

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 12 mg Alemtuzumab in 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Säugerzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) in einem Nährmedium als Suspensionskultur mithilfe rekombinanter DNS-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Ein klares, farbloses bis leicht gelbes Konzentrat mit einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LEMTRADA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA sollten durch einen in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Mit LEMTRADA behandelten Patienten müssen die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden. Außerdem müssen sie über die Risiken von LEMTRADA aufgeklärt werden (siehe auch die Packungsbeilage).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von LEMTRADA beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion in 2 Behandlungsphasen:

- Behandlungsphase im ersten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)
- Behandlungsphase im zweiten Behandlungsjahr: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis),

verabreicht 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase.

Ausgelassene Dosen sollten nicht am gleichen Tag wie eine geplante Dosis verabreicht werden.

Nachbeobachtung von Patienten

Die Therapieempfehlung umfasst 2 Behandlungsphasen (siehe Abschnitt Dosierung) sowie die Nachbeobachtung der Patienten ab Behandlungsbeginn bis 48 Monate nach der letzten Infusion (siehe Abschnitt 4.4.).

Vorbehandlung

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von LEMTRADA mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Verabreichung von LEMTRADA in Erwägung gezogen werden.

Eine orale Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der jeweiligen Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden (siehe auch „Infektionen“ in Abschnitt 4.4). In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

Ältere Personen

In den klinischen Studien waren keine Patienten im Alter über 55 Jahre eingeschlossen. Daher wurde nicht bestimmt, ob sie anders als jüngere Patienten auf die Behandlung ansprechen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigung

LEMTRADA wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA bei Kindern und Jugendlichen mit MS im Alter von 0 bis 18 Jahren ist noch nicht belegt. Die Anwendung von Alemtuzumab bei Kindern im Alter von der Geburt bis unter zehn Jahren zur Behandlung von Multipler Sklerose ist nicht angezeigt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

LEMTRADA muss vor der Infusion verdünnt werden. Die verdünnte Lösung soll als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Human-Immunodeficiency-Virus-Infektion (HIV-Infektion).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von LEMTRADA wird nicht empfohlen bei Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

Mit LEMTRADA behandelten Patienten müssen die Packungsbeilage, die Patientenkarte und der Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden. Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten LEMTRADA-Infusion, aufgeklärt werden.

Autoimmunität

Die Behandlung kann zur Bildung von Autoantikörpern und einem erhöhten Risiko für autoimmun vermittelte Erkrankungen, einschließlich idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Schilddrüsenerkrankungen oder in seltenen Fällen Nephropathien (z.B. Goodpasture-Syndrom), führen. Bei Patienten mit anderen anamnestischen Autoimmunerkrankungen als MS ist besondere Vorsicht geboten, auch wenn verfügbare Daten nahe legen, dass nach einer Behandlung mit Alemtuzumab keine Verschlechterung von existierenden Autoimmunerkrankungen zu erwarten ist.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1% der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet. In einer kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit MS entwickelte ein Patient vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung. ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf. Symptome einer ITP umfassen unter anderem (aber nicht ausschließlich) eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontane Schleimhautblutungen (z.B. Epistaxis, Hämoptyse), stärkere oder unregelmäßige Menstruationsblutungen. Hämoptyse kann auch ein Symptom des Goodpasture-Syndroms sein (siehe unten), weswegen eine entsprechende Differentialdiagnose erforderlich ist. Erinnern Sie den Patienten daran, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Wenn das Vorliegen einer ITP bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Daten aus klinischen MS-Studien haben gezeigt, dass das Erfüllen der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen und Schulungen zu Zeichen und Symptomen einer ITP zu einer frühzeitigen Er-

LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

kennung und Behandlung von ITP verhelfen, sodass in den meisten Fällen auf die Erstlinienbehandlung angesprochen wird.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA nach Auftreten einer ITP assoziiert ist, ist unbekannt.

Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3% der Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von LEMTRADA auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveoläre Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können (siehe oben), ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich. Der Patient sollte daran erinnert werden, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36% der im Rahmen klinischer MS-Studien mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit LEMTRADA beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen, sowohl in der mit LEMTRADA behandelten Gruppe, als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte LEMTRADA nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen. Die meisten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Vor der Zulassung traten schwerwiegende Ereignisse bei < 1% der Patienten auf, wobei ausschließlich die Basedow-Krankheit (die auch als Graves' Disease bekannt ist), sowie Hyper- und Hypothyreosen bei mehr als einem Patienten auftraten. Die meisten Schilddrüsen-Ereignisse wurden mit konventionellen Therapien behandelt. Einige Patienten benötigten jedoch einen operativen Eingriff. In klinischen Studien durften Patienten, bei denen Schilddrüsen-Ereignisse festgestellt wurden, erneut mit LEMTRADA behandelt werden. Bisher liegen zwar nur begrenzte Erfahrungen vor, jedoch kam es im Allgemeinen bei erneut behandelten Patienten nicht zu einer Erhöhung des Schweregrads der Schilddrüsenerkrankung. Die Fortsetzung der Behandlung mit LEMTRADA sollte deswegen in jedem einzelnen Fall unter Berücksichtigung des klinischen Zustands des Patienten erwogen werden.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidae-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Eine Schilddrüsenerkrankung ist ein spezielles Risiko bei schwangeren Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

