

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

LEMTRADA 12 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 12 mg alemtuzumab i 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab är en monoklonal antikropp som med hjälp av rekombinant DNA-teknik produceras i en suspensionskultur bestående av mammalieceller (äggstock från kinesisk hamster) och näringsmedel.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per infusion d.v.s. är näst intill "kaliumfritt". Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per infusion d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
Ett klart, färglöst till svagt guldfärgat koncentrat med pH 7,0 - 7,4.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

LEMTRADA är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi för vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) för följande patientgrupper:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (DMT) eller
- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år, och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med LEMTRADA bör endast initieras och övervakas av en neurolog med erfarenhet av behandling av multipel skleros (MS)-patienter på sjukhus med tillgång till intensivvård. Specialister och utrustning som krävs för snabb diagnos och hantering av biverkningar, särskilt myokardiell ischemi och hjärtinfarkt, cerebrovasculära biverkningar, autoimmuna tillstånd, och infektioner, ska finnas tillgänglig.

Resurser för hantering av cytokinfrisättningssyndrom, överkänslighets- och/eller anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgänglig.

Patienter som behandlas med LEMTRADA måste föras med patientvarningskort och patientguide och informeras om riskerna med LEMTRADA (se även bipacksedeln).

Dosering

Den rekommenderade dosen av alemtuzumab är 12 mg/dag, administrerat genom intravenös infusion under två initiala behandlingsomgångar med upp till två ytterligare behandlingsomgångar vid behov.

Initial behandling i två omgångar:

- Första behandlingsomgången: 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar (total dos 60 mg)
- Andra behandlingsomgången: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat 12 månader efter den första behandlingsomgången.

Upp till två ytterligare behandlingsomgångar kan vid behov övervägas (se avsnitt 5.1):

- Tredje eller fjärde behandlingsomgången: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat minst 12 månader efter föregående behandlingsomgång (se avsnitt 4.1, 5.1).

Missade doser ska inte ges samma dag som en schemalagd dos.

Uppföljning av patienter

Behandlingen rekommenderas att ges som en initial behandling i två omgångar med upp till två ytterligare behandlingsomgångar vid behov (se dosering) med säkerhetsuppföljning av patienterna från insättandet av första behandlingsomgången och i minst 48 månader efter den sista infusionen av andra behandlingsomgången. Om ytterligare en tredje eller fjärde omgång administreras görs fortsatt säkerhetsuppföljning i minst 48 månader efter den sista infusionen (se avsnitt 4.4).

Premedicinering

Patienterna ska premedicineras med kortikosteroider omedelbart före administreringen av LEMTRADA under de första tre dagarna i varje behandlingsomgång. I de kliniska prövningarna premedicinerades patienterna med 1 000 mg metylprednisolon under de första tre dagarna av varje behandlingsomgång med LEMTRADA.

Premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika kan också övervägas.

Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till alla patienter från och med den första dagen av varje behandlingsomgång och fortsätta i minst 1 månad efter behandlingen med LEMTRADA (se även "Infektioner" i avsnitt 4.4). I de kliniska prövningarna fick patienterna 200 mg aciklovir två gånger dagligen eller motsvarande.

Särskilda populationer

Äldre

De kliniska studierna omfattade inga patienter över 61 års ålder. Det har därför inte fastställts om de svarar annorlunda på behandling jämfört med yngre patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

LEMTRADA har inte studerats på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för LEMTRADA för barn med MS i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av alemtuzumab för behandling av multipel skleros hos barn i åldrarna nyfödda upp till 10 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

LEMTRADA måste spädas före infusion. Den utspädda lösningen ska administreras genom intravenös infusion under cirka 4 timmar.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Infektion med humant immunbristvirus (hiv).

Patienter med allvarlig aktiv infektion tills den är helt utläkt.

Patienter med okontrollerad hypertoni.

Patienter med halskärlsdissektion i anamnesen.

Patienter med stroke i anamnesen.

Patienter med angina pectoris eller hjärtinfarkt i anamnesen.

Patienter med känd koagulopati, eller patienter som står på medicinering med trombocythämmande läkemedel eller antikoagulantia.

Patienter med andra samtidiga autoimmuna sjukdomar (förutom MS).

4.4 Varningar och försiktighet

LEMTRADA rekommenderas inte till patienter med inaktiv sjukdom eller till de som är stabila på nuvarande behandling.

Patienter som behandlas med LEMTRADA måste få bipacksedeln, patientvarningskortet och patientguiden. Före behandlingen måste patienterna få information om risker och nytta samt det nödvändiga behovet av att genomföra uppföljning från behandlingsstart och i minst 48 månader efter den sista infusionen av andra behandlingsomgången av LEMTRADA. Om ytterligare behandlingsomgångar administreras, ska fortsatt säkerhetsuppföljning göras i minst 48 månader efter den sista infusionen.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckningsnummer dokumenteras.

Autoimmunitet

Behandling kan leda till att autoantikroppar bildas och ökar risken för autoimmunmedierade tillstånd som kan vara allvarliga och livshotande. Rapporterade autoimmuna tillstånd inkluderar tyreoidarubbningar, immunologisk trombocytopeni (ITP), nefropatier (t.ex. antiglomerulär basalmembranssjukdom), autoimmun hepatit (AIH), förvärvad hemofili A, trombotisk trombocytopen purpura, sarkoidos och autoimmun encefalit. Efter marknadsföring har utveckling av multipla autoimmuna tillstånd observerats hos patienter som har behandlats med LEMTRADA. Patienter som utvecklar autoimmunitet bör utredas med avseende på andra autoimmuna sjukdomar (se avsnitt 4.3). Patienter och läkare bör vara uppmärksamma på att sjukdomsdebut av autoimmuna sjukdomar potentiellt kan inträffa efter den 48 månader långa övervakningsperioden.

Förvärvad hemofili A

Fall av förvärvad hemofili A (anti-faktor VIII-antikroppar) har rapporterats i både kliniska prövningar och efter marknadsföring. Patienter får i typiska fall spontana subkutana hematomer och omfattande blåmärken, även om också hematuri, epistaxis, gastrointestinala eller andra blödningar kan uppstå. Koagulationsutredning inklusive aPTT måste göras på alla patienter med sådana symtom. Vid en förlängd aPTT ska patient hänvisas till en hematolog. Utbilda patienter om kliniska tecken och symtom på förvärvad hemofili A och att de omedelbart ska kontakta sjukvården om något av dessa symtom uppträder.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)

Fall av TTP har rapporterats hos patienter som har behandlats med LEMTRADA efter marknadsföring, varav ett med dödlig utgång. TTP är ett allvarligt tillstånd som kräver omedelbar utvärdering och behandling, och kan utvecklas flera månader efter den senaste infusionen av LEMTRADA. TTP kan kännetecknas av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, neurologiska symtom, feber och nedsatt njurfunktion.

Autoimmun encefalit

Fall av autoimmun encefalit har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA. Autoimmun encefalit kännetecknas av subakut debut (med snabb progression över månader) av minnesnedsättning, förändrat sinnestillstånd eller psykiatriska symtom, i allmänhet i kombination med nya fokala neurologiska statusfynd och krampanfall. Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå magnetkameraundersökning (MR), EEG, lumbalpunktion och serologisk testning för lämpliga biomarkörer (t.ex. neurala autoantikroppar) för att bekräfta diagnos och utesluta andra orsaker.

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

Allvarliga fall av ITP har observerats hos 12 (1 %) MS-patienter som behandlats i kontrollerade kliniska prövningar (motsvarande en årsfrekvens av 4,7 händelser/1 000 patientår). Ytterligare 12 allvarliga händelser med ITP har observerats över en uppföljningstid på i median 6,1 år (maximalt 12 år) (kumulativ årsfrekvens av 2,8 händelser/1 000 personår). Innan krav på månatlig blodmonitorering infördes utvecklade en patient ITP, som upptäcktes försent, och avled av intracerebrala blödningar. I 79,5 % av fallen har ITP-debuten skett inom 4 år efter den första exponeringen. I vissa fall utvecklades dock ITP flera år senare. Symtom på ITP kan omfatta (men är inte begränsade till) att patienten lätt får blåmärken, petekier, spontan mukokutan blödning (t.ex. epistaxis, hemoptys), kraftigare än normalt eller oregelbunden mensblödning. Hemoptys kan också vara indikativt för anti-GBM-sjukdom (se nedan) och en lämplig differentialdiagnos måste genomföras. Påminn patienten om att vara fortsatt uppmärksam på eventuella symtom och vid minsta tveksamhet omedelbart uppsöka vård.

Fullständig blodstatus med differentialräkning ska mätas innan behandlingen påbörjas och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen. Efter denna tidsperiod ska provtagning utföras baserat på kliniska fynd som kan tyda på ITP. Om ITP misstänks ska fullständig blodstatus omedelbart mätas.

Om ITP-utveckling bekräftas ska lämplig medicinsk behandling omedelbart påbörjas, inklusive omedelbar remiss till specialist. Data från kliniska provningar vid MS har visat att följsamhet till kraven på blodmonitorering och utbildning kring tecken och symtom på ITP har lett till tidig upptäckt och behandling av ITP, där de flesta fallen svarat på den medicinska förstahandsbehandlingen.

Nefropatier

Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM), har observerats hos 6 (0,4 %) patienter i kliniska provningar vid MS över en uppföljningstid på i median 6,1 år (maximalt 12 år) och vanligen uppträtt inom 39 månader efter den sista administreringen av LEMTRADA. I de kliniska provningarna inträffade två fall av anti-GBM-sjukdom. Båda fallen var allvarliga, identifierades tidigt genom klinisk och laborativ monitorering och behandling utföll positivt.

Kliniska manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska provningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys förekomma vid anti-GBM-sjukdom. Hemoptys kan också vara indikativt för ITP eller förvärvad hemofili A (se ovan) och en lämplig differentialdiagnos måste genomföras. Patienten ska påminnas om att vara fortsatt uppmärksam på eventuella symtom och vid minsta tveksamhet omedelbart uppsöka vård.

Anti-GBM-sjukdom kan leda till njursvikt som kräver dialys och/eller transplantation om den inte behandlas snabbt. Obehandlad kan den vara livshotande.

Serumkreatininnivåer ska mätas innan behandlingen påbörjas och, därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen. Urinanalys med mikroskopi ska tas före insättning och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen. Vid en tydlig förändring av serumkreatinin jämfört med utgångsvärdet, oförklarlig hematuri och/eller proteinuri ska detta föranleda ytterligare utvärdering för nefropatier, inklusive omedelbar remiss till specialist. Tidig upptäckt och behandling av nefropatier kan minska risken för dåliga behandlingsresultat. Efter denna tidsperiod ska provtagning utföras baserat på kliniska fynd som kan tyda på nefropatier.

Tyreoidearubbningar

Endokrina sjukdomar inklusive autoimmuna tyreoidearubbningar har observerats hos 36,8 % av patienterna som i kliniska provningar behandlades med 12 mg LEMTRADA mot MS med en median av 6,1 års uppföljning (maximalt 12 år) från första exponeringen för LEMTRADA. Incidensen för tyreoidearubbningar var högre hos patienter med tyreoidearubbningar i anamnesen, både i behandlingsgruppen med LEMTRADA och i behandlingsgruppen med interferon beta 1a (IFNB-1a). De observerade autoimmuna tyreoidearubbningarna inbegrep hypertyreos eller hypotyreos. De flesta fallen var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Allvarliga endokrina rubbningar inträffade hos 4,4 % av patienterna med Basedows sjukdom (även känd som Graves sjukdom), hypertyreos, hypotyreos, autoimmun tyreoidit och struma förekommande hos fler än en patient. De flesta tyreoidearubbningarna hanterades med konventionell medicinsk behandling, men vissa patienter behövde genomgå kirurgiska ingrepp. Efter marknadsföring har ett flertal patienter med autoimmuna tyreoidearubbningar utvecklat biopsibekräftad AIH.

Funktionstester av sköldkörteln, såsom nivåer av tyreoideastimulerande hormon (TSH), ska mätas innan behandlingen påbörjas och därefter var 3 månad till och med 48 månader efter den sista infusionen. Därefter ska provtagning utföras baserat på kliniska fynd som kan tyda på tyreoidearubbning eller vid graviditet.

Tyreoidesjukdom innebär särskilda risker för gravida kvinnor (se avsnitt 4.6).

I de kliniska prövningarna utvecklade 74 % av patienterna med positiva anti-tyreoperoxidas (anti-TPO)-antikroppar vid start, en tyreoidearubbning jämfört med 38 % av patienterna med negativ status vid start. Majoriteten (ungefär 80 %) av patienterna som uppvisade en tyreoidearubbning efter behandling var negativa för anti-TPO-antikroppar vid start. Därför kan patienter utveckla en tyreoidarelaterad biverkning oavsett status för anti-TPO-antikroppar före behandling och måste därför genomgå alla tester med jämna mellanrum enligt beskrivningen ovan.

Cytopenier

Misstänkta autoimmuna cytopenier som neutropeni, hemolytisk anemi och pancytopeni har i sällsynta fall rapporterats i kliniska prövningar vid MS. Resultaten för fullständig blodstatus (se ovan under ITP) ska användas för att övervaka cytopenier inklusive neutropeni. Om cytopeni konstateras ska lämplig medicinsk behandling omedelbart påbörjas, inklusive remiss till specialist.

Autoimmun hepatit och leverskada

Fall av autoimmun hepatit (inklusive dödsfall och fall som krävt levertransplantation) och infektionsrelaterad leverskada har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA (se avsnitt 4.3). Leverfunktionstest bör utföras före påbörjad behandling och med månatliga intervaller i minst 48 månader efter den sista infusionen. Patienterna bör informeras om risken för autoimmun hepatit, leverskada och relaterade symtom.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)

Vid användning efter godkännande har HLH (inklusive dödsfall) rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA. HLH är ett livshotande syndrom av patologisk immunaktivering som kännetecknas av kliniska tecken och symtom på extrem systemisk inflammation. HLH karakteriseras av feber, hepatomegali och cytopeni. Det är förknippat med hög dödlighet om det inte upptäcks tidigt och behandlas. Symtom har rapporterats uppstå inom några månader till fyra år efter inledandet av behandlingen. Patienter ska informeras om symtom på HLH och tid till uppkomsten av dessa. Patienter som utvecklar tidiga manifestationer av patologisk immunaktivering bör utvärderas omedelbart och en diagnos av HLH övervägas.

Infusionsrelaterade reaktioner (IAR:er (infusion associated reactions))

I kliniska studier har infusionsrelaterade reaktioner (IAR:er) definierats som en biverkning som inträffar under, eller inom 24 timmar efter, infusion med LEMTRADA. De flesta av dessa reaktioner kan bero på cytokinfrisättning under infusionen. De flesta patienter som behandlats med LEMTRADA i kliniska prövningar vid MS, upplevde milda till måttliga IAR:er under och/eller upp till 24 timmar efter administrering av 12 mg LEMTRADA. IAR-incidensen var högre i första omgången än i påföljande omgångar. Utifrån alla tillgängliga uppföljningsdata, inklusive de från patienter som genomgått ytterligare behandlingsomgångar, var de vanligaste reaktionerna huvudvärk, hudutslag, feber, illamående, urtikaria, klåda, sömnlöshet, frossa, flush, trötthet, andnöd, smakförändringar, obehag i bröstet, generaliserat utslag, takykardi, bradykardi, dyspepsi, yrsel och smärta. Allvarliga reaktioner förekom hos 3 % av patienterna och inkluderade fall av huvudvärk, feber, urtikaria, takykardi, förmaksflimmer, illamående, obehag i bröstet och hypotoni. Kliniska manifestationer av anafylaxi kan likna de kliniska manifestationerna för infusionsrelaterade reaktioner, men de är ofta allvarligare eller potentiellt livshotande. Rapporter om reaktioner som tillskrivs anafylaxi är sällsynta, till skillnad från infusionsrelaterade reaktioner.

Det rekommenderas att patienterna premedicineras för att lindra effekterna av infusionsreaktioner (se avsnitt 4.2).

De flesta patienterna i de kontrollerade kliniska prövningarna fick antihistaminer och/eller antipyretika före minst en infusion med LEMTRADA. IAR:er kan inträffa hos patienterna trots premedicinering. Monitorering av infusionsreaktioner rekommenderas under infusion med LEMTRADA samt i minst 2 timmar efter. Förlängd monitorering (sjukhusvistelse) bör, vid behov, övervägas. Om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffar ska den intravenösa infusionen omedelbart avslutas. Resurser för hantering av anafylaktiska eller allvarliga reaktioner (se nedan) ska finnas tillgängliga.

Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD)

Vid användning efter godkännandet har AOSD rapporterats hos patienter som behandlats med Lemtrada. AOSD är ett sällsynt inflammatoriskt tillstånd som kräver akut utredning och behandling. Patienter med AOSD kan ha en kombination av följande tecken och symtom: feber, artrit, hudutslag och leukocytos i frånvaro av infektioner, maligniteter och andra reumatiska tillstånd. Om ingen alternativ etiologi för dessa symtom och tecken kan fastställas, överväg att avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen med Lemtrada.

Andra allvarliga reaktioner som har ett tidsmässigt samband med infusion av LEMTRADA

Vid användning efter godkännande har sällsynta, allvarliga, ibland dödliga och oförutsedda biverkningar från olika organsystem rapporterats. I en majoritet av fallen var tid till uppkomst av dessa tillstånd inom 1-3 dagar efter infusionen av LEMTRADA. Reaktioner har uppträtt efter vilken dos som helst och även efter andra behandlingsomgången. Patienterna bör informeras om tecken och symtom och tiden till uppkomst av biverkan. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården om något av dessa symtom uppstår och informeras om de eventuellt sent uppkomna biverkningarna.

Hemorragisk stroke

Flera av de rapporterade patienterna var under 50 år och hade ingen anamnes på hypertoni, blödningsrubbingar eller samtidigt intag av antikoagulantia eller trombocythämmare. Hos vissa patienter fanns ett förhöjt blodtryck före blödningshändelsen jämfört med utgångsblodtrycket.

Myokardiell ischemi och hjärtinfarkt

Flera av de rapporterade patienterna var under 40 år och hade inga riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom. Hos vissa patienter noterades att blodtryck och/eller hjärtfrekvens var tillfälligt onormala under infusionen.

Halskärlsdissektion

Fall av halskärlsdissektion, inklusive multipla dissektioner, har rapporterats både inom de första dagarna efter LEMTRADA-infusion eller senare under den första månaden efter infusionen.

Alveolär lungblödning

Fall av händelser med tidsmässigt samband som inte är relaterade till anti-GBM sjukdom (Goodpastures syndrom) har rapporterats.

Trombocytopeni

De fall av trombocytopeni som rapporterats uppkom under första dagarna efter infusionen (till skillnad från ITP). Dessa var oftast självbegränsande och relativt milda, även om allvarligheten och utfallet var okänt i många fall.

Perikardit

Sällsynta fall av perikardit, perikardiell utgjutning och andra perikardiella händelser har rapporterats, både som en del av akut infusionsreaktion och senare.

Pneumonit

Pneumonit har rapporterats hos patienter som har behandlats med LEMTRADA. De flesta fall inträffade under den första månaden efter behandling. Patienter bör uppmanas att rapportera symtom på pneumonit, som kan inkludera andfåddhet, hosta, väsande andning, bröstsmärta eller trånghet i bröstet och hemoptys.

Infusionsinstruktioner i syfte att minska de allvarliga reaktionerna som har tidsmässigt samband med infusion av LEMTRADA

- Utvärderingar före infusion:
 - Kontrollera EKG och vitalparametrar, inklusive hjärtfrekvens och mätning av blodtryck före infusionen.
 - Kontrollera laboratorieprover (fullständig blodstatus med differentialräkning, serumtransaminaser, serumkreatinin, tyroidea funktionstest och mikroskopisk urinalys).
- Under infusionen:
 - Utför kontinuerlig/frekvent (minst varje timme) monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och övergripande klinisk status på patienten
 - Avbryt infusionen
 - Vid allvarlig biverkan
 - Om patienten visar kliniska symtom tydande på utveckling av en allvarlig biverkan associerad med infusionen (myokardiell ischemi, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion eller alveolär lungblödning)
- Efter infusionen:
 - Observation av infusionsrelaterade reaktioner rekommenderas i minst 2 timmar efter infusion av LEMTRADA. Patienter med kliniska symtom som skulle kunna tyda på allvarliga infusionsrelaterade biverkningar som tidsmässigt associeras med infusionen (myokardiell ischemi, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion eller alveolär lungblödning), ska monitoreras noggrant till dess att symtomen gått över. Förlängd monitorering (sjukhusvistelse) bör vid behov övervägas. Patienterna ska informeras om risken för sent uppkomna infusionsrelaterade biverkningar och instrueras att rapportera symtom och att kontakta sjukvården.
 - TPK (trombocytantal) ska kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och 5 under första behandlingsomgången, och även direkt efter infusion på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. Kliniskt signifikant trombocytopeni behöver följas upp till utläkning. Överväg remittering till hematolog för handläggning.

Infektioner

I kontrollerade kliniska prövningar vid MS med upp till 2 års varaktighet förekom infektioner hos 71 % av patienterna som behandlades med LEMTRADA 12 mg jämfört med 53 % av patienterna behandlade med subkutan interferon beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogram 3 gånger i veckan), och var övervägande av mild till måttlig svårighetsgrad. Infektioner som förekom oftare hos LEMTRADA-behandlade patienter än patienter som behandlats med IFNB 1a inkluderade nasofaryngit, urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, bihåleinflammation, munherpes, influensa och bronkit. Allvarliga infektioner förekom hos 2,7 % av patienterna som behandlades med LEMTRADA jämfört med 1 % av patienterna som behandlades med IFNB-1a i kontrollerade kliniska prövningar vid MS. Allvarliga infektioner i LEMTRADA-gruppen omfattade: blindtarmsinflammation, gastroenterit, pneumoni, herpes zoster och tandinfektion. Infektionerna hade i allmänhet ordinär varaktighet och försvann efter konventionell medicinsk behandling.

Den kumulativa årsfrekvensen av infektioner var 0,99 över en uppföljningstid på i median 6,1 år (maximalt 12 år) från första LEMTRADA- exponeringen, jämfört mot 1,27 i kontrollerade kliniska studier.

Allvarliga infektioner med varicella zoster-virus, inklusive primär varicella och varicella zoster-reaktivering, inträffade oftare hos patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg (0,4 %) i kliniska prövningar, jämfört med IFNB-1a (0 %). Infektion med cervikalt humant papillomvirus (HPV), inklusive cervixdysplasi och anogenitala vårtor, har också rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg (2 %). Det rekommenderas att HPV-screening genomförs årligen för kvinnliga patienter.

Cytomegalovirusinfektioner (CMV) inräknat fall av reaktivering av CMV har rapporterats hos patienter behandlade med LEMTRADA. De flesta av fallen inträffade inom 2 månader efter påbörjad dosering av alemtuzumab. Innan behandling inleds kan utvärdering av immunologisk serostatus övervägas i enlighet med lokala riktlinjer.

Epstein-Barr virusinfektion (EBV-infektion), inklusive reaktivering samt allvarliga och ibland dödliga fall av EBV hepatit, har rapporterats hos LEMTRADA-behandlade patienter.

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA och IFNB-1a i kontrollerade kliniska prövningar. Aktiv och latent tuberkulos, inklusive några fall av spridd tuberkulos, har rapporterats hos 0,3 % av patienterna som behandlats med LEMTRADA, oftast i endemiska områden. Innan behandling sätts in måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion, enligt lokala riktlinjer.

Listerios/listeria-meningit har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA, vanligtvis inom en månad efter infusion. För att minska risken för infektion bör patienter som får LEMTRADA undvika intag av rått eller dåligt tillagat kött, mögel- och kittost och opastöriserade mejeriprodukter två veckor före, under, och i minst en månad efter LEMTRADA-infusion.

Ytliga svampinfektioner, särskilt oral och vaginal candida-infektion, inträffade oftare hos LEMTRADA-behandlade patienter (12 %) än hos patienter som behandlats med IFNB-1a (3 %) i kontrollerade kliniska prövningar vid MS.

Initiering av behandling med LEMTRADA bör senareläggas hos patienter med allvarlig aktiv infektion tills den är utläkt. Patienter som får LEMTRADA ska instrueras att rapportera symtom på infektioner till en läkare.

Profylax med oralt antiherpesmedel bör sättas in till alla patienter från och med den första dagen av behandling med LEMTRADA och fortsätta i minst 1 månad efter varje behandlingsomgång. I kliniska prövningar fick patienterna 200 mg aciklovir två gånger dagligen eller motsvarande.

LEMTRADA har inte administrerats för behandling av MS samtidigt som eller efter antineoplastiska eller immunosuppressiva behandlingar. Som med andra immunmodulerande behandlingar ska potentiella kombinationseffekter på patientens immunsystem tas med i beräkningen när administrering av LEMTRADA övervägs. Samtidig användning av LEMTRADA med någon av dessa behandlingar kan öka risken för immunosuppression.

Det finns inga uppgifter om samband mellan LEMTRADA och reaktivering av hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV) eftersom patienter med tecken på aktiva eller kroniska infektioner uteslöts ur de kliniska prövningarna. Screening av patienter med hög risk för HBV- och/eller HCV-infektion bör övervägas före behandling med LEMTRADA, och försiktighet bör iaktas vid förskrivning av LEMTRADA till patienter

som bär på HBV och/eller HCV eftersom dessa patienter kan vara i riskzonen för bestående leverskada relaterad till en potentiell virusreakivering till följd av den tidigare virusinfektionen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sällsynta fall av PML (inklusive fatala) har rapporterats hos MS-patienter efter behandling med alemtuzumab. Patienter som behandlas med alemtuzumab måste övervakas med avseende på tecken som kan tyda på PML. Riskfaktorer av speciell betydelse inkluderar tidigare immunsuppressiv behandling, särskilt andra MS-behandlingar med känd risk för att orsaka PML.

Resultat från MRT kan vara tydliga innan kliniska tecken eller symtom. Innan initiering och återinsättning av behandling av alemtuzumab bör MR-skanning göras och utvärderas gällande tecken som överensstämmer med PML. Ytterligare utvärdering, inklusive test på cerebrospinalvätska (CSF) för JC viralt DNA och upprepade neurologiska bedömningar bör utföras vid behov. Läkaren bör vara särskilt uppmärksam på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiatriska symtom). Patienter bör också rådask att informera sina anhöriga eller vårdgivare om sin behandling, eftersom de kan märka symtom som patienten inte själv är medveten om. PML bör betraktas som en differentialdiagnos hos alla MS-patienter som tar alemtuzumab med neurologiska symtom och/eller nya hjärnskador i MRT.

Om en diagnos av PML har ställts bör behandling med alemtuzumab inte påbörjas eller omstartas.

Akut akalkulös kolecystit

LEMTRADA kan öka risken för akut akalkulös kolecystit. I kontrollerade kliniska studier utvecklade 0,2 % av LEMTRADA-behandlade MS-patienter akut akalkulös kolecystit jämfört med 0 % av patienterna som behandlades med IFNβ-1a. Vid användning efter godkännande har ytterligare fall av akut akalkulös kolecystit rapporterats hos patienter behandlade med LEMTRADA. Tiden till att symtom började visa sig varierade från mindre än 24 timmar till 2 månader efter infusionen av LEMTRADA. De flesta patienter behandlades konservativt med antibiotika och tillfrisknade utan kirurgiskt ingrepp, medan andra genomgick kolecystektomi. Symtom på akut akalkulös kolecystit inkluderar buksmärta, ömhet i buken, feber, illamående och kräkningar. Akut akalkulös kolecystit är ett tillstånd som kan förknippas med hög morbiditet och mortalitet om det inte diagnostiseras tidigt och behandlas. Om akut akalkulös kolecystit misstänks, utvärdera och behandla omedelbart.

Malignitet

Som med andra immunmodulerande terapier ska försiktighet iakttas vid insättning av LEMTRADA hos patienter med tidigare och/eller pågående malignitet. Det är i dagsläget inte känt om LEMTRADA medför en högre risk för att utveckla maligniteter i tyreoida, eftersom tyreoidautoimmunitet i sig kan utgöra en riskfaktor för maligniteter i tyreoida.

Preventivmedel

Överföring via placenta och potentiell farmakologisk aktivitet av LEMTRADA observerades hos möss under dräktighet och efter födseln. Kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen samt under 4 månader efter en behandlingsomgång med LEMTRADA (se avsnitt 4.6).

Vacciner

Det rekommenderas att patienterna har slutfört lokala vaccineringskrav minst 6 veckor före behandling

med LEMTRADA. Förmågan att generera ett immunsvär mot något vaccin efter behandling med LEMTRADA har inte studerats.

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner efter en behandlingsomgång med LEMTRADA har inte formellt studerats vid kontrollerade kliniska prövningar vid MS, och ska inte administreras till MS-patienter som nyligen har fått en behandlingsomgång med LEMTRADA.

Test av/vaccinering mot varicella zoster-virusantikroppar

Som för alla immunmodulerande läkemedel bör patienter utan anamnes på vattkoppor eller utan vaccination mot varicella zoster-virus (VZV) testas för antikroppar mot VZV innan behandling med LEMTRADA påbörjas. VZV-vaccinering av antikroppsnegativa patienter bör övervägas innan behandling med LEMTRADA inleds. För full effekt av VZV-vaccination ska behandling med LEMTRADA skjutas upp till 6 veckor efter vaccinationen.

Rekommenderade laboratorietester för patientmonitorering

Klinisk undersökning och laboratorietester skall utföras med jämna mellanrum och i minst 48 månader efter den sista behandlingen med LEMTRADA för att övervaka tidiga tecken på autoimmuna sjukdomar:

- Fullständig blodstatus med differentialräkning, serumtransaminaser och serumkreatininnivåer (före behandlingsstart och därefter varje månad).
- Urinalys med mikroskopi (före behandlingsstart och därefter varje månad).
- Test av tyreoidaefunktionen, såsom nivån av tyreoidaestimulerande hormon (TSH) (före behandlingsstart och därefter var tredje månad)

Information från utanför av företaget sponsrade studier vad gäller användning av alemtuzumab före godkännandet för försäljning av LEMTRADA

Följande biverkningar har identifierats före registreringen av LEMTRADA under användning av alemtuzumab för behandling av kronisk lymfatisk B-cellsleukemi (B-KLL), samt för behandling av andra sjukdomar, i allmänhet vid högre och tätare dosering (t.ex. 30 mg) än vad som rekommenderas för behandling av MS. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av obestämd storlek är det inte alltid möjligt att med säkerhet beräkna frekvensen eller fastställa ett orsakssamband med exponering för alemtuzumab.

Autoimmun sjukdom

Autoimmuna händelser som rapporterats hos alemtuzumab-behandlade patienter omfattar neutropeni, hemolytisk anemi (inklusive ett dödligt fall), förvärvad hemofili, anti-GBM-sjukdom och tyreoidasjukdom. Allvarliga och ibland dödliga autoimmuna tillstånd inklusive autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun trombocytopeni, aplastisk anemi, Guillain-Barrés syndrom och kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati har rapporterats hos alemtuzumab-behandlade icke-MS-patienter. Ett positivt Coombs-test har rapporterats hos en alemtuzumab-behandlad cancerpatient. Ett dödsfall i samband med transfusionsrelaterad transplantat-mot-värd-reaktion har rapporterats hos en alemtuzumab-behandlad cancerpatient.

Infusionsrelaterade reaktioner

Allvarliga och ibland dödliga infusionsrelaterade reaktioner inklusive bronkospasm, hypoxi, synkope, lunginfiltrat, akut respiratorisk insufficiens, andningsstillestånd, hjärtinfarkt, arytmier, akut hjärtinsufficiens

och hjärtstillestånd har observerats hos icke-MS-patienter som behandlats med alemtuzumab med högre och mer frekventa doser än vad som används vid MS. Svår anafylaxi och andra överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock och angioödem har också rapporterats.

Infektioner och infestationer

Allvarliga och ibland dödliga virus, bakterier, protozoer, och svampinfektioner, inklusive sådana som beror på reaktivering av latent infektioner, har rapporterats hos icke-MS-patienter som behandlats med alemtuzumab med högre och tätare doser än vad som används vid MS.

Blodet och lymfsystemet

Allvarliga blödningsreaktioner har rapporterats hos icke-MS-patienter.

Hjärtat

Hjärtsvikt, kardiomyopati och minskad ejektionsfraktion har rapporterats hos alemtuzumab-behandlade icke-MS-patienter som tidigare behandlats med potentiellt kardiotoxiska medel.

Epstein-Barr virusassocierade lymfoproliferativa sjukdomar

Epstein-Barr virusassocierade lymfoproliferativa sjukdomar har observerats.

LEMTRADA innehåller natrium och kalium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per infusion d.v.s. är näst intill "kaliumfritt". Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per infusion d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts för LEMTRADA med den rekommenderade dosen för patienter med MS. I en kontrollerad klinisk studie på MS-patienter som nyligen behandlats med beta-interferon och glatirameracetat krävdes att behandlingen avslutades 28 dagar innan behandling med LEMTRADA påbörjades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Serumkoncentrationerna av alemtuzumab var låga eller icke detekterbara inom cirka 30 dagar efter varje behandlingsomgång. Kvinnor i fertil ålder måste därför använda effektiva preventivmedel under en behandlingsomgång med LEMTRADA samt upp till 4 månader efter varje behandlingsomgång.

Graviditet

Det finns begränsat med data från användning av alemtuzumab hos gravida kvinnor. LEMTRADA ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret.

Det är känt att humant IgG passerar placentabarriären. Alemtuzumab skulle därför kunna passera placentabarriären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om alemtuzumab kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan.

Tyreoidearubbningar (se avsnitt 4.4 *Tyreoidearubbningar*) innebär särskilda risker för gravida kvinnor. Vid obehandlad hypotyreos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom

mental retardation och dvärgväxt. Hos mödrar med Graves sjukdom kan tyreoidestimulerande hormonreceptorantikroppar hos modern överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Graves sjukdom.

Amning

Alemtuzumab har detekterats i mjölk och hos avkomma från ammande honmöss.

Det är okänt om alemtuzumab utsöndras i bröstmjöl. En risk för det ammande nyfödda/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning bör därför avbrytas under varje behandlingsomgång med LEMTRADA samt under 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjöl uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för det ammande nyfödda/spädbarnet.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga kliniska säkerhetsdata om effekterna av LEMTRADA på fertilitet. I en delstudie på 13 manliga patienter behandlade med LEMTRADA (som behandlats med antingen 12 mg eller 24 mg) sågs inga tecken på aspermi, azoospermi, bestående minskat antal spermier, störningar av motilitet eller en ökning av morfologiska abnormiteter hos spermerna.

Det är känt att CD52 förekommer i reproduktiv vävnad hos människor och gnagare. Djurdata har visat effekter på fertiliteten hos humaniserade möss (se avsnitt 5.3), men baserat på tillgängliga data är en potentiell påverkan på humanfertilitet under exponeringen okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

LEMTRADA har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

De flesta patienter får IAR:er som uppkommer under, eller inom 24 timmar efter, behandling med LEMTRADA. Vissa IAR:er (t.ex. yrsel) kan tillfälligt påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner och försiktighet ska iaktas tills dessa reaktioner har gått över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen i kliniska studier

Totalt 1 486 patienter som behandlats med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) utgjorde säkerhetspopulationen vid en poolad analys av kliniska MS-studier med en uppföljningstid på i median 6,1 år (maximalt 12 år), vilket resulterade i 8 635 patientår av säkerhetsuppföljning.

De viktigaste biverkningarna var autoimmunitet (ITP, tyreoidarubbningar, nefropatier, cytopenier), IAR:er och infektioner. Dessa beskrivs i avsnitt 4.4.

De vanligaste biverkningarna av LEMTRADA (hos ≥ 20 % av patienterna) var hudutslag, huvudvärk, feber och luftvägsinfektioner.

Lista över biverkningar

Nedanstående tabell är baserad på poolade säkerhetsdata från alla LEMTRADA-patienter som behandlats med 12 mg under all tillgänglig uppföljning i kliniska studier. Biverkningar anges efter Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), systemorgansystem (SOC) och föredragen term (PT (preferred term)). Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd

frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i studie 1, 2, 3 och 4 som observerats hos patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg och övervakning efter godkännande för försäljning

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, herpesvirus-infektion ¹	Herpes zoster-infektioner ² , nedre luftvägsinfektioner, gastroenterit, oral candida, vulvovaginal candida, influensa, öroninfektion, pneumoni, vaginal infektion, tandinfektion	Onykomykos, gingivit, hudmykoser, tonsillit, akut sinusit, cellulit, tuberkulos, cytomegalovirus-infektion		Listerios/listeriameningit, reaktivering av Epstein-Barr virusinfektion (EBV-infektion) (inklusive reaktivering)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudpapillom			
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni, leukopeni, inklusive neutropeni	Lymfadenopati, idiopatisk trombocytopeni purpura, trombocytopeni, anemi, minskad hematokrit, neutrofili, leukocytos	Pancytopeni, hemolytisk anemi, förvärvad hemofili A	Hemafagocytisk lymfohistiocytos (HLH), trombotisk trombocytopeni purpura (TTP)	
Immunsystemet		Cytokinfrisättnings syndrom*, överkänslighet inklusive anafylaxi*	Sarkoidos		
Endokrina systemet	Basedows sjukdom, hypertyreos, hypotyreos	Autoimmun tyroidit inklusive subakut tyroidit, struma, anti-tyreoid-antikroppar-positiv			

Metabolism och nutrition			Minskad aptit		
Psykiska störningar		Sömnlöshet*, ångest, depression			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	MS-skov, yrsel*, hypestesi, parestesi, tremor, dysgeusi*, migrän*	Sensorisk störning, hyperestesi, spänningshuvudvärk, autoimmun encefalit		Hemorragisk stroke **, halskärldsdissektion **
Ögon		Konjunktivit, endokrin ofalmopati, dimsyn	Diplopi		
Öron och balansorgan		Svindel	Öronvärk		
Hjärtat	Takykardi*	Bradykardi*, palpitationer*	Förmaksflimmer*		Myokardiell ischemi**, hjärtinfarkt**
Blodkärl	Flush*	Hypotoni*, hypertoni*			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*, hosta, näsblod, hicka, orofaryngeal smärta, astma	Trånghetskänsla i svalget*, halsirritation, pneumonit		Alveolär lungblödning**
Magtarmkanalen	Illamående*	Buksmärtor, kräkningar, diarré, dyspepsi*, stomatit	Förstoppning, gastroesofageal reflux, gingival blödning, muntorrhet, dysfagi, gastrointestinala sjukdomar, gastrointestinal blödning		
Lever och gallvägar		Förhöjt aspartat-aminotransferas (ASAT), förhöjt alaninamino-transferas (ALAT)	Kolecystit innefattande akalkulös kolecystit och akut akalkulös kolecystit		Autoimmun hepatit, Hepatit (associerad med EBV-infektion)
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria*, hudutslag*, klåda*, generaliserade utslag*	Erytem*, ekkymos, alopeci, hyperhidros, akne, hudskada, dermatit	Blåsor, nattliga svettningar, ansiktssvullnad, eksem, vitiligo, alopecia areata		
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Myalgi, muskelsvaghet, ledvärk,	Muskuloskeletal stelhet, obehag i lemmar		Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD)

		ryggsmärtor, smärta i extremiteter, muskelspasmer, nacksmärta, muskuloskeletal smärta			
Njurar och urinvägar		Proteinuri, hematuri	Nefrolitiasis, ketonuri, nefropatier inklusive anti-GBM-sjukdom		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi, oregelbunden menstruation	Cervikal dysplasi, amenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber*, trötthet*, frossa*	Obehag i bröstet*, smärta*, perifert ödem, asteni, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta vid infusionsstället			
Undersökningar		Förhöjt blodkreatinin	Viktnedgång, viktökning, minskat antal röda blodkroppar, positivt bakterietest, ökning i blodglukos, genomsnittlig cellvolymökning		
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer		Blåmärke, infusionsrelaterad reaktion			

¹Herpesvirusinfektioner inkluderar PTs: Oral herpes, Herpes simplex, Genital herpes, Herpesvirusinfektion, Genital herpes simplex, Herpes dermatit, Oftalmisk herpes simplex, Herpes simplex serologi positiv.

²Herpes zosterinfektioner inkluderar PTs: Herpes zoster, Herpes zoster kutan spridd, Oftalmisk herpes zoster, Herpes oftalmisk, Herpes zosterinfektion neurologisk, Herpes zoster meningit.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Termer som är markerade med asterisk (*) i tabell 1 innefattar biverkningar som rapporterats som infusionsrelaterade reaktioner.

Termer som är märkta med två asterisker (**) i tabell 1 innefattar biverkningar som observerats efter godkännande, där tid till uppkomst av dessa tillstånd, i en majoritet av fallen, inträffade inom 1-3 dagar efter infusionen av LEMTRADA, efter vilken som helst av doserna under behandlingsomgången.

Neutropeni

Fall av allvarlig (inklusive dödsfall) neutropeni har rapporterats inom 2 månader efter LEMTRADA-infusion.

Säkerhetsprofil i långtidsuppföljning

Typen av biverkningar, inkluderat allvarlighet och svårighetsgrad som observerats i LEMTRADA-behandlingsgrupperna under uppföljning och från patienter med ytterligare behandlingsomgångar, liknade dem i den aktiva kontrollstudien. Incidensen av IAR:er var högre i första omgången än i efterföljande omgångar.

Bland de patienter som fortsatte efter kontrollerade kliniska studier och som inte erhöll ytterligare LEMTRADA-behandling efter de 2 initiala behandlingsomgångarna, var frekvensen (händelser per personår) av de flesta biverkningar jämförbara med, eller mindre, år 3-6 jämfört med år 1 och 2. Frekvensen av tyreoidabiverkningar var högst tredje året och minskade därefter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I kontrollerade kliniska provningar fick två MS-patienter av misstag upp till 60 mg LEMTRADA (dvs. total dos under den inledande behandlingsomgången) i en enda infusion och upplevde allvarliga reaktioner (huvudvärk, hudutslag och antingen hypotoni eller sinustakykardi). Större doser av LEMTRADA än de som testats i kliniska studier kan öka intensiteten och/eller varaktigheten av infusionsrelaterade biverkningar eller dess effekter på immunförsvaret.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av alemtuzumab. Behandlingen består av utsättande av läkemedlet och symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, Monoklonala antikroppar, ATC-kod: L04AG06.

Verkningsmekanism

Alemtuzumab är en rekombinant, DNA-deriverad humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot cellytan på 21-28 kD glykoprotein CD52. Alemtuzumab är en IgG1-kappa-antikropp med humant variabelt ramverk och konstanta regioner samt komplementära styrande regioner från en murin (råtta) monoklonal antikropp. Antikroppen har en molekylvikt på cirka 150 kD.

Alemtuzumab binder till CD52, ett antigen som förekommer i höga nivåer på cellytan på T- (CD3+) och B- (CD19+) lymfocyter och i lägre nivåer på NK-celler, monocyter och makrofager. Få eller inga CD52 har upptäckts på neutrofiler, plasmaceller eller stamceller från benmärg. Alemtuzumab agerar genom antikroppsberoende cellulär cytolys och komplementförmiddad lysering efter att ha bundit till cellytan på T- och B-lymfocyter.

Den mekanism genom vilken LEMTRADA utövar dess terapeutiska effekter vid MS är inte helt klarlagd. Forskningen tyder emellertid på immunmodulerande effekter genom utarmning och återbildning av lymfocyter, inklusive:

- Förändringar av antalet, proportionerna och egenskaperna hos vissa undergrupper av lymfocyter efter behandling
- Ökad förekomst av regulatoriska T-cellsundergrupper
- Ökad förekomst av minnes-T- och B-lymfocyter
- Övergående effekter på delar av den medfödda immuniteten (dvs neutrofiler, makrofager, NK-celler)

Minskningen av nivån av cirkulerande B- och T-celler till följd av LEMTRADA-behandling och den efterföljande återbildningen av immunceller kan minska risken för skov, vilket i slutänden kan fördröja sjukdomsförloppet.

Farmakodynamisk effekt

LEMTRADA utarmar cirkulerande T- och B-lymfocyter efter varje behandlingsomgång, med de lägsta observerade värdena en månad efter en behandlingsomgång (den tidigaste tidpunkten efter behandlingen i fas 3-studierna). Lymfocyter återbildas över tiden och B-cellsåterhämtningen är vanligtvis avslutad inom 6 månader. Antalet CD3+- och CD4+-lymfocyter stiger långsammare mot normalvärdena, och har i allmänhet inte återgått till ursprungs nivåerna 12 månader efter behandlingen. Cirka 40 % av patienterna hade totala lymfocytantal som nådde den nedre gränsen för normalvärde (LLN) 6 månader efter varje behandlingsomgång och cirka 80 % av patienterna hade totala lymfocytantal som nådde LLN 12 månader efter varje omgång.

Neutrofiler, monocyter, eosinofiler, basofiler och NK-celler påverkas endast övergående av LEMTRADA.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av alemtuzumab vid MS har utvärderats i 3 randomiserade, bedömarblindade (rater blinded) kliniska prövningar med jämförelse mot aktivt behandlade patienter med RRMS och 1 okontrollerad bedömarblindad förlängningsstudie.

Studie uppläggning/demografi för studie 1, 2, 3 och 4 ses i tabell 2.

Tabell 2: Studieuppläggning och egenskaper vid start för studie 1, 2, 3 och 4			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studiens namn	CAMMS323	CAMMS32400507	CAMMS223
	(CARE-MS I)	(CARE-MS II)	
Studiens uppläggning	Kontrollerad, randomiserad, bedömarblindad		Kontrollerad, randomiserad, bedömarblindad

		Kontrollerad, randomiserad, bedömar- och dosblindad	
Sjukdomshistoria	Patienter med aktiv MS, definierat som minst 2 skov under de föregående 2 åren.		Patienter med aktiv MS, definierat som minst 2 skov under de föregående 2 åren och 1 eller fler kontrasthöjande lesioner
Varaktighet	2 år		3 år [‡]
Studiepopulation	Behandlingsnaiva patienter	Patienter med inadekvat respons på tidigare behandling*	Behandlingsnaiva patienter
Egenskaper vid start av studie			
Medelålder (år)	33	35	32
Genomsnittlig /median varaktighet på sjukdomen	2,0/1,6 år	4,5/3,8 år	1,5/1,3 år
Genomsnittlig varaktighet av tidigare MS-behandling (≥1 läkemedel använt)	Ingen	36 månader	Ingen
% som fått ≥2 tidigare MS-behandlingar	Ej relevant	28 %	Ej relevant
Genomsnittlig EDSS-poäng vid start av studien	2,0	2,7	1,9
Studie 4			
Studiens namn	CAMMS03409		
Studiens uppläggning	Okontrollerad, bedömarblindad förlängningsstudie		
Studiepopulation	Patienter som deltog i CAMMS223, CAMMS323, eller CAMMS32400507 (se baslinjeegenskaper ovan)		
Förlängningstid	4 år		

* Definierat som patienter som har upplevt minst ett skov under behandling med beta-interferon eller glatirameracetat efter att ha fått behandling med läkemedel under minst sex månader.

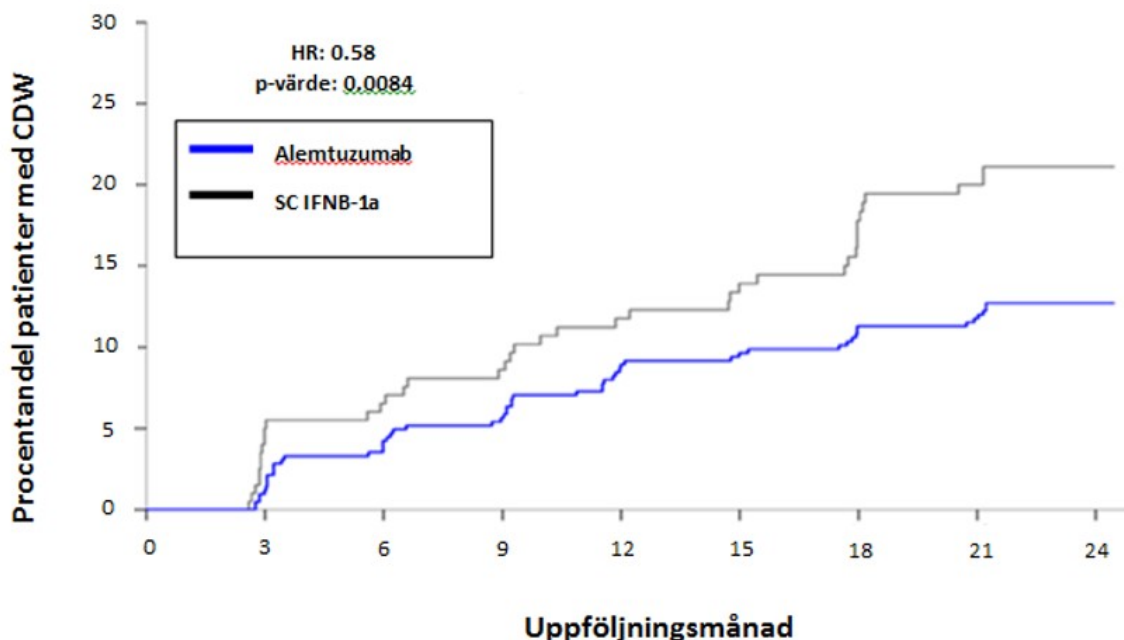
‡ Studiens primära endpoint blev 3 år. Ytterligare uppföljning gav data för i median 4,8 år (maximalt 6,7 år).

Resultat för studie 1 och 2 visas i tabell 3

Tabell 3: Viktiga kliniska och MRI-endpoints från studie 1 och 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiens namn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniska endpoints	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Skovfrekvens ¹			0,26	0,52

ARR (Annualised relapse rate) (95 % CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	(0,21, 0,33)	(0,41, 0,66)
Frekvenskvot (rate ratio) (95 % CI) Riskminskning	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p <0,0001)	
Funktionsnedsättning ¹ (Confirmed Disability Worsening [CDW]) ² Patienter med CDW vid 6 månader (95 % CI)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Relativ risk (hazard ratio) (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Patienter som var skovfria år 2 (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Förändring från studiestart av EDSS år 2 ³ (95 % CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
MRI-endpoints (0-2 år)				
Medianförändring (%) av MRI-T2-lesionsvolym	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Patienter med nya eller förstorade T2-lesioner under år 2	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Patienter med gadoliniumförstärkta lesioner under år 2	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Patienter med nya hypointensiva T1-lesioner under år 2	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Medianförändring (%) av hjärnans parkymala fraktion	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Co-primära endpoints: ARR och CDW. Om minst en av två co-primära endpoints uppfylldes ansågs studien uppfylla sitt mål. 2 CDW definierades som en ökning med minst 1 poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS) om EDSS-poängen vid start var $\geq 1,0$ (1,5 poängs ökning för patienter med en EDSS vid start = 0) och som kvarstod i 6 månader. 3 Estimerad genom att använda en blandad modell för upprepande åtgärder.				

Figur 1: Tid till 6-månaders CDW i studie 2



Skovens svårighetsgrad

I linje med effekten på skovfrekvensen visade stödjande analyser från Studie 1 (CAMMS323) att LEMTRADA 12 mg/dag ledde till att signifikant färre LEMTRADA-behandlade patienter upplevde allvarliga skov (61 % minskning, $p = 0,0056$) och signifikant färre skov som ledde till steroidbehandling (58 % minskning, $p < 0,0001$) jämfört med IFNB-1a.

Stödjande analyser från Studie 2 (CAMMS32400507) visade att LEMTRADA 12 mg/dag ledde till att signifikant färre patienter behandlade med LEMTRADA upplevde svåra skov (48 % minskning, $p = 0,0121$) och signifikant färre skov ledde till steroidbehandling (56 % minskning, $p < 0,0001$) eller till sjukhusvistelse (55 % minskning, $p = 0,0045$) jämfört med IFNB-1a.

Bekräftad funktionshinderförbättring (Confirmed disability improvement (CDI))

Tid till CDI-debut definierades som en minskning med minst 1 poäng av EDSS från en EDSS-poäng vid studiestart ≥ 2 och som kvarstod i minst sex månader. CDI är ett mått på bestående förbättring av funktionsnedsättning. 29 % av patienterna som behandlades med LEMTRADA nådde CDI i studie 2, medan endast 13 % av de subkutant IFNB-1a-behandlade patienterna nådde denna endpoint. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p=0,0002$).

Studie 3 (fas 2-studien CAMMS223) utvärderade säkerheten och effekten av LEMTRADA på patienter med RRMS under loppet av 3 år. Patienterna hade en EDSS från 0-3,0, minst två kliniska skov av MS under de föregående två åren och ≥ 1 gadoliniumförstärkt lesion vid studiens början. Patienterna hade inte tidigare fått behandling för MS. Patienterna behandlades med LEMTRADA 12 mg/dag ($N = 108$) eller 24 mg/dag ($n = 108$) vilket administrerades en gång per dag under fem dagar vid månad 0 och under tre dagar vid månad 12 eller subkutant IFNB-1a 44 μg ($N = 107$) administrerat tre gånger per vecka under tre år. Fyrtiosex patienter fick en tredje behandlingsomgång med LEMTRADA med 12 mg/dag eller 24 mg/dag under tre dagar vid månad 24.

Vid år 3 minskade LEMTRADA risken för 6-månaders-CDW med 76 % (riskkvot 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) och reducerade ARR med 67 % (frekvenskvot 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) jämfört med subkutant IFNB 1a. LEMTRADA 12 mg/dag ledde till signifikant lägre EDSS-poäng (förbättrats från studiestart) under två års uppföljning jämfört med IFNB-1a ($p < 0,0001$).

I en undergrupp av patienter med RRMS med 2 eller fler skov under det föregående året och med minst 1 gadoliniumförstärkt T1-lesion vid studiens början, var den årliga skovfrekvensen 0,26 (95% CI: 0,20, 0,34) i

gruppen behandlade med LEMTRADA (n = 205) och 0,51 (95% CI: 0,40, 0,64) i IFNB-1a-gruppen (n = 102) (p<0,0001). Denna analys inkluderar endast data från fas 3 studier (CAMMS324 och CAMMS323) på grund av skillnader i MRI-algoritmer mellan fas 2 och fas 3 studier. Dessa resultat erhöles från en post hoc analys och bör tolkas med försiktighet.

Data på långtidseffekter

Studie 4 var en fas 3, multicenter-, öppen-, bedömarblindad-förlängningsstudie för utvärdering av effekt och säkerhet i patienter med RRMS som deltog i studie 1, 2 eller 3 (tidigare fas 3- och fas 2- studier) för att bedöma långsiktig effekt och säkerhet av LEMTRADA. Studien tillför effekt- och säkerhetsdata över i median 6 år från inträde i studie 1 och 2. Patienterna i förlängningsstudien (studie 4) hade möjlighet att erhålla ytterligare behandlingsomgång(ar) med LEMTRADA vid behov, då ihållande sjukdomsaktivitet dokumenterats, definierat som förekomst av minst ett MS-skov och/eller ≥ 2 nya eller växande hjärn- eller ryggmärgsskador vid magnetisk resonanstomografi (MRI). Den/de extra behandlingsomgången/arna med LEMTRADA administrerades med 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), minst 12 månader efter den föregående behandlingsomgången.

91,8 % av patienterna som behandlats med 12 mg LEMTRADA i studie 1 och 2 trädde in i studie 4. 82,7 % av dessa patienter slutförde studien. Uppskattningsvis hälften (51,2 %) av patienterna som tidigare behandlats med 12 mg/dag av LEMTRADA i studie 1 och 2 och som deltog i studie 4, gavs enbart de 2 initiala behandlingsomgångarna av LEMTRADA och ingen ytterligare sjukdomsmodifierande behandling under hela uppföljningen på 6 år.

46,6 % av patienterna som initialt behandlats med 12 mg/ dag av LEMTRADA i studie 1 och 2 erhöil ytterligare behandlingsomgångar efter dokumenterade belägg för aktiv MS (skov och/eller MRI) och efter beslut från behandlande läkare. Inga egenskaper vid studieinträdet identifierade patienter som senare kom att erhålla en eller flera ytterligare behandlingsomgångar.

Under 6 år från första behandlingen med LEMTRADA, uppvisade patienter som fortsatte i uppföljning värden av MS-återfall, hjärnskador på MR och hjärnvolympförlust som överensstämde med LEMTRADAs behandlingseffekter under studierna 1 och 2 samt övervägande stabila eller förbättrade funktionshinder. ARR för patienter, inklusive uppföljning i studie 4, som ursprungligen behandlats med LEMTRADA i studierna 1 respektive 2 var 0,17 och 0,23, CDW sågs i 22,3 % och 29,7 %, medan 32,7 % och 42,5 % uppnådde CDI. För varje år i studie 4 fortsatte patienter från båda studierna att uppvisa en låg risk att bilda ny T2 (27,4 % -33,2 %) eller gadoliniumförstärkande skador (9,4 % till 13,5 %) och den årliga procentförändringen av parenkymfraktionen i hjärnan varierade i median från 0,19 % till -0,09 %.

Bland patienter som fick en eller två ytterligare behandlingsomgångar av LEMTRADA observerades förbättringar vid återfallshastighet, MRI-aktivitet och genomsnittliga funktionshinder efter en första eller andra LEMTRADA-återbehandling (omgång 3 och 4) jämfört med resultaten från föregående år. För dessa patienter minskade ARR från 0,79 under året innan omgång 3 till 0,18 ett år senare och medelvärde för EDSS-poängen minskade från 2,89 till 2,69. Andelen patienter med nya eller förstorande T2-lesioner minskade från 50,8 % under året innan omgång 3 till 35,9 % ett år senare och nya gadoliniumhöjande lesioner från 32,2 % till 11,9 %. Liknande förbättringar i ARR, EDSS medelvärde, T2 och gadoliniumförstärkande skador sågs efter omgång 4 jämfört med året innan. Dessa förbättringar upprätthölls därefter, men inga konkreta slutsatser kan göras med avseende på den långsiktiga effekten (t.ex. 3 och 4 år efter ytterligare behandlingsomgångar) eftersom många patienter avslutade studien innan de nått dessa tidpunkter.

Fördelarna och riskerna med 5 eller fler behandlingsomgångar har inte helt fastställts.

Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns det risk för immunogenicitet. Data återspeglar andelen patienter vars testresultat ansågs positiva för antikroppar mot alemtuzumab med användning av en enzymkopplad immunabsorberande analys (ELISA) och bekräftades genom en kompetitiv bindningsanalys. Positiva prover utvärderades ytterligare med avseende på tecken på in vitro-hämning genom användning av en flödescytometrianalys. Patienter i kliniska prövningar vid MS fick serumprover tagna en, tre och 12 månader efter varje behandlingsomgång för att bestämma förekomsten av anti-alemtuzumab-antikroppar. Cirka 85 % av patienterna som fick LEMTRADA testade positivt för anti-alemtuzumab-antikroppar under studien, och ≥ 90 % av dessa patienter testade även positivt för antikroppar som hämmade alemtuzumab-bindning in vitro. De patienter som utvecklade anti-alemtuzumab-antikroppar gjorde detta vid 15 månader efter första exponeringen. Efter 2 behandlingsomgångar fanns inget samband mellan förekomsten av anti-alemtuzumab- eller hämmande anti-alemtuzumab-antikroppar och en minskning av effekt, förändrad farmakodynamik eller förekomsten av biverkningar, inklusive infusionsrelaterade reaktioner. Höga halter anti-alemtuzumab-antikroppar som sågs hos vissa patienter var associerade med ofullständig lymfocytuttömning efter en tredje eller fjärde behandlingsomgången, men det fanns ingen tydlig verkan från anti-alemtuzumab-antikropparna på den kliniska effekt- och säkerhetsprofilen av LEMTRADA.

Incidensen av antikroppar är starkt beroende av analysens känslighet och specificitet. Dessutom kan den observerade incidensen av antikroppar (inklusive hämmande antikroppar) i en analys påverkas av flera faktorer, inklusive analysmetod, provhantering, tidpunkten för provtagning, samtidig medicinering och underliggande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av incidensen av antikroppar mot LEMTRADA med incidensen av antikroppar mot andra produkter vara vilseledande.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alemtuzumab för behandling av multipel skleros hos barn i åldrarna nyfödda upp till 10 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för LEMTRADA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för RRMS (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för alemtuzumab utvärderades på sammanlagt 216 patienter med RRMS som fick intravenösa infusioner med antingen 12 mg/dag eller 24 mg/dag på fem på varandra följande dagar, följt av tre på varandra följande dagar 12 månader efter den första behandlingsomgången. Serumkoncentrationer ökade med varje dos under en behandlingsomgång, med de högsta observerade koncentrationerna efter den sista infusionen under en behandlingsomgång. Administration av 12 mg/dag resulterade i en genomsnittlig $C_{\max}$ på 3014 ng/ml dag fem i den initiala behandlingsomgången och 2276 ng/ml dag tre i den andra behandlingsomgången. Alfa-halveringstiden uppskattades till fyra till fem dagar och var jämförbar mellan behandlingsomgångarna och ledde till låga eller icke detekterbara serumkoncentrationer inom cirka 30 dagar efter varje omgång.

Alemtuzumab är ett protein för vilket den förväntade metaboliska vägen är nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror genom brett distribuerade proteolytiska enzymer. Inga klassiska biotransformationsstudier har utförts.

Utifrån tillgänglig data kan inga slutsatser dras om farmakokinetiken för LEMTRADA med avseende på effekten av etnicitet och kön. Farmakokinetiken för alemtuzumab vid RRMS har inte studerats hos patienter i åldern 55 år och äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes och mutagenes

Inga studier har utförts för att bedöma den karcinogena eller mutagena potentialen för alemtuzumab.

Fertilitet och reproduktion

Behandling med intravenöst alemtuzumab med doser upp till 10 mg/kg/dag, administrerat under fem på varandra följande dagar (AUC 7,1 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad daglig dos) hade ingen effekt på fertilitet och reproduktionsförmåga hos huCD52-transgena hanmöss. Antalet normala spermier var signifikant reducerat (<10 %) jämfört med kontrollerna, och procentandelen onormala spermier (lossnade huvuden eller inga huvuden) hade ökat signifikant (upp till 3 %). Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten och ansågs därför inte allvarliga.

Hos honmöss som fick doser av alemtuzumab upp till 10 mg/kg/dag intravenöst (AUC 4,7 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad daglig dos) under fem på varandra följande dagar före samboende med hanmöss av vild typ var det genomsnittliga antalet corpora lutea och implantationsställen per mus avsevärt reducerat jämfört med vehikelbehandlade djur. Minskad viktuppgång under dräktigheten i förhållande till vehikelkontrollerna observerades hos dräktiga möss som fått dosen 10 mg/kg/dag.

En reproduktionstoxicitetsstudie på dräktiga honmöss som fick doser av alemtuzumab upp till 10 mg/kg/dag intravenöst (AUC 2,4 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad daglig dos 12 mg/dag) under fem på varandra följande dagar under dräktigheten resulterade i betydande ökning av antalet kullar med samtliga foster döda eller resorberade, tillsammans med en åtföljande minskning av antalet kullar med livskraftiga foster. Inga externa, mjukvävnads- eller skelettmisbildningar eller variationer observerades vid doser upp till 10 mg/kg/dag.

Överföring till placenta och potentiell farmakologisk aktivitet av alemtuzumab observerades hos möss under dräktighet och efter födseln. I studier på möss observerades förändringar av antalet lymfocyter hos avkomma som exponerats för alemtuzumab under dräktigheten med doser upp till 3 mg/kg/dag, administrerat under fem på varandra följande dagar (AUC 0,6 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad daglig dos 12 mg/dag). Kognitiv, fysisk och sexuell utveckling hos avkomma som exponerats för alemtuzumab under diandet påverkades inte vid doser upp till 10 mg/kg/dag av alemtuzumab.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat (E339)
Dinatriumedetatdihydrat
Kaliumklorid (E508)
Kaliumdivätefosfat (E340)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Koncentrat

4 år

Utspädd lösning

Kemisk och fysiskalisk hållbarhet under användning har påvisats i 8 timmar vid 2 °C - 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel rekommenderas att produkten används omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och skall normalt inte överstiga 8 timmar vid 2 °C - 8 °C, om den skyddas mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Koncentrat

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LEMTRADA levereras i en 2 ml klar injektionsflaska med butylgummipropp och aluminiumförslutning med ett avsnäppbart lock av plast.

Förpackningsstorlek: kartong med en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innehållet i injektionsflaskan ska inspekteras för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering . Använd den inte om det förekommer partiklar eller om koncentrationen är missfärgat. Skaka inte injektionsflaskorna före användning.

För intravenös administrering ska 1,2 ml LEMTRADA dras upp från injektionsflaskan till en spruta med aseptisk teknik. Injicera detta i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning. Detta läkemedel får inte spädas med andra lösningsmedel. Påsen ska vändas försiktigt för att blanda lösningen.

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa steriliteten hos den färdigberedda lösningen. Det rekommenderas att den utspädda produkten administreras omedelbart. Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/869/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 12 september 2013

Förnyat godkännande: 2 juli 2018

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

April 2024 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>