

**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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Infusion, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Infusion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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 Patienten mit Multipler Sklerose (MS) 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.

Arzneimittel 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 Alemtuzumab beträgt 12 mg/Tag, verabreicht als intravenöse Infusion initial in 2 Behandlungsphasen, mit bis zu zwei zusätzlichen Behandlungsphasen nach Bedarf:

*Initiale Behandlung in 2 Phasen*

- Erste Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis)
- Zweite Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht 12 Monate nach der ersten Behandlungsphase.

*Bis zu zwei zusätzliche Behandlungsphasen können nach Bedarf in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1):*

- Dritte oder vierte Behandlungsphase: 12 mg/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis), verabreicht mindestens 12 Monate nach der vorherigen Behandlungsphase bei Patienten mit MS-Krankheitsaktivität, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).

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

*Nachbeobachtung von Patienten*

Die Therapieempfehlung umfasst eine Initialbehandlung in 2 Phasen mit bis zu zwei zusätzlichen Behandlungsphasen nach Bedarf (siehe Abschnitt „Dosierung“) mit einer Sicherheitsnachbeobachtung der Patienten ab der ersten Behandlungsphase bis 48 Monate nach der letzten Infusion der zweiten Behandlungsphase. Falls eine zusätzliche dritte oder vierte Behandlungsphase verabreicht wird, ist die Sicherheitsnachbeobachtung bis 48 Monate nach der letzten Infusion fortzuführen (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.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Verabreichung von LEMTRADA kann 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.

Besondere Patientengruppen*Ältere Menschen*

In den klinischen Studien waren keine Patienten im Alter über 61 Jahre eingeschlossen. Daher wurde nicht bestimmt, ob sie anders als jüngere Patienten auf die Behandlung ansprechen.

*Nieren- oder Leberfunktionsstörungen*

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

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LEMTRADA bei Kindern und Jugendlichen mit MS im Alter von 0 bis 18 Jahren sind 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).

Patienten mit einer schweren aktiven Infektion, bis diese abgeklungen ist.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von LEMTRADA wird nicht bei Patienten empfohlen, 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 aufgeklärt werden, sich zu einer Sicherheitsnachbeobachtung ab dem Beginn der Behandlung bis 48 Monate nach der letzten Infusion der zweiten LEMTRADA-Behandlungsphase zu verpflichten. Falls eine zusätzliche Phase verabreicht wird, ist eine Sicherheitsnachbeobachtung bis 48 Monate nach der letzten Infusion fortzuführen.

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) sowie autoimmune Hepatitis (AIH) führen. Bei Patienten mit anderen anamnestischen Autoimmunerkrankungen als MS ist besondere Vorsicht geboten, auch wenn verfügbare Daten nahelegen, dass nach einer Behandlung mit LEMTRADA keine Verschlechterung von existierenden Autoimmunerkrankungen zu erwarten ist.

*Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)*

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei 12 (1 %) behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet (dies entspricht einer jährlichen Rate von 4,7 Ereignissen/1.000 Patientenjahre). Weitere 12 schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden über eine mediane Nachbeobachtung von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre)

beobachtet (kumulative jährliche Rate von 2,8 Ereignissen/1.000 Patientenjahre). Ein Patient entwickelte, vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen, eine ITP, die unerkannt blieb und verstarb an einer Hirnblutung. In 79,5% der Fälle trat eine ITP innerhalb von 4 Jahren nach der ersten Exposition auf. In manchen Fällen entwickelte sich eine ITP jedoch erst Jahre später. Symptome einer ITP umfassen unter anderem (aber nicht ausschließlich) eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontanen Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, Hämoptyse), stärkeren oder unregelmäßigen 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 Anzeichen und Symptomen einer ITP zu einer frühzeitigen Erkennung und Behandlung von ITP verhelfen, sodass in den meisten Fällen auf die Erstlinienbehandlung angesprochen wird.

