú finnur fyrir einkennum eins og kviðverk eða óþægindum, hita, ógleði eða uppköstum.

- **Krabbamein sem hefur greinst áður**

Ef sjúklingurinn hefur verið greindur áður með krabbamein skal hann láta lækninn vita af því.

- **Bóluefni**

Ekki er vitað hvort LEMTRADA hafi áhrif á viðbrögð við bóluefni. Læknirinn íhugar hvort sjúklingur, sem ekki hefur fengið þær hefðbundnu bólusetningar sem krafist er, skuli fá þær áður en meðferðin með LEMTRADA hefst. Einkum íhugar hann bólusetningu við hlaupabólu, hafi sjúklingurinn aldrei fengið hana. Allar bólusetningar þurfa að fara fram a.m.k. 6 vikum áður en meðferðartímabil með LEMTRADA hefst.

EKKI má gefa tilteknar tegundir bóluefna (**lifandi veirubóluefni**) stuttu eftir gjöf LEMTRADA.

### **Börn og unglingar**

LEMTRADA er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára þar sem engar rannsóknir hafa verið gerðar á því hjá MS-sjúklingum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða LEMTRADA**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þ.m.t. allar bólusetningar og jurtaf).

Auk LEMTRADA eru aðrar meðferðir (þ.m.t. meðferðir við MS-sjúkdómi eða öðrum sjúkdómum) sem geta haft áhrif á ónæmiskerfið og þ.a.l. á getu sjúklings til að berjast við sýkingar. Ef sjúklingurinn notar slíkt lyf er hugsanlegt að lækurinn biðji hann um að hætta að taka lyfið áður en meðferð með LEMTRADA er hafin.

### **Meðganga**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir hvert meðferðartímabil.

Gæta skal sérstakrar varúðar ef sjúklingur verður þungaður eftir meðferð með LEMTRADA og ef truflanir á starfsemi skjaldkirtils koma fram á meðgöngu. Truflanir á starfsemi skjaldkirtils geta haft skaðleg áhrif á barnið (sjá kafla 2 *Varnaðarorð og varúðarreglur – Sjálfsnæmissjúkdómar*).

### **Brjóstgjöf**

Ekki er vitað hvort LEMTRADA getur borist til barns með brjóstamjólki en sá möguleiki er fyrir hendi. Ráðlagt er að hafa ekki barn á brjósti meðan á hverju meðferðartímabili með LEMTRADA stendur og í 4 mánuði eftir hvert meðferðartímabil. Hins vegar getur falist ávinningur í brjóstamjólki (sem getur hjálpað við að vernda barn fyrir sýkingum) og því skal ræða við lækinn ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Lækurinn ráðleggur hvað sé best fyrir sjúkling og barn.

### **Frjósemi**

LEMTRADA getur verið til staðar í líkamanum meðan á meðferðartímabilinu stendur og í 4 mánuði eftir það. Ekki er þekkt hvort LEMTRADA hefur áhrif á frjósemi á þessu tímabili. Látið lækurinn vita ef þungun er fyrirhuguð. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um að LEMTRADA hafi áhrif á frjósemi karla.

### **Akstur og notkun véla**

Margir sjúklingar finna fyrir aukaverkunum sem koma fram meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. eftir innrennsli með LEMTRADA og sumar þeirra, t.d. sundl, kunna að skapa hættur fyrir akstur og notkun véla. Ef þessa verður vart skal hætta akstri og notkun véla þar til líðanin er betri.

### **LEMTRADA inniheldur kalíum og natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af **kalíum** í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af **natríum** í hverju innrennsli, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig LEMTRADA er gefið**

Lækurinn útskýrir hvernig LEMTRADA er gefið. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

**Í upphafsmeðferðinni** mun verða gefið eitt innrennsli á dag í 5 daga (1. meðferðartímabil) og eitt innrennsli á dag í 3 daga einu ári síðar (2. meðferðartímabil).

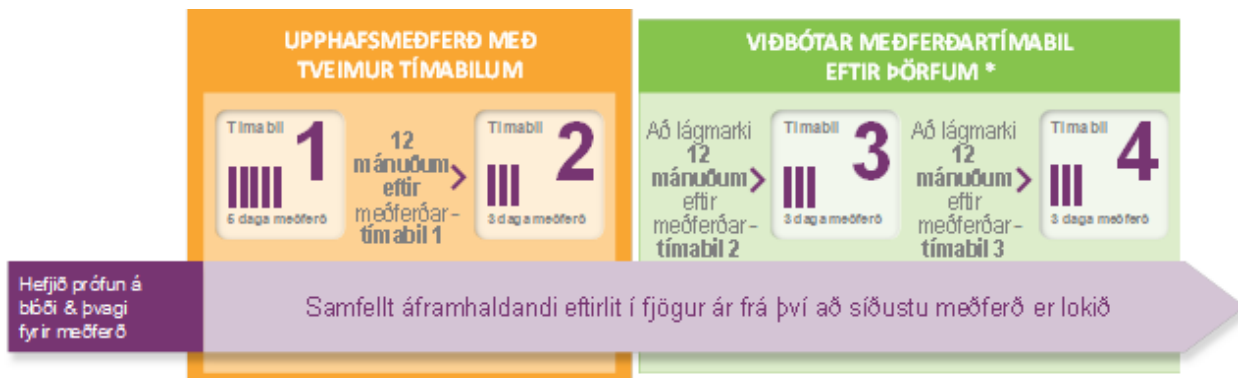
Engin meðferð með LEMTRADA fer fram á milli þessara tveggja meðferðartímabila. Tvö meðferðartímabil geta dregið úr virkni MS-sjúkdómsins í allt að 6 ár.

Sumir sjúklingar með einkenni um MS-sjúkdóm eftir upphafsmeðferðartímabilin tvö gætu gengist undir eitt eða tvö viðbótarmeðferðartímabil þar sem gefið verður eitt innrennsli á dag í 3 daga. Þessi viðbótarmeðferðartímabil geta farið fram þegar tólf mánuðir eða meira hafa liðið frá fyrri meðferðunum.

Daglegur hámarksskammtur er eitt innrennsli.

LEMTRADA er gefið með innrennsli í bláæð. Hvert innrennsli tekur um það bil 4 klst. Fylgjast verður með aukaverkunum og gera reglulegar rannsóknir í 4 ár eftir síðasta innrennsli.

Skýringarmyndin hér á eftir veitir nánari upplýsingar um hversu lengi áhrifin af meðferðinni vara og hversu lengi er þörf á eftirfylgni.



\*ATH.: Rannsókn sem fylgt hefur sjúklingnum eftir í 6 ár eftir fyrsta innrennsli (tímabil 1) hefur sýnt að meirihluti sjúklinga þarf ekki frekari meðferð eftir fyrstu 2 meðferðartímabilin.

### Eftirfylgni í kjölfar meðferðar með LEMTRADA

Þegar LEMTRADA hefur verið gefið er nauðsynlegt að sjúklingur fari í reglulegar rannsóknir til að tryggja að hægt sé að greina allar hugsanlegar aukaverkanir snemma og meðhöndla þær án tafar. Eftir síðasta innrennsli skal gera þessar rannsóknir næstu 4 árin en þeim er lýst nánar í kafla 4 *Mikilvægustu aukaverkanirnar*.

### Ef gefinn er stærri skammtur LEMTRADA en mælt er fyrir um

Sjúklingar sem fyrir mistök fengu of stóran skammt af LEMTRADA í einu innrennsli fundu fyrir alvarlegum aukaverkunum eins og höfuðverk, útbrotum, lágum blóðþrýstingi eða hraðari hjartslætti. Skammtar sem eru stærri en ráðlagt er geta leitt til alvarlegri viðbragða við innrennsli eða viðbragða sem vara lengur (sjá kafla 4) eða haft meiri áhrif á ónæmiskerfið. Meðferðin við þessu felur í sér að stöðva gjöf á LEMTRADA og hefja meðferð vegna einkenna.

### Ef gleymist að nota LEMTRADA skammta

Ólíklegt er að skammtur gleymist vegna þess að hann er gefinn af heilbrigðisstarfsmanni. Engu að síður skal athuga að ef skammtur gleymist má ekki gefa hann á sama degi og áætlaðan skammt.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Mikilvægustu aukaverkanirnar** eru **sjálfsnæmissjúkdómarnir** sem lýst er í kafla 2 en þ.m.t. eru:

- **Áunnin dreyrasyki A (tegund blæðingarkvilla)**, (sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): getur komið fram sem mar sem birtist skyndilega, blóðnasir, sársauki eða þroti í liðum, annars konar blæðing eða blæðing frá skeinum sem stöðvast á lengri tíma en venjulega.
- **Blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga (blæðingarkvilli)**, (algengt; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): getur komið fram sem litlir, dreifðir, rauðir, bleikir eða fjólubláir blettir á húð, sem mar af litlu tilefni, blæðing úr skurði sem erfitt er að stöðva, óeðlilega miklar, langar eða tíðar tíðablæðingar, blæðingar milli tíða, sem nýtilkomin eða óeðlilega langvarandi blæðing úr gómum eða nefi eða blóðugur uppgangur.
- **Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun**, (mjög sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): getur komið fram sem mar í húð eða munnni sem getur litið út eins og rauðar dopper á stærð við títuþrjónsodd, með eða án mikillar óútskýrðar þreytu, hita, ringlunar, breytinga á tali, gulnunar húðar eða augna (gulu), lítils þvagmagns, dökkleits þvags.

- **nýrnasjúkdómar** (mjög sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): geta birst sem blóð í þvagi (þvagið getur verið rautt eða líkt tei að lit) eða sem bólga í fótleggjum eða fótum. Þetta getur líka valdið lungnaskemmdum sem geta leitt til hósta með blóðugum uppgangi.

**Hafið tafarlaust samband við lækni ef einhver þessara einkenna um blæðingu eða nýrnasjúkdóma koma upp og tilkynnið honum um þau. Ef ekki næst samband við viðeigandi lækni skal leita annarrar læknishjálpar þegar í stað.**

- **truflanir á starfsemi skjaldkirtils** (mjög algengt; getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): geta komið fram sem óhófleg svitamyndun, óútskýrt þyngdartap eða þyngdaraukning, augnbólga, taugaveiklun, hraður hjartsláttur, kuldatilfinning, þreyta sem versnar eða nýtilkomin hægðatregða.
- **truflanir tengdar rauðum og hvítum blóðkornum** (sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): greindar með blóðprufum.
- **sarklíki** (sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): einkennin geta meðal annarra verið þrálátur þurr hósti, mæði, brjóstverkur, hiti, bólga í eitlum, þyngdartap, húðútbrot og þokusýn.
- **sjálfsnæmisheilabólga** (sjaldgæft; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): getur falið í sér einkenni á borð við hegðunartengdar og/eða geðrænar breytingar, skerðingu á skammtímaminni eða flog. Einkennin geta líkst MS-kasti.

Hver þessara alvarlegu aukaverkana getur komið fram mörgum árum eftir meðferð með LEMTRADA. **Hafið tafarlaust samband við lækni ef einhver þessara einkenna gera vart við sig og tilkynnið honum um þau.** Einnig er þörf á að fara reglulega í blóð- og þvagprufur til að tryggja að öll slík einkenni séu meðhöndluð án tafar ef þau koma upp.

**Samantekt á rannsóknum vegna sjálfsnæmissjúkdóma:**

Rannsókn	Hvenær?	Hversu lengi?
<b>Blóðrannsókn</b> (til greiningar á öllum mikilvægum, alvarlegum aukaverkunum sem taldar eru upp að framan)	<b>Fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti eftir hana</b>	<b>Í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA</b>
<b>Þvagrannsókn</b> (viðbótarrannsókn til greiningar á nýrnasjúkdómum)	<b>Fyrir upphaf meðferðar og á mánaðarfresti eftir hana</b>	<b>Í 4 ár eftir síðasta innrennsli með LEMTRADA</b>

Ef þú ert með einkenni um blóðflagnafæðarpurpura af ónæmistoga, áunna dreyrasyki A, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun, eða nýrna- eða skjaldkirtilssjúkdóma að þeim tíma liðnum mun lækurinn framkvæma fleiri rannsóknir. Þú ættir einnig að hafa áfram auga með einkennum um aukaverkanir lengur en í fjögur ár, eins og lýst er í leiðbeiningum fyrir sjúklinga, og hafa öryggiskortið tiltækt áfram.

Önnur aukaverkun er **aukin hættu á sýkingum** (sjá upplýsingar um tíðni sýkinga hjá sjúklingum hér á eftir). Sýkingarnar eru í flestum tilvikum vægar en **alvarlegar sýkingar** geta komið upp.

**Látið lækinn strax vita** um öll einkenni sýkinga

- hiti og/eða hrollur
- bólgur eitlar

Í því skyni að draga úr hættu á sumum sýkingum kann lækurinn að íhuga bólusetningu við hlaupabólu og/eða aðrar bólusetningar sem hann telur þörf á (sjá kafla 2: *Áður en byrjað er að nota LEMTRADA* -

*Bóluefni*). Læknirinn getur einnig ávísað lyfi við áblæstri (sjá kafla 2: *Áður en byrjað er að nota LEMTRADA - Sýkingar*).

Algengustu **aukaverkanirnar** eru **innrennslistengd viðbrögð** (sjá upplýsingar um tíðni þeirra hjá sjúklingum hér á eftir) sem geta komið upp meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. eftir innrennsli. Viðbrögðin eru í flestum tilvikum væg en hugsanlega geta alvarleg viðbrögð komið upp. Stundum geta ofnæmisviðbrögð komið fram.

Læknirinn reynir að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum með því að gefa lyf (barkstera) fyrir hvert af þremur fyrstu innrennslnum á meðferðartímabili með LEMTRADA. Einnig er hægt að veita aðrar meðferðir áður en innrennsli hefst eða þegar einkenna verður vart til að takmarka þessi viðbrögð. Auk þess er vel fylgst með sjúklingnum meðan á innrennslinu stendur og í 2 klst. eftir að því lýkur. Ef alvarleg viðbrögð koma upp má hægja á innrennslinu eða jafnvel stöðva það.

Í leiðbeiningum fyrir sjúkling með LEMTRADA má finna frekari upplýsingar um þessar aukaverkanir.

Þetta eru **aukaverkanirnar** sem geta komið fram

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **Innrennslistengd viðbrögð** sem geta komið fram við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennslið: breytingar á hjartslætti, höfuðverkur, útbrot, útbrot á líkama, hiti, ofsakláði, hrollur, kláði, roði í andliti og á hálsi, þreyta, ógleði
- **Sýkingar**: sýkingar í öndunarvegi s.s. kvef og sýkingar í kinn- og ennisholum, þvagfærasýkingar, herpessýkingar
- Fækkun hvítra blóðkorna (eitilfrumna, hvítfrumna, daufkyrninga)
- Skjaldkirtilssjúkdómar eins og ofvirkur skjaldkirtill eða vanvirkur skjaldkirtill

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **Innrennslistengd viðbrögð** sem geta komið fram við innrennsli eða innan 24 klst. eftir innrennslið: meltingartruflanir, óþægindi fyrir brjósti, verkur, sundl, breytingar á bragðskyni, erfiðleikar með svefn, öndunarerfiðleikar, mæði, lágur blóðþrýstingur, verkur á innrennslistað
- **Sýkingar**: hósti, sýking í eyra, influénsulík veikindi, berkjubólga, lungnabólga, þruska í munni eða leggöngum, ristill, áblástur, bólgur eða stækkaðir eitlar, influensa, sýking vegna ristils, tannsyking
- Fjölgun hvítra blóðkorna eins og daufkyrninga, eosínfíkla (mismunandi tegundir hvítra blóðfrumna), blóðleysi, minnkun á hlutfalli rauðra blóðkorna, aukin tilhneiging til að fá mar eða blæðingar eða í óvenju miklu magni, bólga í eitlum
- öfgakennd ónæmissvörun
- bakverkur, verkur í hálsi, handleggjum eða fótleggjum, vöðvaverkir, vöðvakrampar, liðverkir, sársauki í munni eða hálsi
- bólga í munni/gómum/tungu
- almenn óþægindi, slappleiki, uppköst, niðurgangur, verkur í kviðarholi, magapest, hiksti
- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi
- brjóstsviði
- frávik sem hægt er að finna með rannsóknum: blóð eða prótein í þvagi, hægsláttur, óreglulegur eða óeðlilegur hjartsláttur, hár blóðþrýstingur, skert starfsemi nýrna, hvít blóðkorn í þvagi
- mar
- MS-kast
- skjálfti, skortur á næmi, sviði eða náladofi
- of- eða vanvirkni skjaldkirtils í tengslum við sjálfsnæmi, skjaldkirtilmótefni eða skjaldkirtilsstækkun (bólga á skjaldkirtli í hálsinum)
- bólga í handleggjum og/eða fótleggjum
- sjóntruflanir, tárubólga, augnsjúkdómur í tengslum við skjaldkirtilssjúkdóm
- tilfinning um að allt hringsnúist eða jafnvægistap, mígreni
- kvíðatilfinning, þunglyndi
- óeðlilega miklar, langvarandi eða óreglulegar tíðablæðingar
- þrymlabólur, húðroði, óhófleg svitamyndun, mislitun húðar, húðskemmd, húðbólga

- blóðnasir, marblettir
- hárlós
- astmi
- vöðva- og beinverkir, óþægindi fyrir brjósti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- **Sýkingar:** magapest, bólga í gómum, naglsveppur, bólga í hálskirtlum, bráð skútabólga, bakteríusýking í húð, stórfrumuveirusýking
- lungnabólga
- fóttsveppir
- óeðlilegt leggangastrok
- aukið næmi, skyntruflanir eins og doði, náladofi og verkur, spennuhöfuðverkur
- tvísýni
- verkur í eyra
- erfiðleikar við að kyngja, erting í hálsi, hósti með uppgangi
- minnkuð líkamsþyngd, aukin líkamsþyngd, fækkun rauðra blóðkorna, hækkun blóðsýkurs, stækkun rauðra blóðkorna
- hægðatregða, sýruviðbragð, munnþurrkur
- blæðing frá endaparmi
- blæðingar úr gómum
- minnkuð matarlyst
- blöðrur, nætursviti, andlitsþroti, exem
- stífleiki, óþægindi í hand- eða fótleggjum
- nýrnasteinar, útskilnaður ketóna í þvagi, nýrnasjúkdómur
- veiklað/veikt ónæmiskerfi
- berklar
- bólga í gallblöðru með eða án gallsteina
- vörtur
- sjálfsnæmiskvilli sem einkennist af blæðingum (áunnin dreyrasýki A)
- sarklíki
- sjálfsnæmisröskun í heila (sjálfsnæmisheilabólga)
- blettir á húðinni sem hafa misst lit (skjallblettur)
- blettótt sjálfsnæmishárlós (blettaskalli)

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- mjög mikil virkjun hvítra blóðfrumna ásamt bólgu (eítill- og trafrumner með rauðkornaáti)
- blóðstorkusjúkdómur af völdum sjálfsnæmis (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- listeríusýking/heilahimnubólga af völdum listeríu
- blæðing í lungum
- hjartaáfall
- slag
- rifur í háls- eða hryggslagæðum (blóðæðar til heilans)
- sýking vegna veiru sem nefnist Epstein-Barr veira
- bólguástand sem hefur áhrif á mörg líffæri, Stills-sjúkdómur hjá fullorðnum

Sýnið öllum læknum sem koma að meðferðinni öryggiskortið og fylgiseðilinn en ekki einungis taugasérfræðingnum.

Þessar upplýsingar er einnig að finna á öryggiskortinu og í leiðbeiningunum sem lækurinn hefur afhent.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækurinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi

fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á LEMTRADA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og áletrun hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Mælt er með því að lyfið sé notað strax eftir þynningu vegna hugsanlegrar hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ættu ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C til 8°C, auk þess sem verja skal það gegn ljósi.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### LEMTRADA inniheldur

**Virka innihaldsefnið** er alemtuzumab.

Hvert hettuglas inniheldur 12 mg af alemtuzumabi í 1,2 ml.

Önnur **innihaldsefni** eru:

- dínatríumfosfatdihýdrat (E339)
- dínatríumedetatdihýdrat
- kalíumklóríð (E508)
- kalíumtvívetnisfosfat (E340)
- pólýsorbat 80 (E433)
- natríumklóríð
- vatn fyrir stungulyf

### Lýsing á útliti LEMTRADA og pakkningastærðir

LEMTRADA er tært, litlaust til ljósgult innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) sem afgreitt er í hettuglasi úr gleri með tappa.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
Belgía

### Framleiðandi

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



Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

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

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

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

**Česká republika**  
Sanofi 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**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel. +372 640 10 30

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

**România**  
sanofi Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

**Ireland**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Til að fræða sjúklinga um hugsanlegar aukaverkanir og leiðbeina þeim um viðbrögð við tilteknum aukaverkunum er eftirfarandi efni um lágmörkun áhættu í boði:

- 1 Öryggiskort sjúklings: Kort sem sjúklingur sýnir heilbrigðisstarfsfólki til að greina frá notkun sinni á LEMTRADA.
- 2 Leiðbeiningar fyrir sjúkling: Til að nálgast frekari upplýsingar um sjálfsnæmisviðbrögð, sýkingar og aðrar upplýsingar.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:****Upplýsingar um lágmörkun áhættu – Sjálfsnæmissjúkdómar**

- Afar mikilvægt er að sjúklingurinn skilji skuldbindinguna sem felst í því að fara í reglulegar rannsóknir (í 4 ár eftir síðasta innrennsli) jafnvel þótt hann sé án einkenna og góðum tókum hafi verið náð á MS-sjúkdómnum.
- Gera skal áætlun í samráði við sjúklinginn um reglulegt eftirlit og skipulagningu þess.
- Fylgi sjúklingar ekki þessari áætlun gætu þeir þurft frekari ráðgjöf þar sem lögð er áhersla á áhættuna sem fylgir því að missa af reglubundnum rannsóknum.
- Hafa skal eftirlit með niðurstöðum rannsókna og halda áfram að fylgjast með einkennum um aukaverkanir.
- Farið yfir leiðbeiningarnar með LEMTRADA og fylgiseðilinn með sjúklingnum. Minnið sjúklinginn á að vera vakandi fyrir einkennum sem tengjast sjálfsnæmissjúkdómum og að leita læknaaðstoðar ef eitthvað veldur áhyggjum.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk er einnig tiltækt:

- Leiðbeiningar með LEMTRADA fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Þjálfunareining fyrir LEMTRADA
- Gátlisti fyrir lækinn sem ávísar LEMTRADA

Lesið samantektina á eiginleikum lyfs (aðgengileg á fyrrnefndum vef Lyfjastofnunar Evrópu) til að fá frekari upplýsingar.

### Upplýsingar um undirbúning fyrir gjöf LEMTRADA og eftirlit með sjúklingi

- Sjúklingar skulu fá lyfjaforgjöf með barksterum rétt áður en innrennsli með LEMTRADA er gefið fyrstu 3 dagana á hverju meðferðartímabili. Að auki má íhuga lyfjaforgjöf með andhistamínum og/eða hitalækkandi lyfjum áður en gjöf á LEMTRADA hefst.
- Gefa skal öllum sjúklingum lyf til inntöku gegn áblæstri meðan á meðferð stendur og í 1 mánuð eftir meðferð. Í klínískum rannsóknum voru sjúklingum gefin 200 mg af acicloviri tvisvar á dag eða jafngildi þess.
- Heildarrannsóknir frá upphafi og skimanir eins og lýst er í kafla 4 í samantekt á eiginleikum lyfs.
- Fyrir gjöf á að skoða innihald hettuglassins vel með tilliti til agna og litabreytinga. Notið ekki lyfið ef agnir eru til staðar eða litabreyting hefur orðið á þykkninu.  
**HRISTIÐ EKKI HETTUGLÖS FYRIR NOTKUN.**
- Viðhafið smitgát og dragið 1,2 ml af LEMTRADA úr hettuglasinu og dælið því út í 100 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn eða glúkósa (5%) innrennslislyfi, lausn. Blandið lausnina með því að hvolfa pokanum varlega. Gæta skal þess að tryggja að blandaða lausnin sé sæfð.
- Gefið LEMTRADA innrennslislausn með inngjöf í bláæð á um það bil 4 klukkustundum.
- Ekki má bæta öðrum lyfjum við LEMTRADA innrennslislausn eða gefa samtímis með sömu innrennsliöngu.
- Mælt er með því að lyfið sé notað strax eftir þynningu vegna hugsanlegrar hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ættu ekki að fara yfir 8 klst. við 2°C til 8°C, auk þess sem verja skal það gegn ljósi.
- Fylgja skal reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun. Farga skal öllum leka eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgjast skal með innrennslistengdum viðbrögðum hjá sjúklingi í 2 klst. eftir hverja innrennslisgjöf. Ef þörf krefur er hægt að hefja meðferð við einkennum, sjá samantekt á eiginleikum lyfs. Haldið áfram mánaðarlegum rannsóknum með tilliti til sjálfsnæmissjúkdóma hjá sjúklingnum, þar til 4 ár eru liðin frá síðasta innrennsli. Skoðið leiðbeiningar með LEMTRADA fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að fá frekari upplýsingar eða lesið samantekt á eiginleikum lyfs sem er aðgengileg á fyrrnefndum vef Lyfjastofnunar Evrópu.