In klinischen Studien war der Anti-Thyreoperoxidase-(Anti-TPO)-Antikörper-Wert eines Patienten vor der Behandlung nicht indikativ für das Auftreten Schilddrüsen-assoziierten Nebenwirkungen. Bei der Hälfte der Patienten, die zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-positiv waren, und bei einem Viertel der Patienten, die zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-negativ waren, trat ein Schilddrüsen-Ereignis auf. Die große Mehrheit (etwa 80%) der Patienten, die nach der Behandlung mit einem Schilddrüsen-Ereignis vorstellig wurden, waren zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-negativ. Demzufolge können Schilddrüsen-Nebenwirkungen ungeachtet des Anti-TPO-Antikörper-Werts vor der Behandlung auftreten, weswegen alle vorstehend beschriebenen Tests regelmäßig durchzuführen sind.

Zytopenien
Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet. Die Ergebnisse des großen Blutbildes (siehe oben unter ITP) sollten genutzt werden, um die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Zytopenien zu überwachen. Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt.

Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

In kontrollierten klinischen Studien waren infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) als jedes unerwünschte Ereignis definiert, das während oder innerhalb von 24 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Die meisten dieser Ereignisse könnten auf eine Zytokinfreisetzung während der Infusion zurückzuführen sein. Die meisten der im Rahmen klinischer MS-Studien mit LEMTRADA behandelten Patienten entwickelten leichte bis mittelschwere IAR während und/oder bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung von LEMTRADA 12 mg. Hierzu zählten oft Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörung, Beklemmungsgefühl in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz. Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3% der Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich. Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Patienten in kontrollierten klinischen Studien erhielten Antihistaminika und/oder Antipyretika vor mindestens einer LEMTRADA-Infusion. IAR können bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten. Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der LEMTRADA-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden. In den klinischen Studien waren anaphylaktische oder andere schwerwiegende Reaktionen, die einen Behandlungsabbruch erforderten, sehr selten. Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Infektionen
Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71% der mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten im Vergleich zu 53% der mit subkutan verabreichtem Interferon Beta-1a [IFNB-1a] (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patienten auf und

waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit LEMTRADA behandelten Patienten als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7% der mit LEMTRADA behandelten Patienten im Vergleich zu 1% der mit IFNB-1a behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Infektionen in der LEMTRADA-Gruppe umfassten: Appendizitis, Gastroenteritis, Pneumonie, Herpes zoster und Zahninfektionen. Die Infektionen waren im Allgemeinen von typischer Dauer und bildeten sich nach konventioneller medizinischer Behandlung zurück.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten (0,3%) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0%) auf. Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2%). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit LEMTRADA und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3% der mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen. Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit LEMTRADA behandelten Patienten (12%) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (3%) auf.

Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von LEMTRADA bei Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Eine Prophylaxe mit oralen Antihyperpetika sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit LEMTRADA beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

LEMTRADA wurde bei der Behandlung von MS nicht gleichzeitig mit oder nach antineoplastischen oder immunsuppressiven Arzneimitteln verabreicht. Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien sollte auch bei der Erwägung einer LEMTRADA-Gabe eine mögliche Kombinationswirkung auf das Immunsystem des Patienten in Betracht

gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von LEMTRADA und solchen Arzneimitteln könnte das Risiko einer Immunsuppression erhöhen.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von LEMTRADA und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von LEMTRADA an Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer LEMTRADA-Therapie bei Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Verhütung

Es wurden ein Plazentatransfer und eine potentielle pharmakologische Wirkung von LEMTRADA bei Mäusen während der Gestation und nach der Geburt beobachtet. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und 4 Monate lang nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten die regionalen Impfanforderungen mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung mit LEMTRADA erfüllt haben. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit LEMTRADA eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit LEMTRADA erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit LEMTRADA auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA

in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit LEMTRADA auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Empfohlene Laboruntersuchungen zur Patientenüberwachung

Die Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlungsphase mit LEMTRADA durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Informationen aus der Anwendung von Alemtuzumab vor der Genehmigung für das Inverkehrbringen von LEMTRADA außerhalb von Studien, die vom Unternehmen finanziert wurden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden vor der Zulassung von LEMTRADA während der Anwendung von Alemtuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), sowie zur Behandlung anderer Erkrankungen, im Allgemeinen bei höheren und häufigeren Dosen (z. B. 30 mg), als in der empfohlenen Dosis zur Behandlung von MS, festgestellt. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen Kausalzusammenhang zur Exposition mit Alemtuzumab herzustellen.