Das potenzielle 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 6 (0,4%) Patienten in klinischen Studien zu MS über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) 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 des Serum-Kreatinins, 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 potenzielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

#### *Schilddrüsenerkrankungen*

Endokrine Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen, wurden bei 36,8% der im Rahmen klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten nach der ersten Exposition mit LEMTRADA beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenereignissen, 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. Schwerwiegende endokrine Ereignisse traten bei 4,4% der Patienten auf, wobei die Basedow-Krankheit (die auch als Graves' Disease bekannt ist) sowie Hyper- bzw. Hypothyreosen, Autoimmunthyreoiditis und Struma bei mehr als einem Patienten auftraten. Die meisten Schilddrüsenereignisse wurden mit konventionellen Therapien behandelt. Einige Patienten benötigten jedoch einen operativen Eingriff. In klinischen Studien durften Patienten, bei denen Schilddrüsenereignisse 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 Thyreoidea-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 entwickelten 74% der Patienten, die zu Studienbeginn Anti-Thyreoperoxidase-(Anti-TPO-)Antikörper-positiv waren, ein Schilddrüsenereignis im Vergleich zu 38% der Patienten, die zu Studienbeginn einen negativen Status hatten. Die große Mehrheit (etwa 80%) der Patienten, die nach der Behandlung mit einem Schilddrüsenereignis vorstellig wurden, waren zu Studienbeginn Anti-TPO-Antikörper-negativ. Demzufolge können Schilddrüsennebenwirkungen 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.

#### *Autoimmune Hepatitis und Leberschädigung*

Bei mit LEMTRADA behandelten Patienten wurden Fälle von Leberschädigung, einschließlich der Erhöhung von Serumtransaminasen und autoimmuner Hepatitis (auch Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet. Vor und während der Behandlung sollte die Leberfunktion überwacht werden. Patienten sollten über das Risiko und die Symptome einer Leberschädigung informiert werden. Treten entsprechende Symptome auf, sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung fortgesetzt werden.

#### *Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)*

In klinischen Studien waren infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) als jedes unerwünschte Ereignis definiert, das während oder innerhalb von 24 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Die meisten dieser Ereignisse könnten auf eine Zytokin-freisetzung während der Infusion zurückzuführen sein. Die meisten der im Rahmen klinischer MS-Studien mit LEMTRADA behandelten Patienten entwickelten leichte bis mittelschwere IARs während und/oder bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung von LEMTRADA 12 mg. Die Häufigkeit der IARs war in Behandlungsphase 1 höher als in den darauffolgenden Behandlungsphasen. Während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung, einschließlich der Pa-

tienten, die zusätzliche Behandlungsphasen erhielten, zählten Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörungen, Beklemmungsgefühl in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Bradykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz zu den häufigsten IARs. Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf und umfassten Fälle von Kopfschmerzen, Fieber, Urtikaria, Tachykardie, 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 potenziell 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. IARs 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.

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

#### Andere schwerwiegende Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftraten:

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden Fälle von pulmonaler alveolärer Blutung, Myokardinfarkt, Schlaganfall (einschließlich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall) und Dissektionen zervikozephaler Arterien (z. B. A. vertebralis, A. carotis) berichtet. Nach jeder Infusion können Reaktionen dieser Art auftreten. In den meisten Fällen traten diese innerhalb von 1–3 Tagen nach der LEMTRADA-Infusion auf. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome informiert und aufgefordert werden, bei Auftreten der Symptome umgehend einen Arzt zu konsultieren.

Vitalparameter, einschließlich Blutdruck, sollten vor und regelmäßig während der LEMTRADA-Infusion überwacht werden. Wenn klinisch relevante Veränderungen der

Vitalfunktionen beobachtet werden, sollte eine Beendigung der Infusion und eine zusätzliche Überwachung, einschließlich Elektrokardiogramm (EKG), in Betracht gezogen werden.

#### Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Nach Markteinführung wurden Fälle von HLH bei mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, verursacht durch eine pathologische Immunaktivierung, die durch Symptome einer hochgradigen systemischen Entzündung gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Bei Patienten, die HLH entwickelten, wurden Symptome innerhalb weniger Monate bis vier Jahre nach Beginn der Behandlung mit LEMTRADA berichtet. Patienten, die erste Symptome einer pathologischen Immunaktivierung entwickeln, sollten sofort untersucht werden.

#### 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.

Die kumulative jährliche Infektionsrate betrug 0,99 über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre) ab der ersten LEMTRADA-Exposition, verglichen mit 1,27 in kontrollierten klinischen Studien.

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 (0,4 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0 %) auf. Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie und Anogenitalwarzen, wurden bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV), einschließlich Fällen von CMV-Reaktivierung, wurden bei LEMTRADA-behandelten Patienten gemeldet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Alemtuzumab auf. Vor Beginn der Therapie könnte die Beurteilung des Immunerostatus gemäß den lokalen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit LEMTRADA und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Aktive und latente Tuberkulose, einschließlich einiger Fälle von disseminierter 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.

Bei Patienten, die mit LEMTRADA behandelt wurden, wurde das Auftreten einer Listeriose/ Listerienmeningitis berichtet, die meist innerhalb eines Monats nach der LEMTRADA-Infusion auftrat. Um das Infektionsrisiko zu reduzieren, sollten Patienten, die LEMTRADA erhalten, die Aufnahme von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch, Weichkäse und unpasteurisierten Milchprodukten ab zwei Wochen vor Beginn, während und bis mindestens einen Monat nach der LEMTRADA-Infusionsbehandlung vermeiden.

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.

Fälle von Pneumonitis wurden bei Patienten, die LEMTRADA-Infusionen erhalten haben, berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb des ersten Monats nach der Behandlung mit LEMTRADA auf. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, auf Symptome einer Pneumonitis zu achten, hierzu gehören Kurzatmigkeit, Husten, Gießen, Brustkorbschmerz oder Brustenge sowie Bluthusten.

Der Beginn einer LEMTRADA-Behandlung muss bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Patienten, die LEMTRADA erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, Symptome einer Infektion ihrem Arzt mitzuteilen.

Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika 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 potenzielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

#### Akute akalkulöse Cholezystitis

Unter LEMTRADA kann das Risiko für eine akute akalkulöse Cholezystitis ansteigen. In kontrollierten, klinischen Studien trat bei 0,2% der mit LEMTRADA behandelten MS-Patienten eine akute akalkulöse Cholezystitis auf, während es bei mit INF-1a behandelten Patienten 0% waren. Nach der Markteinführung wurden weitere Fälle von akuter akalkulöser Cholezystitis bei mit LEMTRADA behandelten Patienten berichtet. Die Symptome traten dabei innerhalb von 24 Stunden bis zu 2 Monaten nach Gabe der LEMTRADA-Infusion auf. Während die meisten Patienten konservativ mit Antibiotika behandelt wurden und sich ohne chirurgische Eingriffe erholten, mussten sich einige einer Cholezystektomie unterziehen. Symptome einer akuten akalkulösen Cholezystitis sind unter anderem Abdominalschmerzen, abdominalen Druckschmerz, Fieber, Übelkeit und Erbrechen. Die akute akalkulöse Cholezystitis kann mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einhergehen, wenn die Diagnose nicht frühzeitig erfolgt und die Erkrankung behandelt wird. Bei Verdacht auf eine akute akalkulöse Cholezystitis sind unverzüglich entsprechende Untersuchungen durchzuführen und eine sofortige Behandlung einzuleiten.

#### 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 LEMTRADA das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsenautoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

#### Verhütung

Es wurden ein Plazentatransfer und eine potenzielle 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 zu-

verlässige 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 bis 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)
- Urinanalyse 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 Schilddrüsenenerkrankungen 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 abzuschätzen 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 IARs, 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 Leukoenzephalopathie (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.

#### *Herzkrankungen*

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 potenziell 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.

#### LEMTRADA enthält Kalium und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Infusion, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Infusion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **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 müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und bis zu 4 Monate nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

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

Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potenzielles 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 zur 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 das gestillte Neugeborene/Kind 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 potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für das gestillte Neugeborene/Kind 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 LEMTRADA (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 tierexperimentellen Untersuchungen haben Wirkungen auf die Fertilität bei humanisierten Mäusen (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt; eine potenzielle 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**

LEMTRADA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei den meisten Patienten treten während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung mit LEMTRADA infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) auf. Einige IARs (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 in klinischen Studien

Insgesamt 1.486 Patienten, die mit LEMTRADA (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in einer gepoolten Analyse klinischer MS-Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren (maximal 12 Jahre). Dies entsprach einer Sicherheitsnachbeobachtungszeit von 8.635 Patientenjahren.

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

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aller mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtung in klinischen Studien. Nebenwirkungen sind gemäß den Systemorganklassen (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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6/7.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei den mit einem Sternchen (\*) versehenen Begriffen in Tabelle 1 auf Seite 6/7 handelt es sich um Nebenwirkungen, die als infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) berichtet wurden.

Die in Tabelle 1 mit zwei Sternen (\*\*) gekennzeichneten Begriffe beinhalten Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden und in den meisten Fällen innerhalb von 1–3 Tagen nach der LEMTRADA-Infusion auftraten. Nach jeder Infusion während der Behandlungsphase können Reaktionen dieser Art auftreten.

##### Neutropenie

Fälle schwerer (einschließlich tödlicher) Neutropenie wurden innerhalb von 2 Monaten nach LEMTRADA-Infusion berichtet.

##### Sicherheitsprofil bei Langzeitnachbeobachtung

Das Spektrum der Nebenwirkungen, einschließlich Schweregrad und Ausmaß, die in den LEMTRADA-Behandlungsgruppen während der gesamten verfügbaren Nachbeobachtungszeit, einschließlich Patienten, die zusätzliche Behandlungsphasen erhielten, beobachtet wurden, ähnelte dem der aktiv kontrollierten Studien. Die Häufigkeit von IARs war in der ersten Behandlungsphase höher als in nachfolgenden Behandlungsphasen.

Bei Patienten, die aus kontrollierten klinischen Studien weiter beobachtet wurden und die nach den ersten 2 Behandlungsphasen kein weiteres LEMTRADA erhielten, war die Rate (Ereignisse pro Patientenjahr) der meisten Nebenwirkungen in den Jahren 3 bis 6 vergleichbar oder niedriger im Vergleich zu den Jahren 1 und 2. Die Rate der Schilddrüsennebenwirkungen war im Jahr 3 am höchsten und war danach rückläufig.

##### 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Studie 1, 2, 3 und 4, die bei mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten und nach Markteinführung beobachtet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Herpesvirus-Infektion <sup>1</sup>	Herpes-zoster-Infektionen <sup>2</sup> , Infektion der unteren Atemwege, Gastroenteritis, orale Candidose, vulvovaginale Candidose, Grippe, Ohreninfektion, Pneumonie, Vaginalinfektion, Zahninfektion	Onychomykose, Zahnfleischentzündung, Pilzkrankung der Haut, Tonsillitis, akute Sinusitis, Zellulitis, Pneumonitis, Tuberkulose, Zytomegalievirus-Infektion		Listeriose/ Listerienmeningitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Papillom der Haut			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie, Leukopenie, einschließlich Neutropenie	Lymphadenopathie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Thrombozytopenie, Anämie, erniedrigte Hämatokritwerte, Leukozytose	Panzytopenie, hämolytische Anämie	Hämophagozytische Lymphohistiozytose	
Erkrankungen des Immunsystems		Zytokin-Freisetzungssyndrom*, Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie*			
Endokrine Erkrankungen	Basedow-Krankheit, Hyperthyreose, Hypothyreose	Autoimmunthyreoiditis einschließlich Thyreoiditis subakut, Struma, positiver Schilddrüsenantikörpertest			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit*, Ängstlichkeit, Depression			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	MS-Schub, Schwindelgefühl*, Hypoästhesie, Parästhesie, Tremor, Geschmacksstörung*, Migräne*	Gefühlsstörung, Hyperästhesie, Spannungskopfschmerz		Schlaganfall, (einschließlich hämorrhagischer und ischämischer Schlaganfall)**, Dissektion zervikozephaler Arterien**
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, endokrine Orbitopathie, verschwommenes Sehen	Diplopie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Ohrenschmerzen		
Herzkrankungen	Tachykardie*	Bradykardie*, Palpitationen*	Vorhofflimmern*		Myokardinfarkt**
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl*	Hypotonie*, Hypertonie*			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe*, Husten, Epistaxis, Schluckauf, Schmerzen im Oropharynx, Asthma	Engegefühl im Hals*, Rachenreizung		Pulmonale alveoläre Blutung**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie*, Stomatitis	Obstipation, gastroösophageale Refluxerkrankung, Zahnfleischbluten, Mundtrockenheit, Dysphagie, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Hämatochezie		

Fortsetzung auf Seite 7

## Fortsetzung Tabelle

System-Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte	Cholezystitis, einschließlich akalkulöser Cholezystitis und akuter akalkulöser Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria*, Ausschlag*, Pruritus*, generalisierter Ausschlag*	Erythem*, Ekchymose, Alopezie, Hyperhidrose, Akne, Hautläsionen, Dermatitis	Blasenbildung, nächtliche Schweißausbrüche, Gesichtsschwellung, Ekzem		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Muskelschwäche, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, muskuloskeletale Schmerzen	Muskuloskeletale Steifheit, Beschwerden der Gliedmaßen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Hämaturie	Nephrolithiasis, Ketonurie, Nephropathien, einschließlich Anti-GBM-Krankheit		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie, Menstruation unregelmäßig	Zervixdysplasie, Amenorrhö		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie*, Ermüdung*, Schüttelfrost*	Beschwerden in der Brust*, Schmerz*, periphere Ödeme, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen an der Infusionsstelle			
Untersuchungen		Erhöhtes Kreatinin im Blut	Erniedrigtes Gewicht, erhöhtes Gewicht, erniedrigte Anzahl roter Blutzellen, Nachweis von Bakterien, erhöhte Blutglukose, Erhöhung des mittleren Zellvolumens		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Prellung, infusionsbedingte Reaktionen			

<sup>1</sup> Zu den Herpesvirus-Infektionen gehören (bevorzugte Bezeichnungen): Oraler Herpes, Herpes simplex, genitaler Herpes, Herpesvirus-Infektion, genitaler Herpes simplex, Herpesdermatitis, Herpes simplex am Auge, Herpes-simplex-Serologie positiv.

<sup>2</sup> Zu den Herpes-zoster-Infektionen gehören (bevorzugte Bezeichnungen): Herpes zoster, disseminierter kutaner Herpes zoster, ophthalmischer Herpes zoster, Herpes des Auges, Herpes-zoster-Infektion neurologisch, Herpes-zoster-Meningitis.

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

Österreich  
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
A-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 be-

steht darin, die Arzneimittelgabe abzubrechen und für eine unterstützende Behandlung zu sorgen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, 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 Zellober-

fläche 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<sup>+</sup>) und B-Lymphozyten (CD19<sup>+</sup>) und in geringeren Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Es ist wenig oder kein CD52 auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmarkstammzellen 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 Potenzial 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<sup>+</sup>- und CD4<sup>+</sup>-Lymphozytenzahlen steigen langsamer 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 Alemtuzumab bei MS wurden in 3 randomisierten, auswerterverblindeten klinischen Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz und einer unkontrollierten, auswerterverblindeten Verlängerungsstudie bei Patienten mit RRMS untersucht.

**Das Studiendesign/die Demographie der Studien 1, 2, 3 und 4 sind in Tabelle 2 aufgeführt.**

Die Ergebnisse der Studien 1 und 2 sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 9 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).

**Tabelle 2: Studiendesign und Baseline-Merkmale der Studien 1, 2, 3 und 4**

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
<b>Studientitel</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
<b>Studiendesign</b>	kontrolliert, randomisiert, auswerterverblindet	kontrolliert, randomisiert, auswerter- und dosisverblindet	kontrolliert, randomisiert, auswerterverblindet
Anamnese	Patienten mit aktiver MS, definiert als mindestens 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren		Patienten mit aktiver MS, definiert als mindestens zwei Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren und 1 oder mehrere kontrastmittelanreichernde Läsionen
Dauer	2 Jahre		3 Jahre <sup>†</sup>
Studienpopulation	behandlungsnaive Patienten	Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die vorherige Therapie*	behandlungsnaive Patienten
<b>Baseline-Merkmale</b>			
Mittleres Alter (Jahre)	33	35	32
Mittlere/Mediane Krankheitsdauer	2,0/1,6 Jahre	4,5/3,8 Jahre	1,5/1,3 Jahre
Mittlere Dauer der vorherigen MS-Therapie (≥ 1 Arzneimittel angewendet)	keine	36 Monate	keine
% erhaltenen ≥ 2 vorherige MS-Therapien	nicht zutreffend	28 %	nicht zutreffend
Mittlerer EDSS-Wert zur Baseline	2,0	2,7	1,9
	<b>Studie 4</b>		
Studientitel	CAMMS03409		
Studiendesign	unkontrollierte, auswerterverblindete Verlängerungsstudie		
Studienpopulation	Patienten, die an CAMMS223, CAMMS323 oder CAMMS32400507 teilnahmen (siehe Baseline-Merkmale oben)		
Dauer der Verlängerung	4 Jahre		

\* 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.

† Der primäre Endpunkt der Studie wurde nach 3 Jahren bewertet. Eine zusätzliche Nachbeobachtung lieferte Daten über einen medianen Zeitraum von 4,8 Jahren (maximal 6,7).



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

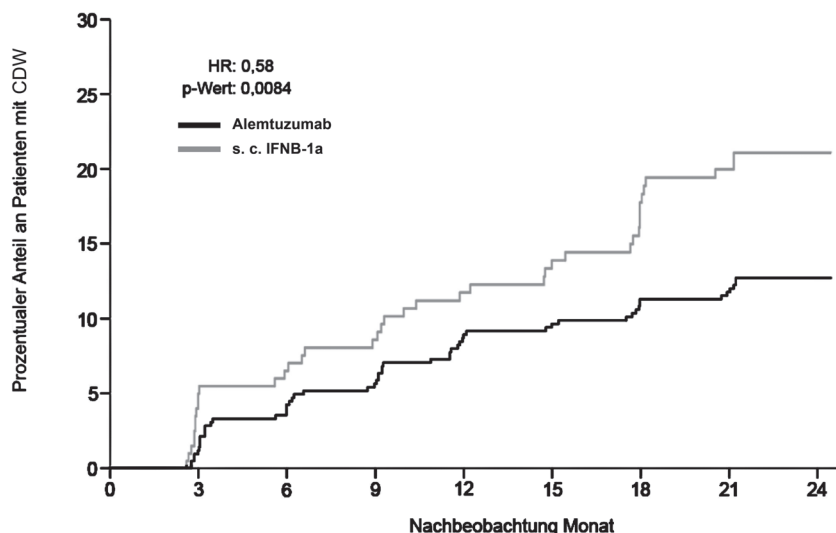
Studientitel	Studie 1		Studie 2	
	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinische Endpunkte	LEMRADA 12 mg (N = 376)	IFNB-1a s. c. (N = 187)	LEMRADA 12 mg (N = 426)	IFNB-1a s. c. (N = 202)
Schubrate <sup>1</sup> Jährliche Schubrate (ARR) (95 % KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 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)	
Behinderung <sup>1</sup> (Bestätigte Verschlechterung der Behinderung ([CDW] <sup>2</sup> ) Patienten mit CDW über 6 Monate (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 <sup>3</sup> (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)
<b>MRT-Endpunkte (0–2 Jahre)</b>				
Mediane prozentuale Veränderung 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-anreichernden Läsionen über 2 Jahre	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Patienten mit neuen T1-hypointensen Läsionen über 2 Jahre	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Mediane prozentuale Veränderungen der Hirnatrophie	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810

<sup>1</sup> Koprimäre Endpunkte: ARR und CDW. Die Studie wurde als erfolgreich bewertet, wenn wenigstens einer der zwei koprimären Endpunkte erreicht wurde.

<sup>2</sup> CDW 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.

<sup>3</sup> Geschätzt unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen.

Abbildung 1: Zeit bis zu einer über 6 Monate bestätigten Verschlechterung der Behinderung in Studie 2



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

*Bestätigte Verbesserung von Behinderungen (Confirmed Disability Improvement, CDI)* Die Zeit bis zum Einsetzen von CDI war definiert als Rückgang um mindestens einen Punkt auf der EDSS ausgehend von einem Baseline-EDSS-Wert von  $\geq 2$ , der über mindestens 6 Monate anhält. CDI ist eine Messgröße für eine anhaltende Verbesserung von Behinderungen. Insgesamt 29 % der mit LEMTRADA behandelten Patienten erreichten einen CDI 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 3 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  $\geq 1$  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. Sechszwanzig 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 CDW um 76 % (Hazard Ratio: 0,24 [95 %-KI: 0,110; 0,545],  $p < 0,0006$ ) und reduzierte die ARR um 67 % (Inzidenzdichterratio: 0,33 [95 %-KI: 0,196; 0,552],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a. LEMTRADA 12 mg/Tag führte im Laufe der 2-jährigen Nachbeobachtung im Vergleich zu subkutan verabreichtem IFNB-1a zu signifikant niedrigeren EDSS-Werten (verbessert im Vergleich zur Baseline) ( $p < 0,0001$ ).

#### Langzeit-Wirksamkeitsdaten

Studie 4 war eine multizentrische, offene, auswerterverblindete Phase-III-Verlängerungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit für Patienten mit RRMS, die an der Studie 1, 2 oder 3 teilnahmen (vorherige Phase-III- und Phase-II-Studien), zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von LEMTRADA. Die Studie erbringt einen Nachweis über Wirksamkeit und Sicherheit über einen medianen Zeitraum von 6 Jahren ab Beginn der Studien 1 und 2. Patienten, die an der Verlängerungsstudie (Studie 4) teilnahmen, konnten nach dokumentiertem Nachweis erneuter Krankheitsaktivität, definiert als das Auftreten von  $\geq 1$  MS-Schub und/oder  $> 2$  neuen oder sich vergrößernden Läsionen im Gehirn oder Rückenmark, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT), nach Bedarf (eine) zusätzliche Behandlungsphase(n) mit LEMTRADA erhalten. Zusätzliche Behandlungsphase(n) 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.

91,8 % der in den Studien 1 und 2 mit LEMTRADA 12 mg behandelten Patienten nahmen an Studie 4 teil. 82,7 % dieser Patienten schlossen die Studie ab. Ungefähr die Hälfte (51,2 %) der Patienten, die in den Studien 1 und 2 anfänglich mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelt und in die Studie 4 aufgenommen worden waren, erhielten nur die ersten 2 LEMTRADA-Phasen und keine andere krankheitsmodifizierende Behand-

lung während der gesamten Nachbeobachtung von 6 Jahren.

46,6 % der in Studie 1 oder 2 ursprünglich mit LEMTRADA 12 mg/Tag behandelten Patienten erhielten nach dokumentiertem Nachweis erneuter MS-Krankheitsaktivität (Schub und/oder MRT) und der Entscheidung des behandelnden Arztes, erneut zu behandeln, zusätzliche Phasen. Kein Merkmal zu Studienbeginn identifizierte diejenigen Patienten, die später eine oder mehrere zusätzliche Phasen erhalten würden.

Im Zeitraum von 6 Jahren seit der ersten Behandlung mit LEMTRADA zeigten Patienten in der Nachbeobachtung Raten von MS-Schüben, Auftreten von Hirnläsionen im MRT und Hirnvolumenverlust, die mit den Behandlungseffekten von LEMTRADA während der Studien 1 und 2 in Einklang stehen, ebenso wie vorwiegend stabile oder verbesserte Behinderungs-Werte. Einschließlich der Nachbeobachtung in Studie 4 betrugen bei Patienten, die bereits in den Studien 1 und 2 mit LEMTRADA behandelt wurden, die ARRs 0,17 und 0,23, es erreichten 22,3 % und 29,7 % der Patienten aus Studie 1 bzw. 2 CDW sowie 32,7 % und 42,5 % CDI. Bei den Patienten war das Risiko der Bildung neuer T2- (27,4 % bis 33,2 %) oder Gadolinium-anreichernder Läsionen (9,4 % bis 13,5 %) in jedem Nachbeobachtungsjahr weiterhin gering und die mediane jährliche prozentuale Veränderung (Abnahme) der Gehirn-Parenchym-Fraktion lag zwischen 0,19 % und  $-0,09$  %.

Bei Patienten, die eine oder zwei zusätzliche Behandlungsphasen mit LEMTRADA erhielten, wurden im Vergleich zu den Ergebnissen des vorangegangenen Jahres Verbesserungen der Schubrate, MRT-Aktivität und der mittleren Behinderungs-Werte nach einer ersten oder zweiten Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA (Phasen 3 und 4) beobachtet. Bei Patienten, die eine 3. oder 4. Behandlungsphase erhielten, sank die ARR von 0,79 im Jahr vor Phase 3 auf 0,18 ein Jahr danach. Der mittlere EDSS-Wert verbesserte sich von 2,89 im Jahr vor Phase 3 auf 2,69 ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen sank von 50,8 % im Jahr vor Phase 3 auf 35,9 % ein Jahr danach. Der Anteil an Patienten mit neuen Gadolinium-anreichernden Läsionen sank von 32,2 % im Jahr vor der Phase auf 11,9 % ein Jahr danach. Ähnliche Verbesserungen der ARR, des mittleren EDSS, und der T2- und Gadolinium-anreichernden Läsionen wurden gegenüber dem Vorjahr nach Phase 4 beobachtet. Diese Verbesserungen wurden in der Folge aufrechterhalten; es können jedoch keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich der längerfristigen Wirksamkeit (zum Beispiel 3 und 4 Jahre nach zusätzlichen Behandlungsphasen) gemacht werden, da viele Patienten vor Erreichen dieser Zeitpunkte die Studie abgeschlossen hatten.

Der Nutzen und die Risiken von 5 oder mehr Behandlungsphasen sind nicht untersucht worden.

#### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial 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 klinischen Studien zu MS wurden 1, 3 und 12 Monate nach jeder Behandlungsphase Serumproben 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  $\geq 90$  % dieser Patienten auch ein positives Testergebnis für Antikörper zeigten, die die *In-vitro*-Bindung von Alemtuzumab hemmten. Die Patienten, die Anti-Alemtuzumab-Antikörper aufwiesen, entwickelten diese 15 Monate nach der ersten Exposition. Während 2 Behandlungsphasen 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. Hohe Titer von Anti-Alemtuzumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, wurden mit einer unvollständigen Lymphozytendepletion im Anschluss an eine dritte oder vierte Behandlungsphase assoziiert. Die Anti-Alemtuzumab-Antikörper hatten jedoch keine deutlichen Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil von LEMTRADA.

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 verabreichter Arzneimittel und vorbestehender 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 Alemtuzumab 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 3.014 ng/ml an Tag 5 der ersten Behandlungsphase und von 2.276 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 Alemtuzumab sind anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Die Pharmakokinetik von Alemtuzumab bei RRMS 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 Potenzials von Alemtuzumab durchgeführt.

### Fertilität und Reproduktion

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 Reproduktionsrate 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 beeinträchtigen 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 potenzielle 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 (E 339)  
Dinatriumedetat  
Kaliumchlorid (E 508)  
Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)  
Polysorbat 80 (E 433)  
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–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.

Es 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

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
Belgien

## 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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juli 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2019

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, wiederholte Abgabe verboten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt