

LEMTRADA 12 mg, solution à diluer pour perfusion (alemtuzumab)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FORMES ET PRESENTATIONS

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution limpide, incolore à légèrement jaune, de pH compris entre 7,0 et 7,4.

LEMTRADA se présente en flacon en verre transparent de 2 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc butyle recouvert d'une capsule amovible en plastique et sertie par une bague en aluminium

Boîte de 1 flacon.

COMPOSITION

Chaque flacon contient 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml (10 mg/ml).

Excipients : *phosphate disodique dihydraté (E339), sel d'EDTA disodique dihydraté, chlorure de potassium (E508), dihydrogénophosphate de potassium (E340), polysorbate 80 (E433), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.*

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une suspension de cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en culture dans un milieu nutritif.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

LEMTRADA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (voir rubriques mises en garde spéciales et précautions d'emploi et propriétés pharmacodynamiques).

Posologie et mode d'administration

Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.

Un matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques devra être disponible lors de la perfusion.

Les patients traités par LEMTRADA doivent recevoir la Carte et le Guide Patient et être informés des risques de LEMTRADA (voir aussi la notice).

Posologie

La posologie de LEMTRADA recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles de traitement.

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg)
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

Les doses oubliées ne doivent pas être administrées le même jour qu'une dose planifiée.

Suivi des patients

Le schéma d'administration recommandé est de 2 cycles de traitement (voir posologie), avec une surveillance particulière des patients depuis l'instauration du traitement et pendant une période de 48 mois après la dernière perfusion (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Prémédication

Une prémédication par corticoïdes doit être administrée aux patients juste avant la perfusion de LEMTRADA pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 1 000 mg de méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours de chaque cycle de traitement par LEMTRADA.

De plus, une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques peut également être envisagée avant l'administration de LEMTRADA.

Une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement par LEMTRADA (voir également « Infections » à la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour.

Sujet âgé

Les études cliniques n'avaient inclus aucun patient de plus de 55 ans. Il n'a donc pas été possible de déterminer si ces patients avaient une réponse au traitement différente de celle des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique ou rénale

LEMTRADA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LEMTRADA chez les enfants atteints de SEP et âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'est pas pertinent d'administrer alemtuzumab chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

LEMTRADA doit être dilué avant la perfusion. La solution diluée doit être administrée par voie intraveineuse sur une période d'environ 4 heures.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique précautions particulières d'élimination et manipulation.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition.
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de LEMTRADA n'est pas recommandée chez les patients atteints de SEP sans activité de la maladie ou ceux dont la maladie est stabilisée par un traitement de fond.

Les patients sous LEMTRADA doivent recevoir la notice, une Carte et un Guide Patient. Avant le début du traitement, les patients doivent être informés des risques et des bénéfices, ainsi que de la nécessité d'effectuer un suivi pendant les 48 mois suivants la dernière perfusion de LEMTRADA.

Auto-immunité

Le traitement peut entraîner la formation d'auto-anticorps et augmenter le risque de pathologies auto-immunes, notamment un purpura thrombopénique immunologique (PTI), des troubles thyroïdiens ou, dans de rares cas, des néphropathies (par exemple maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients atteints de pathologies auto-immunes autres que la SEP, bien que les données disponibles n'indiquent aucune exacerbation des pathologies auto-immunes pré-existantes après un traitement par alemtuzumab.

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Des cas graves de PTI ont été observés chez environ 1 % des patients traités au cours des études cliniques dans la SEP. Au cours d'une étude clinique, un patient atteint de SEP a présenté un PTI n'ayant pas été diagnostiqué avant la mise en place de la surveillance mensuelle systématique de la formule sanguine; ce patient est décédé des suites d'une hémorragie intracérébrale. La survenue de PTI intervient généralement entre 14 et 36 mois après la première exposition. Les signes cliniques d'un PTI peuvent inclure (sans s'y limiter) une tendance aux ecchymoses, des pétéchies, des saignements cutanéomuqueux spontanés (par exemple épistaxis, hémoptysie), des méno-métrorragies. Une hémoptysie peut également constituer un signe de maladie anti-MBG (voir ci-dessous) et un diagnostic différentiel approprié doit être réalisé.

Rappeler au patient de rester attentif à l'apparition de signes cliniques éventuels et de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes.

Une numération formule sanguine avec numération plaquettaire doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Au bout de ce délai, des analyses doivent être réalisées si des données cliniques suggèrent l'existence d'un PTI. En cas de suspicion de PTI, il convient de réaliser immédiatement une numération formule sanguine avec numération plaquettaire.

Si la survenue d'un PTI est confirmée, une prise en charge médicale appropriée doit immédiatement être mise en œuvre, incluant la consultation immédiate d'un spécialiste. Les données des études cliniques dans la SEP ont montré que le suivi, les bilans sanguins mensuels et l'éducation à la reconnaissance des signes et symptômes de PTI ont permis leur détection et leur traitement précoces. L'évolution a été favorable sous traitement de première intention pour la plupart des patients.

Le risque potentiel associé à une reprise du traitement par LEMTRADA après la survenue d'un PTI n'est pas connu.

Néphropathies

Des néphropathies, notamment la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), ont été observées chez 0,3 % des patients dans les études cliniques dans la SEP. Ces néphropathies sont généralement survenues dans les 39 mois suivant la dernière administration de LEMTRADA. Dans les études cliniques, deux cas graves de maladie des anticorps anti-MBG ont été observés, précocement identifiés grâce aux examens cliniques et biologiques, ils ont évolué favorablement sous traitement.

Les manifestations cliniques d'une néphropathie peuvent inclure une élévation de la créatininémie, une hématurie et/ou une protéinurie. Bien qu'aucun cas n'ait été observé aux cours des études cliniques, une hémorragie alvéolaire se manifestant sous la forme d'une hémoptysie peut survenir associée à la maladie des anticorps anti-MBG. Une hémoptysie peut également constituer un signe de PTI (voir ci-dessus) et un diagnostic différentiel approprié doit être réalisé. Il convient de rappeler au patient de rester attentif à l'apparition de signes cliniques éventuels et de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes. La maladie des anticorps anti-MBG peut entraîner une défaillance rénale nécessitant une dialyse et/ou une greffe si elle n'est pas traitée rapidement et peut mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement.

Une créatininémie doit être réalisée avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Un examen microscopique des urines doit être réalisé avant l'instauration du traitement puis mensuellement jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Des modifications cliniquement significatives de la créatininémie par rapport aux valeurs initiales, une hématurie inexplicée et/ou une protéinurie doivent inciter à réaliser des examens approfondis pour détecter une néphropathie, et à consulter immédiatement un spécialiste. La détection et la mise en œuvre d'un traitement précoces peuvent améliorer le pronostic d'une néphropathie. Au-delà de cette période, des analyses devront être réalisées si des données cliniques suggèrent une néphropathie.

Le risque potentiel associé à une reprise du traitement par LEMTRADA après la survenue d'une néphropathie n'est pas connu.

Troubles thyroïdiens

Des troubles thyroïdiens auto-immuns ont été observés chez environ 36 % des patients traités par LEMTRADA 12 mg au cours des études cliniques dans la SEP jusqu'à 48 mois après la première administration. L'incidence de troubles thyroïdiens était plus élevée chez les patients présentant des antécédents de troubles thyroïdiens, tant dans le groupe LEMTRADA que dans le groupe interféron bêta-1a (IFNB-1a). LEMTRADA ne doit être administré à des patients atteints de troubles thyroïdiens que si le profil bénéfices-risques est favorable. Les troubles thyroïdiens auto-immuns observés comprenaient des hyperthyroïdies ou des hypothyroïdies. La plupart des événements ont été d'intensité légère à modérée. Avant l'autorisation de mise sur le marché, des événements graves sont survenus chez <1 % des patients, seules la maladie de Basedow (également appelée maladie de Graves), une hyperthyroïdie, et une hypothyroïdie ont affecté plus d'un patient. La plupart des événements thyroïdiens ont été pris en charge par un traitement médical habituel, néanmoins certains patients ont nécessité une intervention chirurgicale. Lors des essais cliniques, les patients ayant développé des événements thyroïdiens ont cependant pu être retraités par LEMTRADA. Bien que l'expérience soit limitée, les patients ayant été re-traités n'ont généralement pas présenté d'exacerbation des troubles thyroïdiens. La possibilité d'un traitement supplémentaire par LEMTRADA doit être envisagée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient.

Un bilan thyroïdien avec mesure du taux de thyrotropine (TSH), doit être réalisé avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Au bout de ce délai, des examens devront être réalisés en cas de symptômes cliniques suggérant la présence d'un trouble thyroïdien.

Les troubles thyroïdiens représentent un risque particulier chez la femme enceinte (voir rubrique fertilité, grossesse et allaitement).

Dans les études cliniques, le statut des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) du patient avant traitement n'était pas prédictif du développement d'un effet indésirable thyroïdien. La moitié des patients positifs et le quart des patients négatifs à l'inclusion pour les anticorps anti-TPO ont présenté un événement thyroïdien. La grande majorité (environ 80 %) des patients ayant présenté un événement thyroïdien après le traitement avaient des anticorps anti-TPO négatifs à l'inclusion. Quels que soient les résultats de leur test des anticorps anti-TPO avant le traitement, les patients sont donc susceptibles de développer un effet indésirable thyroïdien et doivent réaliser tous les examens périodiques comme décrits ci-dessus.

Cytopénies

Des suspicions de cytopénies auto-immunes telles que neutropénie, anémie hémolytique et pancytopenie, ont été peu fréquemment rapportées au cours des études cliniques dans la SEP. Les résultats de la numération formule sanguine avec numération plaquettaire (voir ci-dessus information sur le PTI) permettent de détecter une cytopénie. Si une cytopénie est confirmée, une prise en charge médicale appropriée doit être rapidement mise en œuvre, incluant l'avis d'un spécialiste.

Réactions liées à la perfusion (RAP)

Dans les études cliniques contrôlées, les réactions liées à la perfusion (RAP) ont été définies comme tout événement indésirable survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. La plupart de ces réactions peuvent être dues à la libération de cytokines pendant la perfusion. La plupart des patients traités par LEMTRADA au cours des études cliniques contrôlées dans la SEP ont rapporté des RAP d'intensité légère à modérée pendant l'administration et/ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. Les réactions fréquemment observées correspondaient à des céphalées, des éruptions cutanées, de la fièvre, des nausées, une urticaire, un prurit, une insomnie, des frissons, des bouffées vasomotrices, une fatigue, une dyspnée, une dysgueusie, une gêne thoracique, une éruption généralisée, une tachycardie, une bradycardie, une dyspepsie, des étourdissements et des douleurs. Des réactions graves sont survenues chez 3 % des patients, notamment des cas de fièvre, d'urticaire, de fibrillation auriculaire, de nausées, de gêne thoracique et d'hypotension. Les signes cliniques d'anaphylaxie peuvent être similaires à ceux des réactions liées à la perfusion, bien qu'ils soient généralement plus sévères ou susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les réactions attribuées à l'anaphylaxie ont été rapportées plus rarement que celles liées à la perfusion.

Il est recommandé de prémédiquer les patients afin de limiter les réactions liées à la perfusion (voir rubrique posologie et mode d'administration). La plupart des patients inclus dans les études cliniques ont reçu au moins une fois une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques avant la perfusion de LEMTRADA. Les patients peuvent toutefois présenter des RAP malgré une prémédication. Une surveillance est recommandée pendant et jusqu'à deux heures après la perfusion de LEMTRADA. En cas de survenue de RAP, un traitement symptomatique approprié doit être mis en œuvre. Si la perfusion n'est pas bien tolérée, sa durée peut être prolongée. En cas de réactions sévères, l'arrêt immédiat de la perfusion intraveineuse doit être envisagé. Au cours des études cliniques, les réactions anaphylactiques ou graves ayant nécessité l'arrêt du traitement ont été très rares. Les médecins doivent connaître les antécédents cardiaques du patient car les réactions liées à la perfusion peuvent inclure des symptômes cardiaques tels qu'une tachycardie. Le matériel nécessaire à la prise en charge des réactions anaphylactiques ou graves doit être disponible.

Infections

Des infections sont survenues chez 71 % des patients traités par LEMTRADA, contre 53 % des patients traités par injection sous-cutanée d'interféron bêta-1a [IFNB 1a] (44 µg 3 fois par semaine) au cours des études cliniques contrôlées d'une durée de 2 ans dans la SEP. Ces infections étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les infections plus fréquemment observées chez les patients traités par LEMTRADA versus celles observées chez les patients traités par IFNB 1a ont été : nasopharyngite, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, herpès buccal, grippe et bronchite. Des infections graves sont survenues chez 2,7 % des patients traités par LEMTRADA, contre 1 % des patients traités par IFNB-1a au cours des études cliniques dans la SEP. Les infections graves observées chez les patients traités par LEMTRADA ont été : appendicite, gastro-entérite, pneumonie, zona et infection dentaire. Les infections ont été généralement d'une durée habituelle et guéries sous traitement médical habituel.

Des infections graves par le virus varicelle-zona (VZV), incluant primo-infection et réactivation du VZV, ont été plus fréquentes chez les patients traités par LEMTRADA (0,3 %) que chez ceux traités par IFNB-1a (0 %) dans les études cliniques. Des infections gynécologiques par le virus papilloma humain (VPH), avec dysplasie du col utérin, ont également été rapportées chez les patientes du groupe LEMTRADA (2 %). Il est recommandé de réaliser un test de dépistage annuel du VPH chez les patientes.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA et IFNB-1a au cours des études cliniques. Des cas de tuberculose active et latente ont été rapportés chez 0,3 % des patients traités par LEMTRADA, généralement en zone d'endémie. Avant le début du traitement, une éventuelle tuberculose active ou non (latente) doit être recherchée chez tous les patients conformément aux recommandations locales.

Des cas de Listériose/méningite à *Listeria* ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA, en général dans le mois qui suit la perfusion de LEMTRADA. Afin de réduire ce risque, les patients traités par LEMTRADA, doivent éviter l'ingestion de viandes crues ou insuffisamment cuites, les fromages à pâte molle et les produits laitiers non pasteurisés pendant au moins un mois après le traitement par LEMTRADA.

Des infections fongiques superficielles, en particulier des candidoses vaginales ou orales, ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par LEMTRADA (12 %) que chez ceux traités par IFNB-1a (3 %) au cours des études cliniques dans la SEP.

Chez les patients présentant une infection active, il est recommandé de retarder le traitement par LEMTRADA jusqu'à ce que l'infection soit résolue.

Une prophylaxie par voie orale contre le virus de l'herpès doit être initiée dès le premier jour du traitement par LEMTRADA et poursuivie pendant au moins un mois après chaque cycle de traitement. Au cours des études cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour.

Dans le traitement de la SEP, LEMTRADA n'a pas été administré en association ou à la suite de traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs. Comme c'est le cas pour les autres immunomodulateurs, leurs effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire du patient doivent être pris en compte lors de l'administration de LEMTRADA. L'utilisation concomitante de LEMTRADA avec l'un de ces traitements pourrait augmenter le risque d'immunosuppression.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de LEMTRADA et une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), les patients présentant des signes d'infection active ou chronique ayant été exclus des études cliniques. Un dépistage des patients à haut risque d'infection par le VHB et/ou le VHC avant instauration d'un traitement par LEMTRADA doit être

envisagé. Une attention particulière doit être exercée en cas de prescription de LEMTRADA à des patients porteurs du VHB et/ou du VHC car ils présentent un risque d'atteinte irréversible du foie en cas de réactivation du virus.

Malignité

Comme c'est le cas pour les autres immunomodulateurs, il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par LEMTRADA chez les patients présentant une pathologie maligne pré-existante et/ou en cours. On ignore actuellement si l'alemtuzumab augmente le risque d'apparition de cancers de la thyroïde, les manifestations auto-immunes thyroïdiennes pouvant constituer un facteur de risque de malignité thyroïdienne.

Contraception

Un passage transplacentaire et une activité pharmacologique potentielle de LEMTRADA ont été observés chez la souris pendant la gestation et après la naissance. Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement par LEMTRADA (voir rubrique fertilité, grossesse et allaitement).

Vaccins

Il est recommandé aux patients de mettre leurs vaccins à jour selon les recommandations locales au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. La réponse immunitaire à un vaccin après le traitement par LEMTRADA n'a pas été étudiée.

La sécurité d'une vaccination par un virus vivant après un cycle de traitement par LEMTRADA n'a pas été formellement étudiée au cours des études cliniques dans la SEP. Ce type de vaccin ne doit donc pas être administré à des patients atteints de SEP ayant récemment été traités par LEMTRADA.

Test de dépistage des anticorps/vaccination contre le virus du varicelle-zona

Comme pour tout médicament modifiant la réponse immunitaire, une sérologie VZV doit être réalisée avant tout cycle de traitement par LEMTRADA chez les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre le VZV. La vaccination contre le VZV des patients ayant une sérologie négative doit être envisagée avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. Pour garantir une efficacité optimale du vaccin, le traitement par LEMTRADA devra être initié au plus tôt 6 semaines après la vaccination.

Analyses biologiques recommandées pour la surveillance des patients

Des analyses biologiques doivent être réalisées régulièrement pendant les 48 mois après le dernier cycle de traitement par LEMTRADA afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune :

- Numération formule sanguine et plaquettaire (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Créatininémie (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Analyse microscopique des urines (avant l'instauration du traitement puis tous les mois)
- Bilan thyroïdien avec dosage de TSH (avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois)

Au-delà de cette période, des analyses supplémentaires seront nécessaires en présence de tout résultat clinique suggérant l'existence d'une néphropathie ou de troubles thyroïdiens.

Informations relatives à l'utilisation de l'alemtuzumab avant l'autorisation de mise sur le marché de LEMTRADA en dehors des études réalisées par le titulaire :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés avant l'autorisation de mise sur le marché dans la SEP de LEMTRADA, lors de l'administration de l'alemtuzumab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) et dans d'autres pathologies, à des doses plus élevées (par exemple 30 mg) et plus fréquentes que celles recommandées dans le traitement de la SEP. Ces effets indésirables ayant été rapportés spontanément et dans une population difficile à évaluer, il n'a pas toujours été possible d'estimer leur fréquence avec précision, ni d'établir un lien de causalité avec l'alemtuzumab.

Maladies auto-immunes

Des événements auto-immuns comprenant neutropénie, anémie hémolytique (dont un cas fatal), hémophilie acquise, maladie des anticorps anti-MBG et troubles thyroïdiens ont été rapportés chez des patients traités par alemtuzumab. Des phénomènes auto-immuns graves et parfois fatals, tels que anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune, anémie réfractaire, syndrome de Guillain-Barré et polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, ont été rapportés chez les patients traités par alemtuzumab mais non atteints de SEP. Un test de Coombs positif a été observé chez un patient traité par alemtuzumab en oncologie. Un décès à la suite d'une transfusion dans le cadre d'une réaction du greffon contre l'hôte a été rapporté avec l'alemtuzumab.

Réactions liées à la perfusion

Des RAP graves et parfois fatales, comprenant bronchospasme, hypoxie, syncope, infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, arrêt respiratoire, infarctus du myocarde, arythmies, insuffisance cardiaque aiguë et arrêt cardiaque, ont été rapportées chez des patients non atteints de SEP et traités par alemtuzumab à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles recommandées dans la SEP. Une anaphylaxie grave et d'autres réactions d'hypersensibilité, y compris un choc anaphylactique et un angio-œdème, ont également été rapportés.

Infections et infestations

Des infections virales, bactériennes, fongiques et à protozoaires, graves et parfois fatales, notamment liées à la réactivation d'infections latentes, ont été rapportées chez les patients non atteints de SEP et traités par alemtuzumab à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles recommandées dans la SEP. Des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients atteints de LLC-B avec ou sans traitement par alemtuzumab. La fréquence de survenue de la LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités par alemtuzumab n'est pas supérieure à celle observée dans cette population.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des hémorragies sévères ont été rapportées chez des patients non atteints de SEP.

Affections cardiaques

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiomyopathie et de diminution de la fraction d'éjection ont été signalés chez les patients traités par alemtuzumab et non atteints de SEP ayant été traités préalablement par des molécules potentiellement cardiotoxiques.

Affections lymphoprolifératives liées au virus d'Epstein-Barr

Des affections lymphoprolifératives liées au virus d'Epstein-Barr ont été rapportées en dehors des études réalisées par le titulaire.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été menée avec LEMTRADA administré à la dose recommandée dans le traitement de la SEP. Au cours d'une étude clinique dans la SEP, les patients récemment traités par interféron bêta et/ou par acétate de glatiramère devaient interrompre leur traitement 28 jours avant l'instauration du traitement par LEMTRADA.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les concentrations sériques en médicament étaient faibles ou indétectables environ 30 jours après chaque cycle de traitement. Les femmes en âge de procréer doivent par conséquent utiliser une contraception efficace pendant un cycle de traitement par LEMTRADA ainsi que pendant les 4 mois suivants.

Grossesse

Les données d'utilisation de LEMTRADA chez la femme enceinte sont limitées. LEMTRADA ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, l'alemtuzumab est également susceptible de traverser la barrière placentaire et peut donc entraîner un risque pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique données de sécurité préclinique). L'effet de l'alemtuzumab sur le fœtus lors de l'administration à une femme enceinte ou son effet sur la fonction de reproduction ne sont pas connus.

Les troubles thyroïdiens (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi *Troubles thyroïdiens*) représentent un risque particulier pour la femme enceinte. Une hypothyroïdie non traitée pendant la grossesse peut accroître le risque de fausse couche et le risque pour le fœtus tel que retard mental et nanisme. Chez les mères atteintes de la maladie de Basedow, les anticorps maternels anti récepteur de la thyrotropine (TSH) peuvent être transmis au fœtus et entraîner une maladie de Basedow néonatale transitoire.

Allaitement

L'alemtuzumab a été détecté dans le lait maternel et chez la descendance de souris femelles allaitantes.

Le passage de l'alemtuzumab dans le lait maternel humain n'est pas connu. Un risque pour le nouveau-né allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit donc être interrompu pendant chaque cycle de traitement par LEMTRADA et pendant les 4 mois suivants. Les bénéfices de l'immunité conférée par le lait maternel peuvent toutefois compenser les risques liés à une exposition potentielle à l'alemtuzumab du nouveau-né allaité.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée pertinente étudiant l'effet de LEMTRADA sur la fonction de reproduction. Une sous-étude portant sur 13 patients de sexe masculin traités par alemtuzumab (12 mg ou 24 mg) n'a révélé aucun signe d'aspermie, d'azoospermie, de réduction prolongée du nombre de spermatozoïdes, de troubles de la mobilité, ni d'augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes.

La glycoprotéine CD52 est présente dans les tissus reproducteurs chez l'homme et le rongeur. Les résultats des études sur l'animal ont démontré un effet sur la fertilité des souris humanisées (voir rubrique données de sécurité préclinique), toutefois l'impact potentiel sur la fertilité chez l'homme pendant la période d'exposition ne peut pas être évalué sur la base des données disponibles.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de LEMTRADA sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La plupart des patients présentent des RAP pendant ou dans les 24 heures suivant le traitement par LEMTRADA. Certaines RAP (par exemple étourdissements) pourraient temporairement affecter la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines et il convient de faire preuve de prudence jusqu'à leur résolution.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi a été évaluée chez 1 188 patients atteints de SEP rémittente (SEP-RR) traités par l'alemtuzumab (12 mg ou 24 mg) selon une analyse poolée des études cliniques, cette population correspond à 2 363 années-patients de suivi de sécurité d'emploi avec un suivi médian de 24 mois.

Les principaux effets indésirables ont été de nature auto-immune (PTI, troubles thyroïdiens, néphropathies, cytopénies), des RAP et des infections. Ils sont décrits à la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Les effets indésirables les plus fréquents avec LEMTRADA (survenant chez ≥ 20 % des patients) sont : éruptions cutanées, céphalées, fièvre et infections des voies respiratoires.

Tableau des effets indésirables

Le tableau suivant repose sur les données poolées de sécurité d'emploi jusqu'à 24 mois chez des patients atteints de SEP rémittente traités par LEMTRADA 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs à l'inclusion et pendant 3 jours consécutifs au 12ème mois de l'étude. Les effets indésirables survenant chez $\geq 0,5$ % des patients sont présentés selon les termes préférentiels du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables observés au cours des études cliniques/ études 1, 2, et 3 chez ≥0,5 % des patients traités par LEMTRADA 12 mg

Classes de systèmes d'organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires	Infection des voies respiratoires inférieures, zona, gastro-entérite, herpès buccal, candidose orale, candidose vulvo-vaginale, grippe, infection de l'oreille	Infection dentaire, herpès génital, onychomycose
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, leucopénie	Lymphadénopathie	Purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite
Affections du système immunitaire		Syndrome de libération des cytokines	
Affections endocriniennes		Maladie de Basedow, hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, hypothyroïdie, goître, anticorps anti-thyroïde positifs	
Affections psychiatriques		Insomnie*, anxiété	Dépression
Affections du système nerveux	Céphalées*	Poussée de SEP, étourdissement*, hypo-esthésie, paresthésies, tremblements, dysgueusie*	Trouble sensoriel, hyperesthésie
Affections oculaires		Vision trouble	Conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	
Affections cardiaques		Tachycardie*, bradycardie*, palpitations	
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices *	Hypotension*, hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, toux, épistaxis, douleur oro-pharyngée	Sensation de gorge serrée, hoquet, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Nausées*	Douleur abdominale, vomissements, diarrhées, dyspepsie*, stomatite	Constipation, reflux gastro-œsophagien, saignement gingival, dysphagie
Affections hépatobiliaires			Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire*, éruption cutanée*, prurit*	Rash généralisé*, érythème, ecchymose, alopecie, hyperhidrose, acné	Vésicules cutanées, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, faiblesse musculaire, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures musculaires, cervicalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie, hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		Méno-métrorragies	Dysplasie du col utérin, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre*, fatigue*	Gêne thoracique*, frissons*, douleur*, œdèmes périphériques, asthénie, syndrome grippal, malaise, douleur au point d'injection	
Investigations			Perte de poids

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion	
--	--	-----------	--

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les termes marqués par un astérisque (*) désignent les effets indésirables rapportés comme étant liés à la perfusion. Les RAP comprennent fibrillation auriculaire et anaphylaxie avec, pour les événements considérés comme reliés, une fréquence inférieure à 0,5 % (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et via le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr

Surdosage

Dans les études cliniques, deux patients atteints de SEP ont accidentellement reçu jusqu'à 60 mg de LEMTRADA (c'est-à-dire la dose totale du cycle de traitement initial) en une seule perfusion et ont présenté des réactions graves (céphalées, éruption cutanée et soit une hypotension soit une tachycardie sinusale). Des doses de LEMTRADA supérieures à celles évaluées dans les études cliniques peuvent augmenter l'intensité et/ou la durée des réactions liées à la perfusion ou ses effets sur l'immunité.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'alemtuzumab. Le traitement consiste à cesser immédiatement l'administration du médicament et à mettre en œuvre un traitement symptomatique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA34.

Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant qui cible la glycoprotéine CD52 de 21-28 kD située à la surface des cellules. L'alemtuzumab est un anticorps IgG1 kappa présentant des régions variables et constantes humaines, ainsi que des régions hypervariables de liaison à l'antigène obtenues à partir d'un anticorps monoclonal murin (rat). L'anticorps possède un poids moléculaire approximatif de 150 kD.

L'alemtuzumab se lie à l'antigène CD52, présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T (CD3⁺) et B (CD19⁺) et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. L'antigène CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes ou les cellules souches de la moelle osseuse. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante.

Le mécanisme d'action de LEMTRADA dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Cependant, des travaux de recherche suggèrent des effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale suivie

d'une repopulation lymphocytaire, notamment :

- Modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires après traitement
- Augmentation des lymphocytes T régulateurs
- Augmentation des lymphocytes T et B mémoire
- Effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée (à savoir, neutrophiles, macrophages, cellules NK)

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par LEMTRADA et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

Effets pharmacodynamiques

LEMTRADA réduit le nombre de lymphocytes T et B périphériques après chaque cycle de traitement, les valeurs les plus basses étant observées un mois après (soit à la première évaluation post-traitement dans les études cliniques de phase 3). La population lymphocytaire se reconstitue au fil du temps, les lymphocytes B étant généralement en nombre similaire aux valeurs initiales après 6 mois. Le nombre de lymphocytes CD3+ et CD4+ revient plus lentement à la normale, et généralement sans retour aux valeurs initiales après 12 mois de traitement. Environ 40 % des patients ont présenté un nombre total de lymphocytes à la limite inférieure de la normale (LIN) 6 mois après chaque cycle de traitement, et environ 80 % au bout de 12 mois.

Les taux de neutrophiles, monocytes, éosinophiles, basophiles et cellules NK ne sont que transitoirement modifiés par LEMTRADA.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de LEMTRADA chez des patients atteints de SEP rémittente ont été évaluées au cours de 3 études cliniques randomisées, avec évaluateur en aveugle, versus comparateur actif.

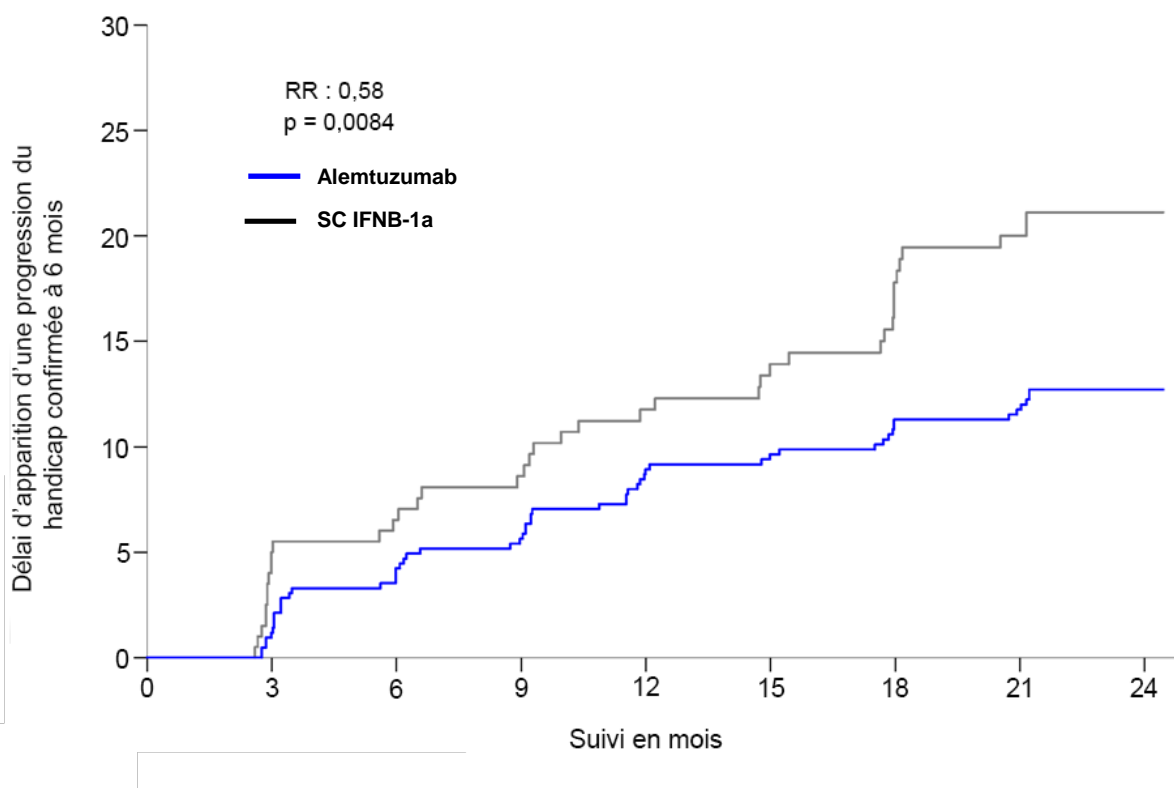
La méthodologie des études, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats des études 1 et 2 sont respectivement présentés dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Méthodologie et caractéristiques des patients à l'inclusion des études 1 et 2		
	Étude 1	Étude 2
Nom de l'étude	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Méthodologie		
Anamnèse	Patients atteints de SEP active, définie par au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes.	
Suivi	2 ans	
Population de l'étude	Patients n'ayant jamais bénéficié d'un traitement de fond	Patients présentant une réponse insuffisante à un traitement de fond*
Caractéristiques à l'inclusion		
Âge moyen (années)	33	35
Durée moyenne/médiane de la maladie	2/1,6 ans	4,5/3,8 ans
Durée moyenne du traitement antérieur de la SEP (≥1 médicament utilisé)	Aucune	36 mois
% ayant reçu ≥2 traitements de fond de la SEP	Sans objet	28 %
Score EDSS moyen à l'inclusion	2,0	2,7

* Définis comme les patients ayant présenté au moins une poussée après au moins 6 mois de traitement par interféron bêta ou par acétate de glatiramère.

Tableau 3 : Principaux résultats cliniques et IRM des études 1 et 2				
	Étude 1		Étude 2	
Nom de l'étude	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Critères d'évaluation cliniques	LEMTRADA 12 mg (n=376)	IFNB-1a SC (n=187)	LEMTRADA 12 mg (n=426)	IFNB-1a SC (n=202)
Taux de Poussées ¹				
Taux annualisé de poussées (TAP) (IC à 95 %)	0,18 (0,13 ; 0,23)	0,39 (0,29 ; 0,53)	0,26 (0,21 ; 0,33)	0,52 (0,41 ; 0,66)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,45 (0,32 ; 0,63)		0,51 (0,39 ; 0,65)	
Réduction du risque (%)	54,9 (p<0,0001)		49,4 (p<0,0001)	
Handicap ² (progression du handicap confirmée ¹ à 6 mois)				
Patients présentant une progression du handicap confirmée à 6 mois (IC à 95 %)	8,0 % (5,7 ; 11,2)	11,1 % (7,3 ; 16,7)	12,7 % (9,9 ; 16,3)	21,1 % (15,9 ; 27,7)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,70 (0,40 ; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38 ; 0,87) (p=0,0084)	
Patients sans poussée à 2 ans (IC à 95 %)	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)
Evolution du score EDSS à 2 ans par rapport à l'inclusion (IC à 95 %)	-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)
Critères d'évaluation IRM (0-2 ans)				
Variation médiane en % du volume des lésions hyperintenses en T2	-9,3 (-19,6 ; -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7 ; 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Patients présentant de nouvelles lésions/lésions élargies en T2 à 2 ans	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium à 2 ans	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Patients présentant de nouvelles lésions hypointenses en T1 à 2 ans	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Variation médiane en % de la fraction parenchymateuse cérébrale	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Co-critères principaux : taux annualisé de poussées et progression du handicap. L'étude était jugée positive si au moins un des deux cocritères principaux était atteint.				
2 La progression du handicap a été définie comme une augmentation confirmée à 6 mois d'au moins 1 point du score EDSS (expanded disability status scale) pour un score EDSS initial ≥ 1.0 (augmentation de 1.5 point chez les patients présentant un score EDSS initial de 0)				

Figure 1: Délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 6 mois dans l'étude 2



Sévérité des poussées

Conformément aux données d'efficacité sur le taux de poussées, des analyses complémentaires de l'étude 1 (CAMMS323) montrent que l'administration de 12 mg/jour de LEMTRADA réduit significativement le nombre de patients présentant des poussées sévères (réduction de 61 %, $p=0,0056$), ainsi que le nombre de poussées ayant nécessité un traitement par corticoïdes (réduction de 58 %, $p<0,0001$) par rapport à l'IFNB-1a.

Des analyses complémentaires de l'étude 2 (CAMMS32400507) montrent que l'administration de 12 mg/jour de LEMTRADA réduit significativement le nombre de patients présentant des poussées sévères (réduction de 48 %, $p=0,0121$), ainsi que le nombre de poussées ayant nécessité un traitement par corticoïdes (réduction de 56 %, $p<0,0001$) ou une hospitalisation (réduction de 55 %, $p=0,0045$) par rapport à l'IFNB-1a.

Régression du handicap confirmée

La régression du handicap confirmée à 6 mois a été définie comme une baisse d'au moins un point sur l'échelle EDSS à partir d'un score EDSS initial ≥ 2.0 . La régression du handicap confirmée mesure une réduction durable du handicap. 29% des patients traités par LEMTRADA ont présenté une régression du handicap confirmée dans l'étude 2, contre seulement 13 % des patients traités par IFNB-1a sous-cutané. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,0002$).

L'étude 3 (étude CAMMS223 de phase 2) a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alemtuzumab chez des patients atteints de SEP rémittente pendant 5 ans. A l'inclusion, les patients présentaient un score EDSS compris entre 0 et 3.0, avaient eu au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes et au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium. Les patients n'avaient jamais reçu de traitement de fond. Les patients ont reçu de l'alemtuzumab 12 mg/jour

(n=108) ou 24 mg/jour (n=108) administré une fois par jour pendant 5 jours au mois 0 et pendant 3 jours au mois 12 ou de l'IFNB-1a sous-cutané 44 µg (n=107) administré 3 fois par semaine pendant 3 ans. Quarante-six patients ont reçu un troisième cycle de traitement par l'alemtuzumab à raison de 12 mg/jour ou 24 mg/jour pendant 3 jours au mois 24.

À 3 ans, LEMTRADA a réduit le risque de progression du handicap confirmée à 6 mois de 76 % (risque relatif 0,24 [IC à 95 % : 0,110 ; 0,545], $p < 0,0006$) et le taux annualisé de poussées de 67 % (risque relatif 0,33 [IC à 95 % : 0,196 ; 0,552], $p < 0,0001$) par rapport à l'IFNB-1a sous-cutané. LEMTRADA a significativement réduit les scores EDSS (amélioration par rapport à l'inclusion) sur un suivi de 2 ans par rapport à l'IFNB-1a ($p < 0,0001$).

À 5 ans, LEMTRADA a réduit le risque de progression du handicap de 69 % (risque relatif 0,31 [IC à 95 % : 0,161 ; 0,598], $p = 0,0005$) et le taux annualisé de poussées de 66 % (risque relatif 0,34 [IC à 95 % : 0,202 ; 0,569], $p < 0,0001$) par rapport à l'IFNB-1a sous-cutané.

Lors de la phase d'extension en ouvert des études cliniques, certains patients ont reçu un cycle additionnel de LEMTRADA au cas par cas en présence de signes documentés de reprise d'activité de la SEP. Le ou les cycles additionnels de LEMTRADA ont été administrés à raison de 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) au moins 12 mois après le cycle précédent. Les bénéfices et risques d'un traitement au-delà des deux premiers cycles n'ont pas été totalement établis, mais les résultats semblent indiquer que le profil de sécurité n'est pas modifié lors de l'administration de cycles supplémentaires. Si un cycle supplémentaire de traitement est nécessaire, il convient de respecter un intervalle d'au moins 12 mois avec le cycle précédent.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les données correspondent au pourcentage de patients dont les tests par immunoabsorption lié aux enzymes (ELISA) ont été positifs aux anticorps anti-alemtuzumab et confirmés par un test de liaison compétitive. Les échantillons positifs ont été évalués afin de détecter des signes d'inhibition *in vitro* par cytométrie de flux. Les patients inclus dans les études cliniques dans la SEP avaient des échantillons sanguins prélevés aux mois 1, 3 et 12 après chaque cycle de traitement afin de doser les anticorps anti-alemtuzumab. Environ 85 % des patients sous LEMTRADA ont obtenu des résultats positifs aux anticorps anti-alemtuzumab pendant l'étude, 92 % d'entre eux ont présenté également un résultat positif aux anticorps inhibiteurs de la liaison avec LEMTRADA *in vitro*. Les patients ont développé des anticorps anti-alemtuzumab dans les 15 mois suivant l'exposition initiale. Aucune corrélation n'a été établie entre la présence d'anticorps anti-alemtuzumab ou d'anticorps inhibiteurs anti-alemtuzumab et une diminution de l'efficacité, un changement du profil pharmacodynamique ou l'apparition d'effets indésirables, notamment de réactions liées à la perfusion.

La fréquence de survenue des anticorps est fortement influencée par la sensibilité et la spécificité du test. La fréquence observée de résultats positifs aux anticorps (y compris des anticorps inhibiteurs) peut également être influencée par plusieurs facteurs, notamment par la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, les temps de prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison des taux d'anticorps observés avec LEMTRADA aux taux d'anticorps observés avec d'autres produits peut prêter à confusion.

Population pédiatrique.

L'agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'alemtuzumab chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (voir rubrique posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LEMTRADA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en cas de SEP rémittente (voir rubrique posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alemtuzumab ont été établies chez un total de 216 patients atteints de SEP rémittente ayant reçu des perfusions intraveineuses de 12 mg/jour ou 24 mg/jour pendant 5 jours consécutifs, puis pendant 3 jours consécutifs 12 mois après le cycle de traitement initial. Les concentrations sériques augmentent après chaque dose consécutive dans un même cycle de traitement, les concentrations maximales sont observées après la dernière perfusion d'un cycle. L'administration de 12 mg/jour entraîne une C_{max} moyenne de 3 014 ng/ml au jour 5 du cycle de traitement initial et de 2 276 ng/ml au jour 3 du deuxième cycle. La demi-vie est d'environ 4 à 5 jours et est comparable entre les cycles. Les concentrations sériques du médicament sont faibles ou indétectables environ 30 jours après chaque cycle de traitement.

L'alemtuzumab est une protéine dont le métabolisme attendu correspond à une dégradation en petits peptides et en acides aminés par des enzymes protéolytiques ubiquitaires. Aucune étude de biotransformation n'a été conduite.

Il n'est pas possible de tirer des conclusions à partir des données disponibles concernant l'influence de la race ou du sexe sur les propriétés pharmacocinétiques de LEMTRADA. En outre, ces propriétés n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de 55 ans et plus.

Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'alemtuzumab.

Fécondité et reproduction

Un traitement par alemtuzumab par voie intraveineuse à des doses maximales de 10 mg/kg/jour, administrées pendant 5 jours consécutifs (ASC 7,1 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée) n'a pas eu d'effet sur la fécondité ni sur les capacités de reproduction chez des souris transgéniques huCD52 mâles. Le nombre de spermatozoïdes normaux (<10 %) était significativement réduit par rapport au groupe témoin et le pourcentage de spermatozoïdes anormaux (têtes détachées ou absentes) avait nettement augmenté (jusqu'à 3 %). Ces changements n'ont cependant pas affecté la fécondité et n'ont donc pas été considérés comme délétères.

Chez les souris femelles recevant des doses intraveineuses d'alemtuzumab allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (ASC 4,7 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée) pendant 5 jours consécutifs avant la mise en présence avec des souris mâles de type sauvage, le nombre moyen de corps jaunes et de sites d'implantation par souris était significativement réduit par rapport aux animaux qui avaient reçu un placebo. La prise de poids gestationnelle chez les souris gravides ayant reçu 10 mg/kg/jour a été plus faible par rapport au groupe témoin sous placebo.

Une étude de toxicité sur la reproduction conduite chez des souris gravides exposées à des doses intraveineuses d'alemtuzumab allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (ASC 2,4 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 12 mg/jour) pendant 5 jours consécutifs au cours de la gestation a révélé une augmentation significative du nombre de mères portant des embryons morts ou résorbés, ainsi qu'une réduction du nombre de mères portant des fœtus viables. Aucune

malformation fœtale externe, viscérales ou squelettiques n'a été observée à des doses maximales de 10 mg/kg/jour.

Le passage transplacentaire et l'activité pharmacologique potentielle de l'alemtuzumab ont été observés chez la souris pendant et après la gestation. Dans les études sur la souris, des modifications des numérations lymphocytaires ont été observées chez les souriceaux exposés à l'alemtuzumab au cours de la gestation à des doses de 3 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs (ASC 0,6 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 12 mg/jour). Le développement cognitif, physique et sexuel des souriceaux exposés à l'alemtuzumab pendant l'allaitement n'était pas affecté à des doses maximales de 10 mg/kg/jour d'alemtuzumab.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique précautions particulières d'élimination et manipulation.

Durée de conservation

Flacon fermé : 3 ans

Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution diluée est de 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 8 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.

Précautions particulières de conservation

Flacon fermé

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique durée de conservation.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contenu du flacon doit être inspecté afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale avant administration. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont présentes ou si la coloration est anormale.

Ne pas agiter le flacon avant utilisation.

Pour une administration intraveineuse, prélever 1,2 ml de LEMTRADA dans le flacon à l'aide d'une seringue, en respectant des conditions d'asepsie habituelles et injecter dans 100 ml de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose (5 %). Ce médicament ne doit pas être dilué dans d'autres solvants. La poche doit être retournée doucement pour bien mélanger la solution.

Mentions Légales Complètes LEMTRADA 12 mg

LEMTRADA ne contient pas de conservateurs antimicrobiens, il convient de garder la solution préparée stérile. Il est recommandé d'administrer immédiatement la solution diluée. Chaque flacon est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/869/001 ; CIP 34009 585 673 4 6 ; boîte de 1 flacon

CONDITIONS DE PRESCRIPTION/DELIVRANCE/ PRISE EN CHARGE :

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Médicament soumis à prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament agréé aux collectivités

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Royaume-Uni

EXPLOITANT

GENZYME S.A.S.
33-35 boulevard de la Paix
78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex
Pharmacovigilance : 0 800 801 052 (service & appel gratuits)
Information médicale et pharmaceutique : 0 800 100 499 (service & appel gratuits)

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2016(V3)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Genzyme et ses collaborateurs s'engagent :

- *à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de procurer des avantages et de remettre des échantillons.*
- *à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé.*

Nous sommes à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Genzyme et à répondre à vos questions.

Mentions Légales Complètes LEMTRADA 12 mg

Dans le cadre de notre activité d'information promotionnelle, Genzyme est amené à recueillir et traiter informatiquement des données à caractère personnel. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail France.qualite@genzyme.com

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative aux pratiques et à la qualité de notre activité d'information promotionnelle en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail France.qualite@genzyme.com