Autoimmunerkrankung

Zu den Autoimmunereignissen, die bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten berichtet wurden, zählen Neutropenie, hämolytische Anämie (einschließlich eines Falls mit tödlichem Ausgang), erworbene Hämophilie, Goodpasture-Syndrom und Schilddrüsenerkrankung. Schwerwiegende und manchmal tödliche Autoimmunphänomene, einschließlich autoimmunhämolytischer Anämie, Autoimmunthrombozytopenie, aplastischer Anämie, Guillain-Barré-Syndrom und chronischer entzündlicher demyelinisierender Polyradikuloneuropathie, sind bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten, die nicht an MS litten, berichtet worden. Ein positiver Coombs-Test ist bei mit Alemtuzumab behandelten Onkologie-Patienten beobachtet worden. Eine tödliche transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung wurde bei einem mit Alemtuzumab behandelten Onkologie-Patienten berichtet.

Infusionsassoziierte Reaktionen

Schwerwiegende und manchmal tödliche IAR, einschließlich Bronchospasmus, Hypoxie, Synkope, Lungeninfiltrate, akutes Atemnotsyndrom, Atemstillstand, Myokardinfarkt, Arrhythmien, akute Herzinsuffizienz und Herzstillstand, wurden bei Patienten beobachtet, die nicht an MS litten und mit höheren und häufigeren Dosen von Alemtuzumab (als bei MS angewendet) behandelt wurden. Schwere anaphylaktische Reaktionen und andere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischen Schocks und Angioödem, wurden ebenfalls berichtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwerwiegende und manchmal tödliche virale, bakterielle, Protozoen- und Pilzinfektionen, einschließlich solcher infolge einer Reaktivierung latenter Infektionen, wurden bei Patienten berichtet, die nicht an MS litten und mit höheren und häufigeren Dosen von Alemtuzumab (als bei MS angewendet) behandelt wurden. Progressive multifokale Leukoencephalopathien (PML) wurden bei Patienten mit B-CLL mit oder ohne Behandlung mit Alemtuzumab berichtet. Die Häufigkeit von PML bei mit Alemtuzumab behandelten B-CLL-Patienten ist nicht höher als die Hintergrundhäufigkeit.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Es wurde über schwere Blutungsreaktionen bei Patienten, die nicht an MS litten, berichtet.

Herzerkrankungen

Das Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz, einer Kardiomyopathie und einer verkleinerten Auswurfraction wurde bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten, die nicht an MS litten und zuvor mit potentiell kardiotoxischen Substanzen behandelt wurden, berichtet.

Epstein-Barr-Virus assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom

Fälle von Epstein-Barr-Virus assoziiertem lymphoproliferativem Syndrom wurden außerhalb von Studien, die vom Unternehmen finanziert wurden, beobachtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit LEMTRADA unter Anwendung der empfohlenen Dosis für Patienten mit MS durchgeführt. In einer kontrollierten klinischen Studie zu MS mussten Patienten, die kürzlich mit beta-Interferon und Glatirameracetat behandelt worden waren, die Behandlungen 28 Tage vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA absetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Serumspiegel innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase waren niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während und 4 Monate lang nach der Behandlungsphase eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von LEMTRADA bei Schwangeren vor. LEMTRADA sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellen. In Toxizitätsstudien an Tieren wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Alemtuzumab bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung oder zur Einschränkung der Fruchtbarkeit führen kann.

Eine Schilddrüsenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4 *Schilddrüsenerkrankungen*) stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Stillzeit

Alemtuzumab wurde in der Milch und bei den Jungen säugender Mäuse nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die menschliche Milch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Fertilität

Bisher liegen keine hinreichenden klinischen Sicherheitsdaten zu den Auswirkungen von LEMTRADA auf die Fertilität vor. Eine Teilstudie mit 13 männlichen Patienten, die mit Alemtuzumab (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, gab keine Hinweise auf Aspermie, Azoospermie, beständig niedrige Spermienzahlen, Motilitätsstörungen oder einen Anstieg morphologischer Anomalien bei den Spermien.

CD52 ist bekanntermaßen im Reproduktionsgewebe des Menschen und von Nagetieren vorhanden. Daten aus Tierstudien haben Wirkungen auf die Fertilität bei humanisierten Mäusen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt; eine potentielle Wirkung auf die menschliche Fertilität während des Zeitraums der Exposition, basierend auf den verfügbaren Daten, ist jedoch nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von LEMTRADA auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei den meisten Patienten treten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit LEMTRADA infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) auf. Einige IAR (z. B. Schwindelgefühl) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen, weswegen Vorsicht geboten ist, bis diese abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 1.188 Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die mit LEMTRADA (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in einer gepoolten Analyse kontrollierter klinischer Studien, die 2.363 Patientenjahre Sicherheitsnachbeobachtung und einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten ergaben.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Autoimmunität (ITP, Schilddrüsenerkrankungen, Nephropathien, Zytopenien), IAR und Infektionen. Diese sind unter Abschnitt 4.4 beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter LEMTRADA (bei $\geq 20\%$ der Patienten) sind Schlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus bis zu 24 Monaten von RRMS-Patienten, die zu Studienbeginn an 5 aufeinander folgenden Tagen und in Monat 12 der Studie an 3 aufeinander folgenden Tagen mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelt wurden. Nebenwirkungen, die bei $\geq 0,5\%$ der Patienten auftraten, sind gemäß der System-Organ-Klassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT; deutsch: Bevorzugte Bezeichnung) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; deutsch: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei den mit einem Sternchen (*) versehenen Begriffen in Tabelle 1 handelt es sich um Nebenwirkungen, die als infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) berichtet wurden. Zu den IAR zählen auch Vorhofflimmern und anaphylaktische Reaktionen, die unter der 0,5%-Grenze für arzneimittelbedingte Ereignisse liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Studie 1, 2 und 3, die bei $\geq 0,5\%$ der mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten beobachtet wurden

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion	Infektion der unteren Atemwege, Herpes zoster, Gastroenteritis, oraler Herpes, orale Candidose, vulvo-vaginale Candidose, Grippe, Ohreninfektion	Zahninfektion, genitaler Herpes, Onychomykose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie, Leukopenie	Lymphadenopathie	Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Thrombozytopenie, erniedrigte Hämoglobinwerte, erniedrigte Hämatokritwerte
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Endokrine Erkrankungen		Basedow-Krankheit, Hyperthyreose, Immunthyreoiditis, Hypothyreose, Struma, positiver Schilddrüsenantikörpertest	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit*, Ängstlichkeit	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	MS-Schub, Schwindelgefühl*, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörung*	Gefühlsstörung, Hyperästhesie
Augenerkrankungen		verschommenes Sehen	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl*	Hypotonie*, Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe*, Husten, Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx	Engegefühl im Hals, Schluckauf, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie*, Stomatitis	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung, Zahnfleischbluten, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen			erhöhte Aspartataminotransferase-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria*, Ausschlag*, Pruritus*	generalisierter Ausschlag*, Erythem, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne	Blasenbildung, nächtliche Schweißausbrüche
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, Nackenschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation	Zervixdysplasie, Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie*, Ermüdung*	Beklemmungsgefühl in der Brust*, Schüttelfrost*, Schmerz*, periphere Ödeme, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen an der Infusionsstelle	
Untersuchungen			erniedrigtes Gewicht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Prellung	

LEMTRADA® 12 mg **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 (0)6103 77 0
Fax: +49 (0)6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In kontrollierten klinischen Studien erhielten zwei MS-Patienten unbeabsichtigt bis zu 60 mg LEMTRADA (d. h. die Gesamtdosis für die erste Behandlungsphase) in einer einzelnen Infusion. Sie erlitten schwerwiegende Reaktionen (Kopfschmerz, Ausschlag und entweder Hypotonie oder Sinustachykardie). Dosen von LEMTRADA, die über den in den klinischen Studien untersuchten Dosen liegen, können die Schwere und/oder Dauer infusionsassoziierter Reaktionen oder der Immunwirkungen erhöhen.

Es ist kein Antidot für Alemtuzumab-Überdosierungen bekannt. Die Behandlung besteht darin, die Arzneimittelgabe abzubrechen und für eine unterstützende Behandlung zu sorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA34.

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, aus DNS abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab ist ein IgG1-Kappa-Antikörper mit humanem variablem Gerüst und konstanten Regionen und komplementär-determinierenden Regionen eines murinen (Ratte) monoklonalen Antikörpers. Der Antikörper hat ein ungefähres Molekulargewicht von 150 kD.

Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3⁺) und B-Lymphozyten (CD19⁺) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Es ist wenig oder kein CD52 auf Neutro-

philen, Plasmazellen oder Knochenmark-Stammzellen nachweisbar. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Der Mechanismus, durch den LEMTRADA seine therapeutischen Wirkungen auf MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings weist die Forschung in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten, einschließlich:

- Veränderungen in der Anzahl, den Anteilen und Eigenschaften einiger Lymphozytenuntergruppen nach der Behandlung
- Erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zell-Untergruppen
- Erhöhte Anteile an Gedächtnis-T- und B-Lymphozyten
- Vorübergehende Wirkungen auf Bestandteile der angeborenen Immunität (d. h. Neutrophile, Makrophagen, NK-Zellen)

Die Senkung der Spiegel der zirkulierenden B- und T-Zellen durch LEMTRADA und die darauf folgende Repopulation können das Potential für einen Schub verkleinern, was letztlich die Progression der Erkrankung verzögert.

Pharmakodynamische Wirkungen

LEMTRADA führt nach jeder Behandlungsphase zu einer Depletion der zirkulierenden T- und B-Lymphozyten, wobei die niedrigsten beobachteten Werte einen Monat nach einer Behandlungsphase auftreten (der früheste Zeitpunkt nach der Behandlung in Phase-III-Studien). Es kommt im Laufe der Zeit zu einer Repopulation der Lymphozyten mit einer Erholung der B-Zellen, die in der Regel innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen ist. Die CD3⁺- und CD4⁺-Lymphozytenzahlen steigen langsa-

mer auf normale Werte. Im Allgemeinen erreichen sie die Ausgangswerte nicht bis 12 Monate nach der Behandlung. Bei etwa 40% der Patienten erreichten die Lymphozytengesamtzahlen 6 Monate nach jeder Behandlungsphase die untere Normgrenze (LLN) und bei etwa 80% der Patienten erreichten die Lymphozytengesamtzahlen 12 Monate nach jeder Behandlungsphase die LLN.

Die Anzahl der Neutrophilen, Monozyten, Eosinophilen, Basophilen und der natürlichen Killerzellen ist nur vorübergehend durch LEMTRADA verändert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA wurde in 3 randomisierten, auswerterverblindeten klinischen Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz bei Patienten mit RRMS untersucht.

Für die Studien 1 und 2 sind das Studiendesign/die Demographie der Studie und die Ergebnisse in Tabelle 2 unten und Abbildung 1 und Tabelle 3 auf Seite 7 aufgeführt.

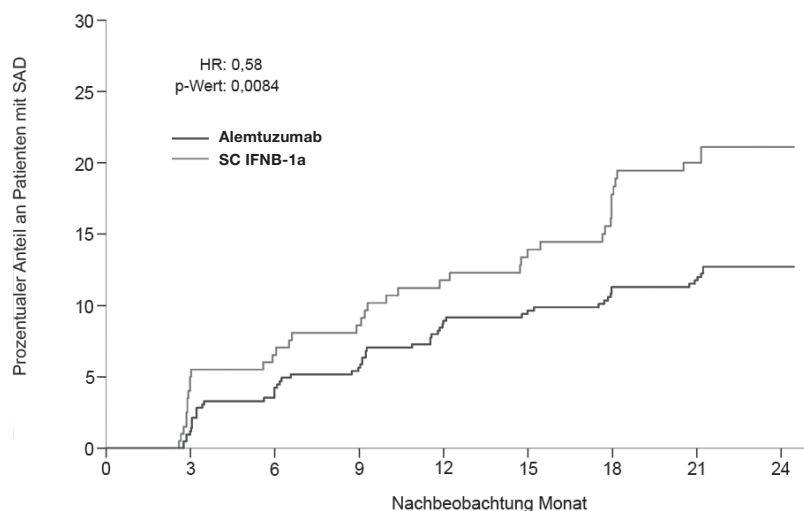
Schwere des Schubs

In Übereinstimmung mit der Wirkung auf die Schubrate zeigten unterstützende Analysen aus Studie 1 (CAMMS323), dass mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelte Patienten im Vergleich zu IFNB-1a signifikant weniger schwere Schübe erlitten (Rückgang um 61%, p = 0,0056) und signifikant weniger Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden (Rückgang um 58%, p < 0,0001). Unterstützende Analysen aus Studie 2 (CAMMS32400507) zeigten, dass mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelte Patienten im Vergleich zu IFNB-1a signifikant weniger schwere Schübe erlitten (Rückgang um 48%, p = 0,0121) und signifikant weniger Schübe, die mit Steroiden behandelt wurden (Rückgang um 56%, p < 0,0001) oder einer

Tabelle 2: Studiendesign und Baseline-Merkmale der Studien 1 und 2

	Studie 1	Studie 2
Studientitel	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Studiendesign		
Anamnese	Patienten mit aktiver MS, definiert als mindestens 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren.	
Nachbeobachtung	2 Jahre	
Studienpopulation	behandlungsnaive Patienten	Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die vorherige Therapie*
Baseline-Merkmale		
Mittleres Alter (Jahre)	33	35
Mittlere/Mediane Krankheitsdauer	2/1,6 Jahre	4,5/3,8 Jahre
Mittlere Dauer der vorherigen MS-Therapie (≥ 1 Arzneimittel angewendet)	keine	36 Monate
% erhielten ≥ 2 vorherige MS-Therapien	Nicht zutreffend	28%
Mittlerer EDSS-Wert zur Baseline	2,0	2,7

* Definiert als Patienten, die mindestens 1 Schub während der Behandlung mit beta-Interferon und Glatirameracetat erlitten, nachdem sie mindestens 6 Monate eine Behandlung mit dem Arzneimittel erhalten hatten

Abbildung 1: Zeit bis zur 6 Monate anhaltenden Akkumulation von Behinderungen (Sustained Accumulation of Disability, SAD) in Studie 2

Tabelle 3: Wichtige klinische und MRT-Endpunkte aus den Studien 1 und 2

	Studie 1		Studie 2	
Studientitel	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinische Endpunkte	LEMTRADA 12 mg (N= 376)	IFNB-1a s. c. (N= 187)	LEMTRADA 12 mg (N= 426)	IFNB-1a s. c. (N= 202)
Schubrate ¹ Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichteratio (95% KI) Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Behinderungen ² (Akkumulation von Behinderungen [SAD] über 6 Monate bestätigt) Patienten mit SAD über 6 Monate bestätigt (95% KI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio; 95% KI)	0,70 (0,40; 1,23) (p= 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p= 0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6% (72,9; 81,6) (p < 0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p < 0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p= 0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
MRT-Endpunkte (0–2 Jahre)				
Mediane prozentuale Verände- rung des T2-Läsionsvolumens	-9,3 (-19,6; -0,2) (p= 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p= 0,14)	-1,2
Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen über 2 Jahre	48,5% (p= 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%
Patienten mit Gadolinium-anrei- chernde Läsionen über 2 Jahre	15,4% (p= 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Patienten mit neuen T1-hypoin- tensen Läsionen über 2 Jahre	24,0% (p= 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Mediane prozentuale Verände- rungen der Hirnathrophie	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p= 0,012)	-0,810

¹ Koprimäre Endpunkte: ARR und SAD. Die Studie wurde als erfolgreich bewertet, wenn wenigstens einer der zwei koprimären Endpunkte erreicht wurde.

² Die Zeit bis zum Auftreten von SAD war definiert als Anstieg um mindestens 1 Punkt auf der erweiterten Kurtzke-Skala (Expanded Disability Status Scale, EDSS), ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von $\geq 1,0$ (Anstieg um 1,5 Punkte bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Wert von 0), über 6 Monate anhaltend.

Einweisung ins Krankenhaus bedurften (Rückgang um 55%, $p < 0,0045$).

Anhaltender Rückgang von Behinderungen (Sustained Reduction of Disability, SRD)

Die Zeit bis zum Einsetzen von SRD war definiert als Rückgang um mindestens einen Punkt auf der EDSS ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von ≥ 2 , der über mindestens 6 Monate anhält. SRD ist eine Messgröße für eine anhaltende Verbesserung von Behinderungen. Insgesamt 29% der mit LEMTRADA behandelten Patienten erreichten einen SRD in Studie 2, während nur 13% der mit subkutan verabreichtem IFNB-1a behandelten Patienten diesen Endpunkt erreichten. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0002$).

Studie 3 (Phase-II-Studie CAMMS223) untersuchte über einen Zeitraum von 5 Jahren die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA bei Patienten mit RRMS. Die Patienten wiesen einen EDSS-Wert von 0–3,0 auf, hatten in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 klinische Schübe und zeigten ≥ 1 Gadolinium-angereicherte Läsion bei Eintritt in die Studie. Die Patienten hatten zuvor keine MS-Therapie erhalten. Die Patienten wurden mit LEMTRADA 12 mg/Tag (N= 108) oder 24 mg/Tag (N= 108), das in Monat 0 einmal täglich 5 Tage lang und in Monat 12 einmal täglich 3 Tage lang verabreicht wurde, oder mit 44 µg subkutan verabreichtem IFNB-1a (N= 107), das 3 Jahre lang 3 mal pro Woche verabreicht wurde, behandelt. Sechszundvierzig Patienten erhielten in Monat 24 eine dritte Behandlungsphase mit LEMTRADA in einer Dosis von 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag über 3 Tage.

Nach 3 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer 6-monatigen SAD um 76% (Hazard Ratio: 0,24 [95%-KI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) und reduzierte die ARR um 67% (Inzidenzdichteratio: 0,33 [95%-KI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a. Alemtuzumab 12 mg/Tag führte im Laufe der 2 Jahre Nachbeobachtung im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a zu signifikant niedrigeren EDSS-Werten (verbessert im Vergleich zur Baseline) ($p < 0,0001$).

Nach 5 Jahren senkte LEMTRADA das Risiko einer SAD um 69% (Hazard Ratio: 0,31 [95%-KI: 0,161; 0,598], $p = 0,0005$) und reduzierte die ARR um 66% (Inzidenzdichteratio: 0,34 [95%-KI: 0,202; 0,569], $p < 0,0001$) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a.

In einer unverblindeten klinischen Nachbeobachtungsstudie zu LEMTRADA erhielten einige Patienten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität eine zusätzliche Behandlung mit LEMTRADA „nach Bedarf“. Die zusätzliche Behandlungsphase/die zusätzlichen Behandlungsphasen mit LEMTRADA wurde(n) in Dosen von 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis) im Abstand von mindestens 12 Monaten nach der vorherigen Behandlungsphase verabreicht. Der Nutzen und die Risiken von > 2 Behandlungsphasen sind nicht vollständig untersucht, aber die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil bei zusätzlichen Behand-

LEMTRADA® 12 mg **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

lungsphasen nicht zu verändern scheint. Der Zeitraum bis zu einer eventuellen nächsten Behandlungsphase muss mindestens 12 Monate betragen.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potential für Immunogenität. Die Daten reflektieren den prozentualen Anteil an Patienten, die unter Verwendung von ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) positiv auf Antikörper gegen Alemtuzumab getestet wurden, was durch einen kompetitiven Bindungsassay bestätigt wurde. Positive Proben wurden mithilfe eines Durchflusszytometrie-Assays weiter auf Hinweise auf *in-vitro*-Hemmung untersucht. Von den Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS wurden 1, 3 und 12 Monate nach jeder Behandlungsphase Serum-Proben zur Bestimmung von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern genommen. Etwa 85% der Patienten, die LEMTRADA erhielten, wiesen während der Studie ein positives Testergebnis für Anti-Alemtuzumab-Antikörper auf, wobei 92% dieser Patienten auch ein positives Testergebnis für Antikörper zeigten, die die *in-vitro*-Bindung von LEMTRADA hemmten. Die Patienten, die Anti-Alemtuzumab-Antikörper aufwiesen, entwickelten diese 15 Monate nach der ersten Exposition. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern oder hemmenden Anti-Alemtuzumab-Antikörpern und einer Verminderung der Wirksamkeit, einer Veränderung bei der Pharmakokinetik oder dem Auftreten von Nebenwirkungen, einschließlich infusionsassoziierten Reaktionen.

Die Inzidenz von Antikörpern hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Darüber hinaus kann die beobachtete Inzidenz positiver Testergebnisse für Antikörper (einschließlich hemmender Antikörper) in einem Assay durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, einschließlich der Methode des Assays, Umgang mit den Proben, Zeitpunkt der Probenentnahme, gleichzeitig verabreichte Arzneimittel und vorbestehende Erkrankungen. Aus diesen Gründen kann der Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen LEMTRADA mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Arzneimittel irreführend sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LEMTRADA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien über die Anwendung von Alemtuzumab bei Kindern im Alter von der Geburt bis zu unter zehn Jahren zur Behandlung von MS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für LEMTRADA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von schubförmig-remittierender MS (RRMS) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von LEMTRADA wurde bei insgesamt 216 Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) untersucht, die intravenöse Infusionen von entweder 12 mg/Tag oder 24 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen und 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase an 3 aufeinander folgenden Tagen erhielten. Die Serumspiegel stiegen mit jeder weiteren Dosis innerhalb einer Behandlungsphase an, wobei die höchsten Spiegel nach der letzten Infusion einer Behandlungsphase beobachtet wurden. Die Verabreichung von 12 mg/Tag führte zu einer mittleren C_{max} von 3014 ng/ml an Tag 5 der ersten Behandlungsphase und von 2276 ng/ml an Tag 3 der zweiten Behandlungsphase. Die Alpha-Halbwertszeit betrug etwa 4–5 Tage und war unter den Phasen vergleichbar, wobei innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrige oder nicht nachweisbare Serumspiegel erreicht wurden.

Alemtuzumab ist ein Protein, dessen erwarteter Stoffwechselweg der Abbau in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren durch weit verteilte proteolytische Enzyme ist. Klassische Studien zur Biotransformation wurden nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen bezüglich der Wirkung von Ethnizität oder Geschlecht auf die Pharmakokinetik von LEMTRADA sind anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Die Pharmakokinetik von LEMTRADA bei Patienten im Alter über 55 Jahre wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese und Mutagenese

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des karzinogenen oder mutagenen Potentials von Alemtuzumab durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die intravenöse Behandlung mit Alemtuzumab in Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen (AUC 7,1 mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis) hatte keine Wirkung auf die Fertilität und Fruchtbarkeitsleistung männlicher transgener huCD52-Mäuse. Die Anzahl normaler Spermien war im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert (< 10%) und der prozentuale Anteil anomaler Spermien (schwanz- oder kopflos) war signifikant erhöht (bis zu 3%). Allerdings beeinträchtigten diese Veränderungen die Fertilität nicht und galten daher als unschädlich.

Bei weiblichen Mäusen, die vor der Kohabitation mit männlichen Mäusen des Wildtyps intravenös verabreichte Dosen von Alemtuzumab von bis zu 10 mg/kg/Tag (AUC 4,7 mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis) verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen erhielten, war die durchschnittliche Anzahl an Gelbkörpern und Implantationen pro Maus im Vergleich zu Vehikel-behandelten Tieren signifikant reduziert. Eine verringerte Gewichtszunahme während der Gestation im Vergleich zu Vehikel-behandelten Kontrollen wurde bei trächtigen Mäusen, die

Dosen von 10 mg/kg/Tag erhielten, beobachtet.

Eine Studie zur Reproduktionstoxizität bei trächtigen Mäusen, die an 5 aufeinander folgenden Tagen während der Gestation intravenös verabreichte Dosen von Alemtuzumab von bis zu 10 mg/kg/Tag (AUC 2,4 Mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis von 12 mg/kg/Tag) erhielten, zeigte einen signifikanten Anstieg der Anzahl von Muttertieren, bei denen alle Fruchtanlagen abstarben oder absorbiert wurden, sowie einen gleichzeitigen Rückgang bei der Anzahl an Muttertieren mit lebensfähigen Föten. Es wurden bei Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag keine externen, Weichteil- oder Skelettmissbildungen oder -veränderungen beobachtet.

Es wurden ein Plazentatransfer und eine potentielle pharmakologische Wirkung von Alemtuzumab bei Mäusen während der Gestation und nach der Geburt beobachtet. In Studien mit Mäusen wurden Veränderungen in den Lymphozytenzahlen bei Jungen beobachtet, die während der Gestation Alemtuzumab in Dosen von 3 mg/kg/Tag verabreicht an 5 aufeinander folgenden Tagen (AUC 0,6 Mal höher als bei der menschlichen Exposition der empfohlenen täglichen Dosis von 12 mg/Tag) ausgesetzt waren. Die kognitive, körperliche und sexuelle Entwicklung der Jungen, die durch das Säugen Alemtuzumab ausgesetzt waren, war bei Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag Alemtuzumab nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dihydrat (E339)
Dinatriumedetat-Dihydrat
Kaliumchlorid (E508)
Kaliumdihydrogenphosphat (E340)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit jenen, die in Abschnitt 6.6 erwähnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Konzentrat

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde bei 2 °C bis 8 °C über einen Zeitraum von 8 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Perspektive sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Bei einer nicht sofortigen Anwendung ist der Anwender für die Einhaltung einer entsprechenden Lagerungsdauer und entsprechender Lagerbedingungen unter Schutz vor Lichteinwirkung verantwortlich (nicht länger als 8 Stunden bei 2 °C bis 8 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat:

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LEMTRADA ist in einer durchsichtigen 2-ml-Durchstechflasche aus Glas mit Butylgummistopfen und Aluminiumsiegel mit einem Plastik-Schnappdeckel erhältlich.

Packungsgröße: Karton mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Den Inhalt der Durchstechflasche vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind oder sich das Konzentrat verfärbt hat.

Die Durchstechflaschen vor Anwendung nicht schütteln.

Zur intravenösen Verabreichung nehmen Sie unter Anwendung aseptischer Methoden 1,2 ml LEMTRADA aus der Durchstechflasche in eine Spritze auf. Geben Sie es in 100 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) oder 5%ige Glukose-Infusionslösung. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Lösungsmitteln verdünnt werden. Der Beutel sollte vorsichtig geschwenkt werden, um die Lösung zu mischen.

LEMTRADA enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Daher ist Vorsicht geboten, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen. Es wird empfohlen, das verdünnte Arzneimittel unmittelbar zu verabreichen. Die Durchstechflaschen sind nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX 4 2SU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/869/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

12/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt