

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemiddelet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per infusjon, dvs. så godt som «kaliumfritt».

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver infusjon, og er så godt som «natriumfritt».

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

LEMTRADA er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapsende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (DMT) eller
- Pasienter med raskt utviklende, alvorlig, relapsende remitterende multipel sklerose, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved MR av hjernen eller en signifikant økning i T2-lesjonsmengde sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med LEMTRADA skal kun initieres og overvåkes av en nevrolog som har erfaring med behandling av pasienter med multipel sklerose (MS), ved sykehus med tilgang på intensivbehandling. Spesialister og utstyr som er nødvendig for rettidig diagnose og behandling av bivirkninger, spesielt myokardiskemi og hjerteinfarkt, cerebrovaskulære bivirkninger, autoimmune tilstander og infeksjoner, skal være tilgjengelig.

Ressurser for håndtering av cytokinfrigjøringsyndrom, hypersensitivitet og/eller anafylaktiske reaksjoner skal være tilgjengelig.

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

Dosering

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

Innledende behandling med 2 behandlingssykluser:

- Første behandlingssyklus: 12 mg/dag i 5 påfølgende dager (total dose 60 mg)
- Andre behandlingssyklus: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (total dose 36 mg) gitt 12 måneder etter den første behandlingssyklusen.

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

- Tredje og fjerde behandlingssyklus: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (totaldose 36 mg) gitt minimum 12 måneder etter forrige behandlingssyklus (se pkt. 4.1 og 5.1).

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

Oppfølging av pasienter

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

Premedisinering

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus).

Pasienter med alvorlig aktiv infeksjon inntil fullstendig bedring.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon.

Pasienter med tidligere kraniocervikal arteriedisseksjon.

Pasienter med tidligere slag.

Pasienter med angina pectoris eller hjerteinfarkt i anamnesen.

Pasienter med kjent koagulopati, behandlet med blodplatehemmere eller antikoagulantia.

Pasienter med andre samtidige autoimmune sykdommer (utenom MS).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Autoimmunitet

Behandling kan føre til dannelse av autoantistoffer og økt risiko for autoimmunmedierte lidelser som kan være alvorlige og livstruende. Autoimmune sykdommer som thyreoideasykdommer, immunologisk trombocytopeni (ITP), nefropatier (f.eks. antiglomerulær basalmembransykdom), autoimmun hepatitt (AIH), ervervet hemofili A, trombotisk trombocytopenisk purpura, sarkoidose og autoimmun encefalitt er rapportert. Etter markedsføring er det sett pasienter som har utviklet flere autoimmune sykdommer etter behandling med LEMTRADA. Pasienter som utvikler autoimmunitet skal undersøkes for andre autoimmunmedierte lidelser (se pkt. 4.3). Pasienter og leger skal gjøres oppmerksomme på at autoimmune sykdommer potensielt kan oppstå senere enn monitoreringsperioden på 48 måneder.

Ervervet hemofili A

Tilfeller av ervervet hemofili A (antifaktor VIII-antistoffer) er rapportert både i kliniske studier og etter markedsføring. Typisk for en slik pasient er spontane subkutane hematomer og store blåmerker, selv om det

også kan forekomme hematuri, epistaksis, blødninger i mage-tarmkanalen eller andre typer blødninger. Et sett med koagulopatiser, inkludert aPTT, må utføres på alle pasienter som får slike symptomer. I tilfelle av forlenget aPTT skal pasienten henvises til en hematolog. Pasienter må læres opp til å se etter tegn og symptomer på ervervet hemofili A, og kontakte lege øyeblikkelig dersom noen av disse symptomene oppstår.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Utvikling av TTP er rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA etter markedsføring, inkludert et tilfelle med dødelig utfall. TTP er en alvorlig tilstand som krever umiddelbar evaluering og rask behandling, og kan utvikle seg flere måneder etter den siste LEMTRADA infusjonen. TTP kan karakteriseres ved trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, neurologiske symptomer, feber og nedsatt nyrefunksjon.

Autoimmun encefalitt

Tilfeller av autoimmun encefalitt er rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA. Autoimmun encefalitt karakteriseres av subakutt debut (med hurtig utvikling over måneder) av hukommelsessvikt, endret mental status eller psykiske symptomer, vanligvis i kombinasjon med nyoppståtte fokale neurologiske funn og anfall. Pasienter med mistenkt autoimmun encefalitt skal gjennomgå neuroavbildning (MRI), EEG, ryggmargsprøve og serologiske prøver for hensiktsmessige biomarkører (f.eks. nevroautoantistoff) for å bekrefte diagnose og utelukke alternative etiologier.

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

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

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

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

Nefropatier

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

Kliniske manifestasjoner av nefropati kan omfatte økning av serumkreatinin, hematuri og/eller proteinuri. Selv om det ikke er observert i kliniske studier, kan alveolær blødning manifestert som hemoptyse forekomme ved anti-GBM-sykdom. Hemoptyse kan også være en indikasjon på ITP eller ervervet hemofili

A (se over), og en hensiktsmessig differensialdiagnose må utføres. Pasienten bør påminnes om å være årvåken for symptomer hun eller han kan oppleve, og om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis hun eller han er bekymret. Anti-GBM-sykdom kan føre til nyresvikt som krever dialyse og/eller transplantasjon hvis den ikke blir behandlet raskt, og kan være livstruende hvis den ikke behandles.

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

Thyreoidesykdommer

Endokrine thyreoidesykdommer inkludert autoimmune thyreoidesykdommer har blitt observert hos 36,8 % av pasientene som ble behandlet med LEMTRADA 12 mg i kliniske MS-studier med en median på 6,1 år (maksimum 12 år) med oppfølging etter første eksponering for LEMTRADA. Insidensen av thyreoideahendelser var høyere hos pasienter med thyreoidesykdommer i anamnesen både i LEMTRADA- og interferon beta 1a (IFNB-1a)-behandlingsgruppene. Observerte autoimmune thyreoidesykdommer inkluderte hypertyreoidisme og hypotyroidisme. De fleste tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Alvorlige endokrine hendelser forekom hos 4,4 % av pasientene. Basedows sykdom (også kjent som Graves sykdom), hypertyreoidisme, hypotyroidisme, autoimmun thyroiditt og struma forekom hos flere enn 1 pasient. De fleste thyreoideahendelsene ble håndtert med konvensjonell medisinsk behandling, men noen pasienter trengte kirurgiske inngrep. Under bruk etter markedsføring er det sett at flere pasienter som utviklet biopsibekreftet AIH hadde utviklet autoimmun thyreoidesykdom tidligere.

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

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

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

Cytopenier

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

Autoimmun hepatitt og leverskade

Tilfeller av autoimmun hepatitt (inkludert fatale tilfeller samt tilfeller som trengte levertransplantasjon), og leverskader i forbindelse med infeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med LEMTRADA (se pkt. 4.3). Leverfunksjonstest skal gjøres før start av behandling og deretter med månedlige intervaller frem til minst 48 måneder etter siste infusjon.. Pasienter skal informeres om risiko for autoimmun hepatitt, leverskade og relaterte symptomer.

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

Under bruk etter markedsføring har HLH (inkludert fatale tilfeller) blitt rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering preget av kliniske tegn

og symptomer på ekstrem systemisk inflammasjon. HLH karakteriseres av feber, hepatomegali og cytopenier. Det er forbundet med høy dødelighet dersom det ikke oppdages tidlig og blir behandlet. Symptomer er rapportert å forekomme innen få måneder til fire år etter start av behandlingen. Pasienter bør informeres om symptomer på HLH og tid til symptomer kan inntreffe. Pasienter som utvikler tidlige manifestasjoner av patologisk immunaktivering skal utredes straks, og diagnosen HLH bør vurderes.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

De fleste pasienter i kontrollerte kliniske studier fikk antihistaminer og/eller antipyretika før minst én infusjon med LEMTRADA. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan forekomme hos pasienter på tross av premedisering. Observasjon for infusjonsreaksjoner anbefales under og i minst 2 timer etter infusjon av LEMTRADA. Forlengelse av overvåking (sykehusinnleggelse) bør vurderes ved behov. Hvis det oppstår alvorlige infusjonsreaksjoner, skal den intravenøse infusjonen umiddelbart stoppes. Ressurser for håndtering av anafylaksi eller alvorlige reaksjoner (se under) skal være tilgjengelig.

Stills sykdom i voksen alder (AOSD)

Under bruk etter markedsføring, har Stills sykdom i voksen alder (AOSD) blitt rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA. AOSD er en sjelden inflammatorisk sykdom som krever akutt utredning og behandling. Pasienter med AOSD kan ha en kombinasjon av følgende tegn og symptomer: feber, artritt, utslett og leukocytose i fravær av infeksjoner, maligniteter og andre revmatiske tilstander. Vurder avbrudd eller seponering av behandling med LEMTRADA hvis alternativ etiologi for tegnene eller symptomene ikke kan fastslås.

Andre alvorlige reaksjoner som er tidsmessig assosiert med LEMTRADA-infusjon

Under bruk etter markedsføring har det blitt rapportert sjeldne, alvorlige, noen ganger fatale og uforutsigbare bivirkninger i forskjellige organklasser. I de fleste tilfellene oppsto reaksjonene innen 1-3 dager etter infusjon av LEMTRADA. Reaksjoner har oppstått etter hvilken som helst dose og også etter andre behandlingssykluser. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på bivirkninger, og om tid til bivirkningene kan oppstå. Pasienten skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom noen av disse symptomene oppstår og skal informeres om muligheten for at de kan oppstå senere.

Hemorragisk slag

Flere av de rapporterte pasientene var under 50 år uten tidligere hypertensjon, blødningsforstyrrelser eller samtidig bruk av antikoagulantia eller blodplatehemmere. Hos noen av pasientene var blodtrykket økt i forhold til baseline før blødningen oppstod.

Myokardiskemi og hjerteinfarkt

Flere av de rapporterte pasientene var under 40 år og hadde ingen risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom. Hos noen av pasientene ble det sett midlertidig unormalt blodtrykk og/eller hjerterytme under infusjonen.

Kraniocervikal arteriedisseksjon

Tilfeller av kraniocervikal arteriedisseksjon, inkludert multiple disseksjoner, har blitt rapportert både i løpet av de første dagene etter infusjon med LEMTRADA, eller senere i løpet av den første måneden etter infusjonen.

Pulmonal alveolær blødning

Rapporterte tilfeller med tidsmessig assosiasjon var ikke relatert til anti-GBM sykdom (Goodpasteurs syndrom).

Trombocytopeni

De rapporterte trombocytopeniene oppstod i løpet av de første dagene etter infusjonen (til forskjell fra ITP). De var ofte selvbegrensende og relativt milde, selv om alvorlighetsgrad og utfall i mange tilfeller var ukjent.

Perikarditt

Sjeldne tilfeller av perikarditt, perikardiell effusjon og andre perikardiale hendelser er rapportert, både som en del av akutt infusjonsreaksjon og med start på et senere tidspunkt.

Pneumonitt

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

Instruksjoner for infusjon for å redusere alvorlige reaksjoner som er tidsmessig assosiert med LEMTRADA-infusjon

- Undersøkelser før infusjon:
 - Ta baseline EKG og vitale målinger, inkludert hjerterefrekvens og blodtrykksmåling.
 - Utfør laborietester (fullstendig blodtelling med differensialtelling, serumtransaminaser, serumkreatinin, thyreoideafunksjonstester og urinanalyse med mikroskopi).
- Under infusjon:
 - Foreta kontinuerlig/hyppig (minst hver time) monitorering av hjerterytme, blodtrykk og pasientens generelle kliniske status
 - Avbryt infusjonen
 - I tilfelle av en alvorlig bivirkning
 - Hvis pasienten viser kliniske tegn på utvikling av en alvorlig bivirkning forbundet med infusjonen (myokardiskemi, hemorragisk slag, kraniocervikal arteriedisseksjon eller pulmonal alveolær blødning).
- Etter infusjon:
 - Observasjon for infusjonsreaksjoner anbefales i minimum 2 timer etter infusjon av LEMTRADA. Pasienter med kliniske symptomer som kan tyde på utvikling av en alvorlig bivirkning tidsmessig forbundet med infusjonen (myokardiskemi, hemorragisk slag, kraniocervikal arteriedisseksjon eller pulmonal alveolær blødning), skal overvåkes nøye til symptomene har opphørt fullstendig. Overvåkningsperioden bør forlenges (sykehusinnleggelse) etter behov. Pasientene skal informeres om risikoen for forsinkede infusjonsrelaterte reaksjoner og oppfordres til å rapportere symptomer og søke øyeblikkelig medisinsk behandling.
 - Blodplattetelling skal utføres rett etter infusjon på dag 3 og 5 av første behandlingssyklus, og rett etter infusjon på dag 3 av alle påfølgende behandlingssykluser. Klinisk signifikant trombocytopeni må følges opp inntil bedring. Henvisning til hematolog for oppfølging bør vurderes.

Infeksjoner

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

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

Alvorlige varicella zostervirusinfeksjoner, inkludert primær varicella og varicella zosterreakivering, har forekommet oftere hos pasienter behandlet med 12 mg LEMTRADA (0,4 %) i kliniske studier sammenlignet med IFNB-1a (0 %). Infeksjon i livmorhalsen med humant papillomavirus (HPV), inkludert livmorhalsdysplasi og anogenitale vorter, har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med 12 mg LEMTRADA (2 %). Det anbefales at screening for HPV utføres årlig hos kvinnelige pasienter.

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

Epstein-Barrvirus (EBV) infeksjon, inkludert reaktivering og alvorlige og noen ganger fatale EBV-tilfeller med hepatitt, er rapportert hos pasienter behandlet med LEMTRADA.

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

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

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

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

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

LEMTRADA har ikke blitt gitt for behandling av MS samtidig med eller etter antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling. Som ved andre immunmodulerende behandlinger skal det tas hensyn til

mulige kombinerte virkninger på pasientens immunsystem når administrering av LEMTRADA vurderes. Bruk av LEMTRADA samtidig med en av disse behandlingene kan øke risikoen for immunsuppresjon.

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sjeldne tilfeller av PML (inkludert fatale) har blitt rapportert hos MS-pasienter etter behandling med alemtuzumab. Pasienter som behandles med alemtuzumab må overvåkes for ethvert tegn som kan indikere PML. Risikofaktorer av særlig betydning inkluderer tidligere immunsuppressiv behandling, spesielt andre MS-behandlinger med kjent risiko for å forårsake PML.

MR-funn kan være synlig før kliniske tegn eller symptomer. Før initiering og readministrering av behandling med alemtuzumab, bør det utføres en MR-undersøkelse som evalueres for tegn som er forenlig med PML. Ytterligere evaluering, inkludert testing av cerebrospinalvæske (CSF) for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske undersøkelser, bør utføres etter behov. Legen bør være spesielt oppmerksom på symptomer som tyder på PML som pasienten kanskje ikke oppdager selv (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer). Pasienter bør også rådes til å informere pårørende eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er oppmerksom på. PML bør anses som en differensialdiagnose hos enhver MS-pasient som tar alemtuzumab og som har nevrologiske symptomer og/eller nye hjernelesjoner på MR.

Hvis en PML-diagnose har blitt stilt, bør ikke behandling med alemtuzumab initieres eller gjenopptas.

Akutt akalkuløs kolecystitt

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

Malignitet

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

Prevensjon

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

Vaksiner

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

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

Varicella zoster-virus-antistofftester/vaksinasjon

Som for ethvert immunmodulerende legemiddel bør man teste pasienter som ikke har hatt vannkopper, eller som ikke er vaksinert mot varicella zoster-virus (VZV), for antistoffer mot VZV før innledning av en LEMTRADA-behandlingscyklus. Vaksiner av antistoffnegative pasienter mot VZV bør vurderes før behandling med LEMTRADA innledes. For at vaksinasjonen mot VZV skal få full effekt, bør behandling med LEMTRADA utsettes i 6 uker etter vaksinasjonen.

Anbefalte laboratorietester for kontroll av pasienter

Kliniske undersøkelser og laboratorietester bør utføres med jevne mellomrom inntil minst 48 måneder etter den siste behandlingssyklusen med LEMTRADA for å overvåke tidlige tegn på autoimmun sykdom:

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

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

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

Autoimmun sykdom

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Alvorlige, og av og til fatale virus-, bakterie-, protozo- og soppinfeksjoner, inkludert de som skyldes reaktivering av latente infeksjoner, har blitt rapportert hos ikke-MS-pasienter som ble behandlet med alemtuzumab ved høyere og hyppigere doser enn de som brukes ved MS.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Hjertesykdommer

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

Epstein-Barr-virusrelatert lymfoproliferativ sykdom

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

LEMTRADA inneholder natrium og kalium.

Dette legemiddelet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per infusjon, dvs. så godt som «kaliumfritt».

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver infusjon, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

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

Graviditet

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

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

Thyreoidesykdom (se pkt. 4.4 *Thyreoidesykdommer*) medfører spesiell risiko for gravide kvinner. Hvis hypothyroidisme ikke blir behandlet under svangerskapet, er det økt risiko for spontanabort og

fosterpåvirkning som psykisk utviklingshemning og dvergvekst. Hos mødre med Graves sykdom, kan morens thyreoideastimulerende hormon-reseptorantistoffer bli overført til et foster i utvikling og kan forårsake transient neonatal Graves sykdom.

Amming

Alemtuzumab ble påvist i melk og avkom av ammende hunnmus.

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

Fertilitet

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen fra kliniske studier

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

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

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

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er basert på sammenslåtte sikkerhetsdata for alle pasienter behandlet med LEMTRADA 12 mg i all tilgjengelig oppfølging av kliniske studier. Bivirkninger er oppgitt i henhold til MedDRA organclassesystem og foretrukket term. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, herpesvirusinfeksjon ¹	Herpes zosterinfeksjon ² , nedre luftveisinfeksjon, gastroenteritt, oral candidiasis, vulvovaginal candidiasis, influensa, øreinfeksjon, pneumoni, vaginal infeksjon, tanninfeksjon	Onykomykose, gingivitt, soppinfeksjon i huden, tonsillitt, akutt sinusitt, cellulitt, tuberkulose, cytomegalovirusinfeksjon		Listeriose/ listeria meningitt, Epstein-Barrvirus (EBV) infeksjon (inkl. reaktivering)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Papillom i huden			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni, leukopeni, inkludert nøytropeni	Lymfadenopati, immunologisk trombocytopenisk purpura, trombocytopeni, anemi, redusert hematokrit, leukocytose	Pancytopeni, hemolytisk anemi, ervervet hemofili A	Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Cytokinfrigjøringssyndrom*, overfølsomhet, inkludert anafylaksi*	Sarkoidose		
Endokrine sykdommer	Basedows sykdom, hypertyreoidisme, hypotyreoidisme	Autoimmun tyreoiditt, inkludert subakutt tyreoiditt, struma, anti-thyreoidiantistoff-positiv			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Insomni*, angst, depresjon			

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	MS-relaps, svimmelhet*, hypoestesi, parestesi, tremor, dysgeusi*, migrene*	Sensorisk forstyrrelse, hyperestesi, spenningshodepine, autoimmun encefalitt		Hemorragisk slag**, kraniocervikal arterie-disseksjon**
Øyesykdommer		Konjunktivitt, endokrin øyesykdom, tåkesyn	Dobbeltsyn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Øresmerter		
Hjerte-sykdommer	Takykardi*	Bradykardi*, palpitasjoner*	Atrieflimmer*		Myokardiskemi**, hjerteinfarkt**
Karsykdommer	Rødming*	Hypotensjon*, hypertensjon*			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*, hoste, epistaksis, hikke, orofaryngeal smerte, astma	Tranghet i halsen*, irritasjon i halsen, pneumonitt		Pulmonal alveolær blødning**
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme*	Abdominalsmert er, oppkast, diaré, dyspepsi*, stomatitt	Forstoppelse, gastroøsofagal refluks-sykdom, tannkjøttblødning, munntørrhet, dysfagi, gastrointestinale sykdommer, blodig avføring		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartat aminotransferase, økning i alaninaminotransferase	Kolecystitt, inkludert akalkuløs kolecystitt og akutt akalkuløs kolecystitt		Autoimmun hepatitt, hepatitt (assosiert med EBV-infeksjon)
Hud- og underhuds-sykdommer	Urtikaria*, utslett*, kløe*, generalisert utslett*	Erytem*, ekkymose, alopesi, hyperhidrose, akne, hudlesjon, dermatitt	Blemmer, nattesvette, opphovning av ansiktet, eksem, vitiligo, alopecia areata		

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, muskelsvakhet, artralgi, ryggsmerte, smerte i ekstremiteter, muskelpasmer, nakkesmerter, smerter i muskler og skjelett	Stivhet i muskler og skjelett, ubehag i armer og ben		Stills sykdom i voksen alder (AOSD)
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri, hematuri	Nefrolitiasis, ketonuri, nefropatier, inkludert anti-GBM-sykdom		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer		Menoragi, uregelmessig menstruasjon	Cervikal dysplasi, amenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber*, fatigue*, frysninger*	Ubehag i brystet* smerte*, perifert ødem, asteni, influensalignende sykdom, sykdomsfølelse, smerte på infusjonsstedet			
Undersøkelser		Økt blodkreatinin	Vekttap, vektøkning, reduksjon i antall røde blodceller, positiv bakterieprøve, økt blodsukker, økning i gjennomsnittlig erytrocyttvolum (mean cell volume)		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Kontusjon, infusjonsrelaterte reaksjoner			

¹ Herpesvirusinfeksjoner inkluderer foretrukne termer: Oral herpes, herpes simplex, genital herpes, herpesvirusinfeksjon, genital herpes simplex, herpes dermatitt, oftalmisk herpes simplex, positiv herpes simplex serologi.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Nøytropeni

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

Bivirkningsprofil etter langtidsoppfølging

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, Monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG06

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

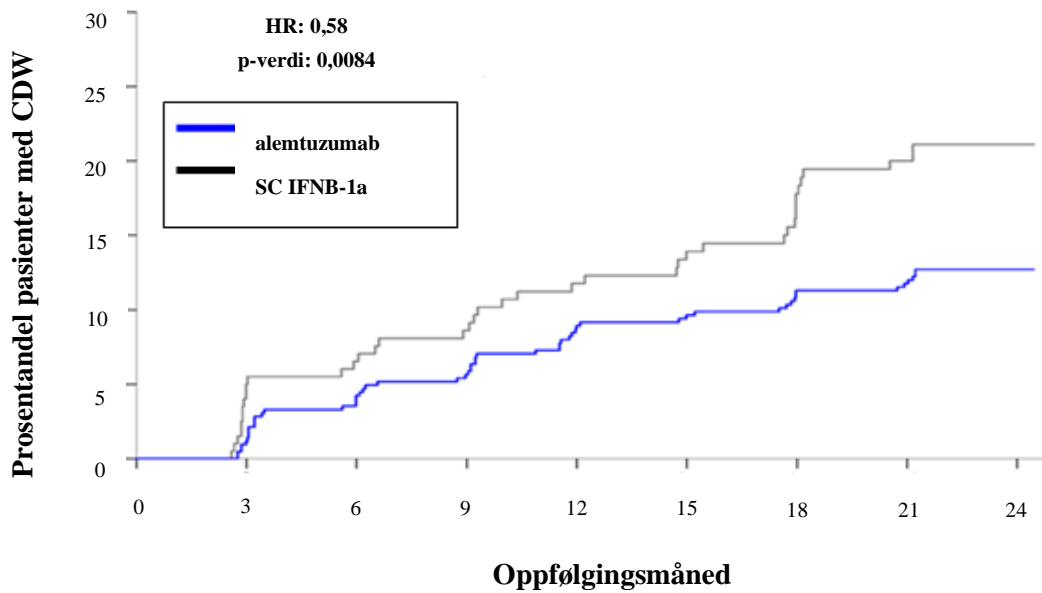
* Definert som pasienter som har opplevd minst 1 tilbakefall under behandling med betainterferon eller glatirameracetat etter å ha fått behandling med legemidlet i minst 6 måneder.

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

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

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

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



Alvorlighetsgrad av tilbakefall

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

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

Bekreftet funksjonsnedsettelse (CDI)

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

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

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

I undergruppen med pasienter med RRMS som hadde 2 eller flere tilbakefall året før og minst 1 Gd-ladet T1-lesjon ved baseline, var den årlige tilbakefallsfrekvensen 0,26 (95% KI: 0,20, 0,34) i gruppen behandlet med Lemtrada (n = 205) og 0,51 (95% KI: 0,40, 0,64) i IFNB-1a-gruppen (n = 102) (p < 0,0001). Denne analysen inkluderer kun data fra fase 3-studier (CAMMS324 og CAMMS323) på grunn av forskjeller i algoritmene for MR-undersøkelsene mellom fase 2- og fase 3-studiene. Disse resultatene ble oppnådd ved en post hoc-analyse og bør tolkes med forsiktighet.

Langtidseffekt data

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

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

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

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

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

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

Immunogenitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det potensial for immunogenitet. Dataene viser prosentandelen av pasienter med testresultater som ble vurdert som positive for antistoffer mot alemtuzumab ved bruk av et enzytbundet immunsorberende analyse (ELISA), og som ble bekreftet med en kompetitiv bindingsanalyse. Positive prøver ble videre evaluert for evidens for *in vitro*-hemming med en flowcytometrianalyse. Pasienter i kliniske MS-studier fikk tatt serumprøver 1, 3 og 12 måneder etter hver behandlingssyklus for påvisning av anti-alemtuzumab-antistoffer. Ca. 85 % av pasientene som fikk LEMTRADA testet positivt for anti-

alemtuzumab-antistoffer under studien, og ≥ 90 % av disse pasientene testet også positivt for antistoffer som hemmet binding av alemtuzumab *in vitro*. Pasienter som utviklet anti-alemtuzumab-antistoffer gjorde dette i løpet av 15 måneder etter første eksponering. Gjennom 2 behandlingssykluser var det ingen sammenheng mellom forekomst av anti-alemtuzumab- eller inhiberende anti-alemtuzumab-antistoffer og redusert effekt, endret farmakodynamikk eller forekomst av bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte reaksjoner. Høyt titer av anti-alemtuzumab antistoffer som ble sett hos noen pasienter, ble assosiert med ufullstendig lymfocytuttømming etter tredje eller fjerde behandlingssyklus, men det var ingen klar påvirkning av anti-alemtuzumab antistoffer på klinisk effekt eller sikkerhetsprofil av LEMTRADA.

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

Pediatrik populasjon.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese og mutagenese

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

Fertilitet og reproduksjon

Intravenøs behandling med alemtuzumab med doser på opptil 10 mg/kg/dag, administrert i 5 påfølgende dager (AUC på 7,1 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt daglig dose) hadde ingen påvirkning på fertilitet og reproduksjonstetthet hos huCD52-transgene hannmus. Antallet normale spermier var signifikant redusert (< 10 %) i forhold til kontroller, og prosentandelen unormale spermier (løsne hoder eller ingen

hoder) var signifikant økt (opptil 3 %). Disse endringene påvirket imidlertid ikke fertiliteten og ble derfor vurdert som ikke-negative.

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikeligheter.

6.3 Holdbarhet

Konsentrat

4 år

Fortynnet oppløsning

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Konsentrat

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelse: eske med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Hetteglasset skal ikke ristes før bruk.

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. september 2013

Dato for siste fornyelse: 2. juli 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

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

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Opplæringsprogram

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

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

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

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Behandling med LEMTRADA skal kun initieres og overvåkes av en nevrolog som har erfaring med behandling av pasienter med multippel sklerose (MS), ved sykehus med tilgang på intensivbehandling.
2. En beskrivelse av risikoene forbundet med bruk av LEMTRADA, det vil si:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)
 - Thyreoideasykdommer
 - Alvorlige infeksjoner
 - Andre sekundære autoimmune- eller immunsykdommer, inkludert HLH, AIH, ervervet hemofili A, Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og autoimmun encefalitt (AIE).
 - Alvorlige bivirkninger som er tidsmessig assosiert med LEMTRADA-infusjon, inkludert myokardiskemi, hemorragisk slag, kraniocervikal arteriedisseksjon og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni
 - Trombotisk trombocytopenisk purpura
 - Progressiv multifokal leukoencefalopati
3. Anbefalinger om hvordan disse risikoene kan reduseres gjennom hensiktsmessig pasientveiledning, oppfølging og behandling.
4. Et «Ofte stilte spørsmål»-avsnitt

Forskriverens sjekkliste skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Liste over prøver som skal utføres ved oppstartskontroll av pasienten
2. Vaksinasjonsprogram som skal være fullført 6 uker før behandling
3. Sjekk av forhåndsmedisinering, generell helsetilstand og graviditet og prevensjon før behandling
4. Infusjonsinstruksjoner (før, under og etter) for å redusere risikoen for alvorlige bivirkninger som er tidsmessig assosiert med Lemtradainfusjon

5. Oppfølgingsaktiviteter under behandling og i minst 48 måneder etter siste behandling
6. En spesifikk referanse til det faktum at pasienten har blitt informert om og forstår risikoen for alvorlige autoimmune sykdommer, infeksjoner og maligniteter, samt tiltakene for å redusere risikoen

Pasientveiledningen skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. En beskrivelse av risikoene som er forbundet med bruk av LEMTRADA, det vil si:
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom)
 - Thyreoideasykdommer
 - Alvorlige infeksjoner
 - Andre sekundære autoimmune- eller immunsystemsykdommer, inkludert HLH, AIH, ervervet hemofili A, Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og autoimmun encefalitt (AIE).
 - Alvorlige bivirkninger som er tidsmessig assosiert med LEMTRADA-infusjon, inkludert myokardiskemi, hemorragisk slag, kraniocervikal arteriedisseksjon og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni.
 - Trombotisk trombocytopenisk purpura.
 - Progressiv multifokal leukoencefalopati.
2. En beskrivelse av tegn og symptomer på autoimmune risikoer
3. En beskrivelse av de mest hensiktsmessige tiltak dersom tegn og symptomer på disse risikoene oppstår (f.eks. hvordan legen kan kontaktes)
4. Anbefalinger for planlegging av oppfølgingsprogrammet

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

1. Et varsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutte situasjoner, om at pasienten har blitt behandlet med LEMTRADA
 2. At behandling med LEMTRADA kan øke risikoen for:
 - Immunmedierte bivirkninger slik som thyreoideasykdommer, immunologisk trombocytopeni (ITP), nefropati, inkludert anti-GBM-sykdom (anti-glomerulær basalmembransykdom), autoimmun hepatitt (AIH), ervervet hemofili A og HLH, TTP, PML
 - Alvorlige infeksjoner
 - Alvorlige bivirkninger som er tidsmessig assosiert med LEMTRADA-infusjon, inkludert myokardiskemi, hemorragisk slag, kraniocervikal arterie-disseksjon og pulmonal alveolær blødning, trombocytopeni.
 3. Kontaktinformasjon til forskriveren av LEMTRADA
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke insidens av dødelighet hos pasienter behandlet med Lemtrada sammenlignet med en relevant pasientpopulasjon, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra en PASS-studie som sammenligner Lemtrada med et passende kontrollegemiddel.	Q3 2024
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å vurdere etterlevelse av den terapeutiske indikasjonen og effekten av tiltak som er gjort for å minimere risikoen for kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger i nær tidsmessig assosiasjon til Lemtrada-infusjon og immunmedierte bivirkninger, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra en studie på legemiddelbruk.	Q3 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
alemtuzumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
12 mg/1,2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Administreres innen 8 timer etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses-eller ristes.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/869/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

LEMTRADA 12 mg sterilt konsentrat
alemtuzumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

LEMTRADA 12 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning alemtuzumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva LEMTRADA er og hva det brukes mot

LEMTRADA inneholder virkestoffet alemtuzumab, som brukes til å behandle en form for multippel sklerose (MS) hos voksne kalt RRMS (relapserende remitterende multippel sklerose – attackvis MS). LEMTRADA helbreder ikke MS, men kan redusere episoder med tilbakefall av MS (attakker). Det kan også bidra til å bremse eller reversere noen av tegnene og symptomene på MS. I kliniske studier hadde pasienter som ble behandlet med LEMTRADA, færre attakker og mindre sannsynlighet for å oppleve forverret funksjonshemming, enn pasienter som ble behandlet med betainterferon som ble injisert flere ganger per uke. LEMTRADA brukes når din MS-sykdom er svært aktiv selv om du har blitt behandlet med minst ett annet legemiddel mot MS, eller dersom din MS utvikler seg raskt.

Hva er multippel sklerose?

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

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

Hvordan LEMTRADA virker

LEMTRADA justerer immunsystemet slik at angrepene på nervesystemet begrenses.

2. Hva du må vite før du blir gitt LEMTRADA

Bruk ikke LEMTRADA:

- dersom du er allergisk overfor alemtuzumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus).
- dersom du har en alvorlig infeksjon
- dersom du har noen av de følgende sykdommene:
 - o andre autoimmune sykdommer enn multippel sklerose
 - o ukontrollert høyt blodtrykk
 - o om du tidligere har hatt rift i blodårene som forsyner hjernen med blod
 - o om du tidligere har hatt slag
 - o om du har en sykehistorie med hjerteinfarkt eller brystmerter
 - o om du har en sykehistorie med blødningssykdommer

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

• Autoimmune sykdommer

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

De autoimmune sykdommene kan inntreffe mange år etter behandling med LEMTRADA. Derfor er det nødvendig å ta regelmessige blod- og urinprøver i 4 år etter den siste infusjonen. Kontroller er nødvendige selv om du føler deg bra, og MS-symptomene er under kontroll. Det er visse tegn og symptomer du bør følge med på selv. Disse sykdommene kan i tillegg inntreffe etter mer enn 4 år, og du må derfor fortsette å se etter tegn og symptomer selv om du ikke lenger trenger å ta månedlige blod- og urinprøver. Detaljer om tegn og symptomer, kontroller og hvilke tiltak du må gjøre er beskrevet i avsnitt 2 og 4 – *autoimmune sykdommer*.

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

o Ervervet hemofili A

I mindre vanlige tilfeller kan pasienter utvikle en **blødningssykdom** som forårsakes av antistoffer mot faktor VIII (et protein som er nødvendig for vanlig blodkoagulasjon), som kalles ervervet hemofili A. Denne sykdommen må diagnostiseres og behandles øyeblikkelig. Symptomer på ervervet hemofili A er beskrevet i avsnitt 4.

o Immunologisk trombocytopeni (ITP)

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

○ **Nyresykdom (slik som anti-GBM-sykdom)**

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

○ **Sykdommer i skjoldbruskkjertelen**

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

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

Tegn og symptomer på skjoldbruskkjertelsykdom er beskrevet i avsnitt 4.

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

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

○ **Leverbetennelse**

Noen pasienter har utviklet leverbetennelse etter å ha fått LEMTRADA. Leverbetennelse kan diagnostiseres med blodprøvene som du kommer til å ta regelmessig etter behandling med LEMTRADA. Si ifra til legen din hvis du opplever kvalme, oppkast, magesmerter, tretthet, tap av appetitt, gul hud eller øyne, mørk urin, eller blødning eller lettere får blåmerker enn normalt.

○ **Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)**

En blodproppsforstyrrelse kalt trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) kan forekomme ved bruk av LEMTRADA. Blodpropp dannes i blodårene og kan forekomme i hele kroppen. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du har noen av de følgende symptomene: blåmerker på hud eller munn som kan vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, feber, forvirring, taleforstyrrelser, gulnende hud eller øyne (gulsott), lav mengde urin, mørk urin. Det anbefales å oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ettersom TTP kan være dødelig (se avsnitt 4 – ‘Mulige bivirkninger’).

○ **Sarkoidose**

Det har kommet rapporter om en sykdom i immunsystemet (sarkoidose) hos pasienter behandlet med LEMTRADA. Symptomer kan inkludere vedvarende tørrhoste, kortpustethet, brystmerter, feber, hovne lymfeknuter, vekttap, hudutslett og tåkesyn.

○ **Autoimmun encefalitt**

Autoimmun encefalitt (en hjernesykdom utløst av immunsystemet), kan oppstå etter behandling med LEMTRADA. Symptomer på denne tilstanden kan omfatte atferds- og/eller psykiske endringer, tap av korttidshukommelse eller anfall. Symptomene kan minne om tilbakefall av MS. Kontakt legen din hvis du utvikler en eller flere av disse symptomene.

○ **Andre autoimmune sykdommer**

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

- **Infusjonsreaksjoner**

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

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

Noen pasienter har fått alvorlige eller livstruende reaksjoner etter LEMTRADA-infusjon, inkludert blødninger i lunge, hjerteinfarkt, slag eller rifter i blodårene som forsyner hjernen med blod. Reaksjoner kan forekomme etter hvilken som helst dose i doseringssyklusen. I de fleste tilfellene oppstod reaksjoner innen 1-3 dager etter infusjonen. Legen din vil overvåke vitale tegn, inkludert blodtrykk, før og under infusjonen. Oppsøk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende symptomene: pusteproblemer, at du hoster opp blod, brystmerter, ensidig lammelser i ansiktet, plutselig kraftig hodepine, svakhet på den ene siden av kroppen, vanskeligheter med å snakke eller nakkesmerter.

- **Hemofagocytisk lymfocytose**

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

- **Stills sykdom i voksen alder (AOSD)**

AOSD er en sjelden sykdom som potensielt kan forårsake multiorganbetennelse med flere symptomer som feber >39°C som varer i mer enn 1 uke, smerter, stivhet med eller uten hevelse i flere ledd og/eller hudutslett. Hvis du opplever en kombinasjon av disse symptomene, ta kontakt med helsepersonell umiddelbart.

- **Infeksjoner**

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

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

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

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

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

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

Noen pasienter som har fått behandling med LEMTRADA har fått infeksjoner med et virus som heter **Epstein-Barr-virus (EBV)**, inkludert tilfeller med alvorlig og noen ganger dødelig leverbetennelse. Ta øyeblikkelig kontakt med lege dersom du har symptomer på infeksjon som feber, hovne kjertler eller utmattelse.

Pasienter som får behandling med LEMTRADA har også høyere risiko for å få **listeria-infeksjon** (en bakteriell infeksjon forårsaket av inntak av forurenset mat). Listeria-infeksjon kan forårsake alvorlig sykdom, inkludert hjernehinnebetennelse, men kan behandles med hensiktsmessige legemidler. For å redusere risikoen bør du unngå å spise rått eller dårlig stekt kjøtt, myke oster eller upasteuriserde meieriprodukter i to uker før behandling, under behandling og i minst en måned etter behandling med LEMTRADA.

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

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

Det har vært tilfeller av en sjelden hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos pasienter som har fått Lemtrada. PML er sett hos pasienter med andre risikofaktorer, spesielt tidligere behandling med MS-legemidler som er forbundet med PML.

PML kan føre til alvorlig funksjonshemming i løpet av uker eller måneder, og kan være dødelig. Symptomene kan ligne på et tilbakefall av MS og inkluderer tiltagende svakhet eller klossethet ved bevegelse av armer og ben, synsforstyrrelser, talevansker eller endret tankegang, hukommelse og evne til å orientere seg, som fører til forvirring og personlighetsforandringer. Det er viktig å informere dine pårørende eller omsorgspersoner om behandlingen din, da disse kan oppdage symptomer som du ikke selv er oppmerksom på. Kontakt lege umiddelbart hvis du utvikler symptomer som kan tyde på PML.

- **Lungebetennelse (pneumonitt) og hjerteposebetennelse (perikarditt)**

Lungebetennelse (pneumonitt) er sett hos pasienter behandlet med LEMTRADA. De fleste tilfellene skjedde i løpet av den første måneden etter behandling med LEMTRADA. Tilfeller av perikardeffusjon (væskeansamling rundt hjertet) og perikarditt (betennelse i hjerteposen, hinnen som omslutter hjertet) er også sett hos pasienter behandlet med LEMTRADA. Du må informere lege hvis du får symptomer som kortpustethet, hoste, hvesende pust, brystmerter eller tetthet i brystet og opphosting av blod, da disse symptomene kan være tegn på lungebetennelse, perikardeffusjon eller perikarditt.

- **Betennelse i galleblæren**

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

- **Tidligere kreftdiagnose**

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

- **Vaksiner**

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

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og LEMTRADA

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

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

Graviditet

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

LEMTRADA inneholder kalium og natrium

Dette legemidlet inneholder **kalium**, mindre enn 1 mmol (39 mg) per infusjon, dvs. så godt som "kaliumfritt".

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol **natrium** (23 mg) i hver infusjon, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan LEMTRADA vil bli gitt

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

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

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

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

Den maksimale daglige dosen er én infusjon.

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

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



Oppfølging etter behandling med LEMTRADA

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

Dersom du blir gitt mer av LEMTRADA enn du skulle fått

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

Utelatte LEMTRADA doser

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- **Ervervet hemofili A (en type blødningssykdom)**, (mindre vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): kan vise seg som spontane blåmerker, neseblødninger, smertefulle eller hovne ledd, andre typer blødninger eller at det tar lenger tid enn vanlig å stoppe blødninger fra et sår.
- **ITP (blødningssykdom)**, (vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer): kan vise seg som små spredte røde, rosa eller lilla flekker på huden, blåmerker som lett oppstår, blødning fra sår som er vanskeligere å stoppe, kraftigere, lengre eller hyppigere menstruasjoner enn normalt, blødning mellom menstruasjoner, blødning fra tannkjøttet eller nesen som er nyoppstått eller som det tar lengre tid enn vanlig å stoppe, eller opphosting av blod.
- **Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)**, (sjeldne – kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer): kan vise seg som blåmerker på huden eller i munnen, som vises som små røde prikker, med eller uten uforklarlig ekstrem tretthet, feber, forvirring, taleforstyrrelser, gulnende hud eller øyne (gulsott), lite urin, mørk urin.

- **nyresykdommer**, (sjeldne – kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer): kan vise seg som blod i urinen (urinen kan være rød eller tefarget), eller som hevelse i bena eller føttene. De kan også føre til skade på lungene, som kan resultere i opphosting av blod.

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

- **sykdommer i skjoldbruskkjertelen**, (svært vanlige – kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer): kan vise seg som kraftig svetting, uforklarlig vekttap eller vektøkning, hovne øyne, nervøsitet, rask hjertefrekvens, kuldefølelse, forverret tretthet, eller nyoppstått forstoppelse.
- **sykdommer i røde og hvite blodceller**, (mindre vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): diagnostisert på grunnlag av blodprøvene dine.
- **sarkoidose** (mindre vanlige – kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): Symptomer kan inkludere vedvarende tørrhoste, kortpustethet, brystmerter, feber, hovne lymfeknuter, vekttap, hudutslett og tåkesyn.
- **autoimmun encefalitt** (mindre vanlige - kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer): kan inkludere symptomer som atferds- og/eller psykiske endringer, tap av korttidshukommelse eller anfall. Symptomene kan minne om tilbakefall av MS.

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

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

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

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

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

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

- feber og/eller frysninger
- hovne kjertler

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

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

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

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

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

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

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

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

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

- akne, rødhet i huden, kraftig svetting, misfarging av huden, hudskader, betennelse i huden
- neseblødning, blåmerker
- hårtap
- astma
- smerter i muskler og skjelett, ubehag i brystet

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

- **Infeksjoner:** omgangssyke, betennelse i tannkjøttet, neglesopp, betennelse i mandlene, akutt bihulebetennelse, bakteriell hudinfeksjon, cytomegalovirusinfeksjon
- lungebetennelse (pneumonitt)
- fotsopp
- unormalt vaginalutstryk
- økt følsomhet, sensoriske forstyrrelser som nummenhet, prikking og smerte, spenningshodepine
- dobbeltsyn
- smerter i øret
- vanskeligheter med å svelge, irritasjon i halsen, produktiv hoste
- vekttap, vektøkning, redusert antall røde blodceller, økt blodsukker, økning i størrelsen på røde blodceller
- forstoppelse, halsbrann, munntørrhet
- blødning i endetarmen
- blødning fra tannkjøttet
- nedsatt appetitt
- blemmer, nattsvette, hevelse i ansiktet, eksem
- stivhet, ubehag i armer og ben
- nyrestein, utskillelse av ketoner i urinen, nyresykdom
- redusert/svakt immunsystem
- tuberkulose
- betennelse i galleblæren med eller uten gallesteiner
- vorter
- autoimmun blødningssykdom (ervert hemofili A)
- sarkoidose
- hjernesykdom utløst av immunsystemet (autoimmun encefalitt)
- flekkvis tap av hudfarge (vitiligo)
- autoimmunt flekkvis hårtap (alopecia areata)

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

- overdreven aktivering av hvite blodceller som er forbundet med betennelse (hemofagocytisk lymfocytose)
- autoimmun blodproppsforstyrrelse (trombotisk trombocytopenisk purpura, TTP)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- listeria-infeksjon (listeriose/listeria meningitt)
- blødning i lungene
- hjerteinfarkt
- slag
- rifter i carotis- eller vertebrale arterier (blodårer som forsyner hjernen med blod)
- infeksjon med Epstein-Barr-virus
- betennelsessykdom som påvirker flere organer, Stills sykdom i voksen alder (AOSD)

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer LEMTRADA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av LEMTRADA

Virkestoff er: alemtuzumab.

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

Andre innholdsstoffer er:

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

Hvordan LEMTRADA ser ut og innholdet i pakningen

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

Det er 1 hetteglass i hver eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgia

Tilvirker

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

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

- 1 Pasientkort: Pasienten kan vise dette til annet helsepersonell for å varsle dem om at denne pasienten bruker LEMTRADA.
- 2 Pasientveiledning: Ytterligere informasjon om autoimmune reaksjoner, infeksjoner og annen informasjon.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Informasjon om risikominimering – autoimmune sykdommer**

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

- Gå gjennom pasientveiledningen og pakningsvedlegget for LEMTRADA sammen med pasienten. Minn pasienten om å være årvåken når det gjelder symptomer knyttet til autoimmune tilstander og om å søke medisinsk hjelp hvis de er usikre.

Opplæringsmateriale for helsepersonell er også tilgjengelig:

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

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

Informasjon om forberedelse til LEMTRADA-administrering og pasientoppfølging

- Pasienter bør premedisineres med kortikosteroider umiddelbart før infusjon med LEMTRADA de 3 første dagene i hver behandlingssyklus. Premedisinering med antihistaminer og/eller antipyretika før administrering av LEMTRADA kan også vurderes.
- Et oralt antiherpesmiddel bør administreres til alle pasienter under behandlingen og i 1 måned etterpå. I kliniske studier fikk pasientene 200 mg aciklovir to ganger daglig eller tilsvarende.
- Fullfør baselinetester og screening som beskrevet i preparatomtalens pkt. 4.
- Hetteglassets innhold skal inspiseres for partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis det inneholder partikler, eller hvis konsentratet er misfarget.
HETTEGLASSENE SKAL IKKE RISTES FØR BRUK.
- Bruk aseptisk teknikk, trekk opp 1,2 ml LEMTRADA fra hetteglasset, og injiser i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose (5 %) infusjonsvæske, oppløsning. Posen vendes forsiktig for å blande oppløsningen. Det må utvises varsomhet for å sikre steriliteten til den klargjorte oppløsningen.
- Gi LEMTRADA infusjonsvæske ved intravenøs administrasjon i løpet av ca. 4 timer.
- Andre legemidler skal ikke tilføres LEMTRADA infusjonsvæske eller infunderes samtidig gjennom samme IV-slange.
- Det anbefales at produktet brukes umiddelbart etter fortynning på grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold under bruk og før bruk, og oppbevaringstiden bør ikke overstige 8 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys.
- Prosedyrer for korrekt håndtering og destruksjon bør følges. Søl og avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Etter hver infusjon bør pasienten være under observasjon for infusjonsrelaterte reaksjoner i 2 timer. Symptomatisk behandling kan startes om nødvendig – se preparatomtalen. Fortsett med kontroller av pasienten for autoimmune tilstander hver måned i 4 år etter siste infusjon. Se LEMTRADA-veiledningen for helsepersonell for mer informasjon, eller les preparatomtalen som er tilgjengelig på EMAs hjemmeside, se lenke under «andre informasjonskilder» ovenfor.