

Lemtrada

▼ MR EF

Sanofi AB

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 12 mg
(klar, färglös till svagt guldfärgat koncentrat till infusionsvätska lösning)

Selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Alemtuzumab

ATC-kod:

L04AA34

Läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2016-06-21.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

LEMTRADA är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Infektion med humant immunbristvirus (hiv).

Dosering

Behandling med LEMTRADA bör initieras och övervakas av en neurolog med erfarenhet av behandling av MS-patienter. Specialister och utrustning som krävs för snabb diagnos och hantering av de vanligaste biverkningarna, särskilt autoimmuna tillstånd och infektioner, ska finnas tillgänglig.

Resurser för hantering av 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 LEMTRADA är 12 mg/dag, administrerat genom intravenös infusion under två behandlingsomgångar.

- Initial behandlingsomgång: 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 initiala behandlingsomgången.

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

Uppföljning av patienter

Behandlingen rekommenderas att ges i två behandlingsomgångar (se dosering) med säkerhetsuppföljning av patienterna från insättandet av behandlingen till och med 48 månader efter den sista infusionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Premedicinering

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

Utöver detta kan även premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika 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 Varningar och försiktighet). I de kliniska prövningarna fick patienterna 200 mg aciklovir två gånger dagligen eller motsvarande.

Äldre

De kliniska studierna omfattade inga patienter över 55 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.

Pediatrik 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.

Administreringsätt

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

OBS: Den utspädda lösningen ska ljusskyddas under infusionen.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

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 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen av LEMTRADA.

Autoimmunitet

Behandling kan leda till att autoantikroppar bildas och ökar risken för autoimmunmedierade tillstånd, t.ex. immunologisk trombocytopeni (ITP), tyreoidearubbingar eller, i sällsynta fall, nefropatier (t.ex. antiglomerulär basalmembranssjukdom). Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare autoimmuna tillstånd andra än MS, även om tillgängliga data inte talar för någon försämring av tidigare autoimmuna tillstånd efter behandling med alemtuzumab.

Immunologisk trombocytopeni (ITP)

Allvarliga fall av ITP har observerats hos cirka 1 % av de MS-patienter som behandlats i kontrollerade kliniska prövningar. I en av dessa kontrollerade kliniska prövningar med patienter med MS, utvecklade en patient ITP som upptäcktes försent. Patienten avled av intracerebrala blödningar. Detta föranledde att krav på månatlig blodmonitorering infördes. ITP-debuten har i allmänhet skett mellan 14 och 36 månader efter den första exponeringen. 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 ställas. 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 till och med 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 prövningar 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.

Den potentiella risken med fortsatt behandling med LEMTRADA efter förekomst av ITP är okänd.

Nefropatier

Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM), har observerats hos 0,3 % av patienterna i kliniska prövningar vid MS och vanligen uppträtt inom 39 månader efter den sista administreringen av LEMTRADA. I de kliniska prövningarna 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 hemoptyos förekomma vid anti-GBM-sjukdom. Hemoptyos kan också vara indikativt för ITP (se ovan) och en lämplig differentialdiagnos måste ställas. 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 till och med 48 månader efter den sista infusionen. Urinalys med mikroskopi ska tas före insättning och därefter varje månad till och med 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.

Den potentiella risken med fortsatt behandling med LEMTRADA efter förekomst av nefropatier är okänd.

Tyreoidearubbningar

Autoimmuna tyreoidearubbningar har observerats hos uppskattningsvis 36 % av patienterna som i kliniska provningar behandlades med 12 mg LEMTRADA mot MS och följdes under 48 månader efter den 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). Hos patienter med pågående tyreoidearubbning bör LEMTRADA administreras om den möjliga nyttan överväger de möjliga riskerna. De observerade autoimmuna tyreoidearubbningarna inbegrep hypertyreos eller hypotyreos. De flesta fallen var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. Före godkännandet av LEMTRADA inträffade allvarliga tyreoidearubbningar hos <1 % av patienterna och endast Basedows sjukdom (även känd som Graves sjukdom), hypertyreos och hypotyreos förekom hos fler än en patient. De flesta tyreoidearubbningarna hanterades med konventionell medicinsk behandling, men vissa patienter behövde genomgå kirurgiska ingrepp. I kliniska provningar tilläts patienter som utvecklat tyreoidearubbningar fortsätta behandling med LEMTRADA. Även om erfarenheten är begränsad upplevde dessa patienter i regel inte någon försämring av tyreoidesjukdomens svårighetsgrad. Fortsatt behandling med LEMTRADA ska övervägas på individuell basis med hänsyn till det kliniska tillståndet hos respektive patient.

Funktionstester av sköldkörteln, såsom nivåer av tyreoidestimulerande 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.

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

I de kliniska provningarna var patientens antityreoidesaperoxid (anti-TPO)-antikroppstatus före behandling inte indikativ för utvecklingen av en tyreoidarelaterad biverkning. Hälften av patienterna som testade positivt och en fjärdedel av patienterna som testade negativt för anti-TPO-antikroppar vid start utvecklade en tyreoidearubbning. 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 fullständigt blodstatus (se ovan under ITP) ska användas för att övervaka cytopenier. Om cytopeni konstateras ska lämplig medicinsk behandling omedelbart påbörjas, inklusive remiss till specialist.

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

I kontrollerade 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 kontrollerade kliniska prövningar vid MS, upplevde milda till måttliga IAR:er under och/eller upp till 24 timmar efter administrering av 12 mg LEMTRADA. Reaktionerna inkluderade ofta 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, inklusive fall av feber, urtikaria, 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 premedicinerar för att lindra effekterna av infusionsreaktioner (se avsnitt Dosering). 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 2 timmar efter. Om en IAR uppstår, ge vid behov lämplig symtomatisk behandling. Om infusionen inte tolereras väl kan infusionstiden förlängas. Om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffar ska omedelbart utsättande av den intravenösa infusionen övervägas. I de kliniska prövningarna var anafylaxi eller allvarliga reaktioner som ledde till att behandlingen avslutades mycket sällsynta. Läkare ska känna till patientens hjärtanamnes eftersom infusionsrelaterade reaktioner kan omfatta hjärtsymtom så som takykardi.

Resurser för hantering av anafylaktiska eller allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga.

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 subkutant 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.

Allvarliga infektioner med varicella zoster-virus, inklusive primär varicella och varicella zoster-reaktivering, inträffade oftare hos patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg (0,3 %) i kliniska prövningar, jämfört med IFNB-1a (0 %). Infektion med cervikalt humant papillomvirus (HPV), inklusive cervixdysplasi, har också rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg (2 %). Det rekommenderas att HPV-screening genomförs årligen för kvinnliga patienter.

Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA och IFNB-1a i kontrollerade kliniska prövningar. Aktiv och latent 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 denna risk bör patienter som får LEMTRADA undvika intag av rått eller dåligt tillagat kött, mögel- och kittost och opastöriserade mejeriprodukter i minst en månad efter LEMTRADA-behandling.

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.

Läkare bör överväga att senarelägga initieringen av administrering av LEMTRADA till patienter med aktiv infektion, till dess infektionen är helt under kontroll.

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 administreras 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 virusreaktivering till följd av den tidigare virusinfektionen.

Malignitet

Som med andra immunmodulerande terapier ska försiktighet iaktas vid insättning av LEMTRADA hos patienter med tidigare och/eller pågående malignitet. Det är i dagsläget inte känt om alemtuzumab 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 Graviditet).

Vacciner

Det rekommenderas att patienterna har slutfört lokala vaccineringskrav minst 6 veckor före behandling med LEMTRADA. Förmågan att generera ett immunsvaret 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 laborietester för patientmonitorering

Laborietester skall utföras med jämna mellanrum under 48 månader efter den sista behandlingen med LEMTRADA för att övervaka tidiga tecken på autoimmun sjukdom:

- Fullständigt blodstatus med differentialräkning (före behandlingsstart och därefter varje månad)
- Serumkreatininnivåer (före behandlingsstart och därefter varje månad)
- Urinalys med mikroskopi (före behandlingsstart och därefter varje månad)
- Test av tyreoidfunktion, såsom nivån av tyreoidstimulerande hormon (TSH) (före behandlingsstart och därefter var tredje månad)

Efter denna tidsperiod föranleder alla kliniska fynd som tyder på nefropati eller tyreoidarubbning ytterligare provtagning.

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 obestämmd 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. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter med B-KLL med eller utan behandling med alemtuzumab. Frekvensen av PML hos B-KLL-patienter som behandlats med alemtuzumab är inte större än hos normalpopulationen.

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.

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.

Graviditet

Kategori B:3.

Det finns begränsat med data från användning av LEMTRADA 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 placentabariären. Alemtuzumab skulle därför kunna passera placentabariären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det är inte känt om alemtuzumab kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan.

Tyreoidearubbningar (se avsnitt Varningar och försiktighet *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

Grupp IVa.

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

Det är okänt om alemtuzumab utsöndras i bröstmjölks. En risk för det ammande barnet 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 bröstmjölks uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för det ammande barnet.

Fertilitet

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

Det finns inte tillräckliga kliniska säkerhetsdata om effekterna av LEMTRADA på fertilitet. I en delstudie på 13 manliga patienter behandlade med alemtuzumab (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 Prekliniska uppgifter), men baserat på tillgängliga data är en potentiell påverkan på humanfertilitet under exponeringen okänd.

Trafik

Inga studier har utförts avseende effekterna av LEMTRADA på förmågan att framföra fordon eller 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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 1 188 patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS) som behandlats med LEMTRADA (12 mg eller 24 mg) utgjorde säkerhetspopulationen vid en poolad analys av kontrollerade kliniska studier, vilket resulterade i 2 363 patientår av säkerhetsuppföljning med en medianuppföljningstid på 24 månader.

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

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

Lista över biverkningar

Nedanstående tabell är baserad på poolade säkerhetsdata upp till 24 månader från RRMS-patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar vid studiens början och under tre på varandra följande dagar i studiemånad 12. Biverkningar som förekom hos $\geq 0,5\%$ av patienterna 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 $< 1/100$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i studie 1, 2 och 3 som observerats hos $\geq 0,5\%$ av patienter som behandlats med LEMTRADA 12 mg

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion	Nedre luftvägsinfektioner, herpes zoster, gastroenterit, oral herpes, oral candida, vulvovaginal candida, influensa, öroninfektion	Tandinfektion, genital herpes, onykomykos
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni, leukopeni	Lymfadenopati	Immun trombocytopen purpura, trombocytopeni, minskat hemoglobin, minskad hematokrit
Immunsystemet		Cytokinfrisättningsyndrom	
Endokrina systemet		Basedows sjukdom, hypertyreos, autoimmun tyroidit, hypotyreos, struma, anti-tyreoid-antikroppspositiv	
Psykiska störningar		Sömnlöshet*, ångest	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	MS-skov, yrsel*, hypestesi, parestesi, tremor, dysgeusi*	Sensorisk störning, hyperestesi
Ögon		Dimsyn	Konjunktivit
Öron och balansorgan		Svindel	
Hjärtat		Tachykardi*, bradykardi*, palpitationer	
Blodkärl	Flush*	Hypotoni*, hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*, hosta, näsblod, orofaryngeal smärta	Trånghets känsla i svalget, hicka, halsirritation
Magtarmkanalen	Illamående*	Buksmärtor, kräkningar, diarré, dyspepsi*, stomatit	Förstoppning, gastroesofageal reflux, gingival blödning, dysfagi
Lever och gallvägar			Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria*, hudutslag*, klåda*	Generaliserade utslag*, erytem, ekkymos, alopeci, hyperhidros, akne	Blåsor, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, muskelsvaghet, ledvärk, ryggsmärtor, smärta i extremiteter, muskelspasmer, nacksmärta	

Njurar och urinvägar		Proteinuri, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Menorragi, oregelbunden menstruation	Cervikal dysplasi, amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber*, trötthet*	Obehag i bröstet*, frossa*, smärta*, perifert ödem, asteni, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta vid infusionsstället	
Undersökningar			Viktnedgång
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Blåmärke	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Termer som är markerade med asterisk (*) i tabell 1 innefattar biverkningar som rapporterats som infusionsrelaterade reaktioner. IAR: er omfattar även förmaksflimmer och anafylaxi, som inträffat under 0,5%-nivån för relaterade reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kontrollerade kliniska prövningar 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 symptomatisk behandling.

Farmakodynamik

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 ursprungsnivåerna 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 LEMTRADA har utvärderats i tre randomiserade, bedömarblindade (rater blinded) kliniska prövningar med jämförelse mot aktivt behandlade patienter med RRMS.

För studierna 1 och 2 anges studiens uppläggning/demografi och resultat i tabell 2 respektive tabell 3.

Tabell 2: Studieuppläggning och egenskaper vid start för studie 1 och 2		
	Studie 1	Studie 2
Studiens namn	CAMMS323	CAMMS32400507
	(CARE-MS I)	(CARE-MS II)
Studiens uppläggning		
Sjukdomshistoria	Patienter med aktiv MS, definierat som minst 2 skov under de föregående 2 åren.	
Uppföljning	2 år	
Studiepopulation	Behandlingsnaiva patienter	Patienter med inadekvat respons på tidigare behandling*
Egenskaper vid start av studie		
Medelålder (år)	33	35

Genomsnittlig /median varaktighet på sjukdomen	2,0/1,6 år	4,5/3,8 år
Genomsnittlig varaktighet av tidigare MS-behandling (≥1 läkemedel använt)	Ingen	36 månader
% som fått ≥2 tidigare MS-behandlingar	Ej relevant	28%
Genomsnittlig EDSS-poäng vid start av studien	2,0	2,7

* 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.

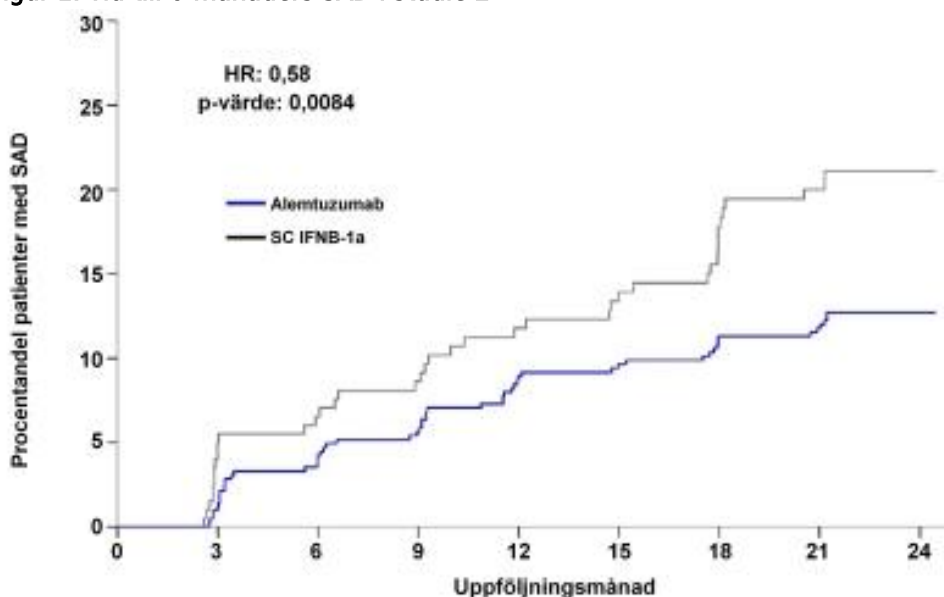
Tabell 3: Viktiga kliniska och MRI-endpoints från studie 1 och 2				
	Studie 1		Studie 2	
Studiens namn	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Kliniska endpoints	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Skovfrekvens ¹ ARR (Annualised relapse rate) (95% CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
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 ² (SAD [Sustained accumulation of disability] ≥6 månader ¹) Patienter med SAD 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 Uppskattning (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 förstörade 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 parenkymala fraktion	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810

1 Co-primära endpoints: ARR och SAD. Om minst en av två co-primära endpoints uppfylldes ansågs studien uppfylla sitt mål.

2 Tid till SAD (sustained accumulation of disability) 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.

Figur 1: Tid till 6-månaders SAD 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.

Bestående minskning av funktionshinder (SRD (sustained reduction of disability))

Tid till SRD-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. SRD är ett mått på bestående förbättring av funktionsnedsättning. 29% av patienterna som behandlades med LEMTRADA nådde SRD 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 5 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 tre minskade LEMTRADA risken för 6-månaders-SAD 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. Alemtuzumab 12 mg/dag ledde till signifikant lägre EDSS-poäng (förbättrats från studiestart) under två års uppföljning jämfört med IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Vid 5 år minskade LEMTRADA risken för SAD med 69% (riskkvot 0,31 [95% CI: 0,161, 0,598], $p=0,0005$) och reducerade ARR med 66 % (frekvenskvot 0,34 [95% CI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) jämfört med subkutant IFNB 1a.

I en öppen uppföljningsstudie av de kliniska prövningarna av LEMTRADA fick vissa patienter ytterligare behandling "vid behov" med LEMTRADA efter dokumenterade tecken på återfall av MS-sjukdomsaktivitet. 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. Fördelarna och riskerna med >2 behandlingsomgångar har inte helt fastställts, men resultaten tyder på att säkerhetsprofilen inte verkar förändras med ytterligare behandlingsomgångar. Om ytterligare behandlingsomgångar ska ges måste de administreras minst 12 månader efter föregående omgång.

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 kontrollerade 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 92% av dessa patienter testade även positivt för antikroppar som hämmade LEMTRADA-bindning in vitro. De patienter som utvecklade anti-alemtuzumab-antikroppar gjorde detta vid 15 månader efter första exponeringen. Det 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.

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 Dosering).

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 Dosering).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för LEMTRADA utvärderades på sammanlagt 216 patienter med RRMS som fick intravenösa infusioner med antingen 12 mg/dag eller 24 mg/dag under 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 LEMTRADA har inte studerats hos patienter i åldern 55 år och äldre.

Prekliniska uppgifter

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 skelettmissbildningar 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.

Innehåll

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

Hjälpämnen: Dinatriumfosfatdihydrat (E339), Dinatriumedetatdihydrat, Kaliumklorid (E508), Kaliumdivätefosfat (E340), Polysorbat 80 (E433), Natriumklorid och Vatten för injektionsvätskor.

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.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Miljöpåverkan

Alemtuzumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Utspädd lösning

Kemisk och fysiskallisk 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.

Koncentrat

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Innehållet i injektionsflaskan ska inspekteras för förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Använd den inte om det förekommer partiklar eller om koncentratet 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.

LEMTRADA innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel och försiktighet ska därför 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.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 12 mg (klar, färglös till svagt guldfärgat koncentrat till infusionsvätska lösning)

1.2 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF