

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrLEMTRADA®**

alemtuzumab pour injection

12 mg/1,2 ml

1 mg/ml concentré pour solution pour perfusion

Classification thérapeutique : Immunomodulateur sélectif

**Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par des neurologues ayant l'expérience du traitement des patients atteints de SP et qui ont pris entièrement connaissance du profil d'efficacité et d'innocuité de PrLEMTRADA®**

LEMTRADA est une marque de commerce de Genzyme Corporation

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest  
Toronto ON  
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :  
12 décembre 2013

Date de révision :  
19 avril 2024

*s-a version 15.0 datée du 19 avril 2024*

**Numéro de contrôle de la présentation : 284459**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	2020-02
2 CONTRE-INDICATIONS	2021-03
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-05

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	22
7.1.1 Femmes enceintes.....	22
7.1.2 Allaitement.....	23
7.1.3 Enfants.....	23
7.1.4 Personnes âgées .....	23
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>23</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	23
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	23
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	29
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	31
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	32
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>34</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	34
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	34
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
10.1	Mode d'action .....	34
10.2	Pharmacodynamie .....	34
10.3	Pharmacocinétique .....	35
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>37</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>37</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>38</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>38</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>39</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	39
14.2	Résultats de l'étude.....	41
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>42</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>42</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>43</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>44</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

LEMTRADA (alemtuzumab pour injection) est indiqué comme traitement des patients adultes atteints de la sclérose en plaques (SP) récurrente-rémittente dont la maladie est considérée très active telle que déterminée par des facteurs cliniques et les résultats d'imageries, malgré des traitements adéquats par au moins deux autres médicaments modificateurs de la maladie, ou lorsque l'utilisation de tout autre médicament modificateur de la maladie est contre-indiquée ou inappropriée.

Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par des neurologues ayant l'expérience du traitement des patients atteints de SP et qui ont pris entièrement connaissance du profil d'efficacité et d'innocuité de LEMTRADA (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une prémédication particulière doit être administrée avant de commencer l'injection de LEMTRADA (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

LEMTRADA doit être administré dans un établissement disposant de l'équipement approprié et de personnel qualifié pour prendre en charge l'anaphylaxie, les réactions graves liées à la perfusion, l'ischémie myocardique et les réactions vasculaires cérébrales.

Les patients qui sont traités par LEMTRADA doivent recevoir la « carte de surveillance du patient », le « guide du patient » et la notice et être informés au sujet des risques de la prise de LEMTRADA<sup>MD</sup>.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive chronique ainsi que chez l'enfant et les personnes âgées.

L'efficacité de LEMTRADA dans un traitement qui dure plus de 2 ans n'a pas été déterminée.

#### **1.1 Enfants**

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LEMTRADA chez les enfants de moins de 18 ans atteints de SP n'ont pas été établies (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des études cliniques sur LEMTRADA n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

LEMTRADA est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité à l'alemtuzumab ou à tout autre composant de sa formulation ou à un composant du contenant. Voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE pour connaître la liste complète des ingrédients.
- les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- les patients atteints de tuberculose en phase active ou latente (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections).
- les patients atteints d'infections graves en phase active (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections).
- les patients atteints d'une malignité active.
- les patients recevant un traitement antinéoplasique ou immunosuppresseur.
- les patients ayant des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de dissection artérielle cervicocéphalique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, AVC, dissection artérielle cervicocéphalique, ischémie myocardique et infarctus du myocarde).
- les patients souffrant d'hypertension non maîtrisée.
- les patients ayant des antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde.
- les patients présentant une coagulopathie connue ou qui reçoivent un antiplaquettaire ou un anticoagulant en concomitance.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- **LEMTRADA** provoque des réactions graves et potentiellement mortelles liées à la perfusion. **LEMTRADA** doit être administré dans un établissement disposant de l'équipement approprié et de personnel qualifié pour prendre en charge l'anaphylaxie ou les réactions graves liées à la perfusion. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant les 2 heures qui suivent chaque perfusion. Les patients doivent également être informés de la possibilité que des réactions graves liées à la perfusion surviennent après la période de surveillance de 2 heures.
- Des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) graves et potentiellement mortels (y compris des AVC ischémiques et hémorragiques), de dissection d'une artère cervicocéphalique (p. ex., carotide ou vertébrale), d'hémorragie alvéolaire, d'ischémie myocardique et d'infarctus du myocarde ont été signalés dans les 1 à 3 jours suivant l'administration de **LEMTRADA**. Il faut avertir les patients de consulter immédiatement un médecin en présence de symptômes évocateurs de telles affections.
- **LEMTRADA** peut accroître le risque d'affections malignes, notamment du cancer de la thyroïde, de mélanome et de troubles lymphoprolifératifs. Un examen de la peau doit être réalisé au début du traitement et annuellement par la suite.
- Des infections auto-immunes ou à médiation immunitaire graves, voire mortelles, comme le purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire, l'hépatite auto-immune et les lésions hépatiques, la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) et la maladie des membranes basales glomérulaires peuvent survenir chez des patients traités par **LEMTRADA**. Il faut effectuer un suivi tous les mois par hémogramme et formule leucocytaire, mesure des taux de créatinine sérique et analyse d'urine comprenant la numération globulaire chez les patients ayant reçu **LEMTRADA**. Il faut mesurer les taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et la bilirubine totale avant l'instauration du traitement et périodiquement par la suite, à la fréquence qui sera jugée nécessaire par le clinicien.
- Infections, y compris infections opportunistes : Des infections graves, voire mortelles, causées par des virus, des bactéries, des protozoaires et des champignons, dont celles dues à la réactivation d'une infection latente, ont été observées chez des patients non atteints de SP suivant un traitement par l'alemtuzumab à des doses plus fortes et plus fréquentes que celles utilisées pour traiter la SP. Chez les patients présentant une infection active, le médecin doit envisager le report du traitement par **LEMTRADA** jusqu'à ce que l'infection ait été entièrement maîtrisée. Il est fortement recommandé d'administrer un traitement prophylactique antiviral. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections.)
  - La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste causée par le virus JC qui entraîne une invalidité grave ou le décès (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections; 2 CONTRE-INDICATIONS; 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas ont été signalés chez des patients atteints de LLC-B traités ou non par alemtuzumab et chez des patients atteints de sclérose en plaques traités avec certains immunosuppresseurs. La fréquence de la LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités avec MabCampath n'est pas supérieure à la fréquence de base. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent faire le suivi des patients traités par **LEMTRADA** afin de détecter tout nouveau signe ou symptôme suggérant une LEMP. Les administrations de **LEMTRADA** doivent être immédiatement interrompues dès l'apparition du premier signe ou symptôme suggérant une LEMP.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue ayant l'expérience du traitement des patients atteints de SP. Il faut pouvoir avoir accès à des spécialistes et à du matériel nécessaire pour le diagnostic et le traitement en temps opportun des effets indésirables les plus fréquents (surtout les maladies auto-immunes, notamment les réactions et les infections lors de la perfusion.)

Le matériel pour le traitement des réactions anaphylactiques doit être immédiatement disponible.

Les patients qui sont traités par LEMTRADA doivent recevoir la carte de surveillance du patient, le guide du patient et être informés au sujet des risques de la prise de LEMTRADA (voir aussi la notice).

Une prémédication particulière doit être administrée avant de commencer l'administration de LEMTRADA (voir la section Médicaments concomitants recommandés).

LEMTRADA doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements immunomodulateurs.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de LEMTRADA est de 12 mg/jour administrée par perfusion intraveineuse (IV) lors de 2 traitements :

- Traitement initial / premier traitement : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg)
- Deuxième traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après la fin du premier traitement.

Il faut administrer LEMTRADA en perfusion IV pendant environ 4 heures. Ne pas administrer en injection IV massive ni en bolus.

Aucune modification posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique ou rénale.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir 1 INDICATIONS).

### **Médicaments concomitants recommandés**

Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un corticostéroïde immédiatement avant l'administration de LEMTRADA, et ce, pendant les 3 premiers jours de tout traitement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion). Dans les essais cliniques, les patients ont reçu un prétraitement avec 1 000 mg de méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours de chaque traitement par LEMTRADA. Le prétraitement par antihistaminiques ou par antipyrétiques avant l'administration de LEMTRADA peut également être envisagé.

Un médicament oral à titre de traitement prophylactique contre l'herpès doit être administré à tous les patients le premier jour de chaque traitement et se poursuivre pendant au moins 1 mois après le traitement par LEMTRADA (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance, Infections). Dans les essais cliniques, les patients ont reçu 200 mg d'acyclovir, ou l'équivalent, deux fois par jour.

### **4.4 Administration**

Les médicaments parentéraux doivent être examinés visuellement avant administration afin de vérifier qu'ils ne contiennent pas de matières particulaires et ne subissent pas de décoloration. Ne pas utiliser si la solution dans les flacons est décolorée ou en présence de matières en suspension. Ne pas congeler ni agiter les flacons avant l'utilisation. Protéger de la lumière.

Pour l'administration IV, aspirez 1,2 ml de LEMTRADA de la fiole dans une seringue en appliquant des techniques aseptiques. Injectez dans une solution stérile de 100 ml de chlorure de sodium USP à 0,9 % ou de dextrose USP à 5 % dans l'eau. Retournez délicatement le sac pour mélanger la solution. On doit prendre des précautions pour s'assurer de la stérilité de la solution préparée, surtout parce qu'elle ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Chaque flacon est prévu pour une utilisation unique.

La solution diluée de LEMTRADA peut être conservée à la température ambiante (entre 15 et 25°C) ou réfrigérée (entre 2 et 8°C). La solution diluée de LEMTRADA doit être utilisée dans les 8 heures suivant la dilution. Protéger de la lumière. Les flacons de médicament inutilisés, partiellement utilisés ou endommagés doivent être éliminés selon les politiques de l'établissement.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre LEMTRADA et les poches de poly (chlorure de vinyle) (PVC), les trousse d'administration de PVC doublées en polyéthylène ou en PVC ou les filtres à faible affinité pour les protéines. En l'absence d'études de compatibilité, LEMTRADA ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Aucun autre médicament ne doit être ajouté, ni être administré simultanément dans la même tubulure de perfusion.

### **4.5 Dose oubliée**

Une dose oubliée ne doit pas être administrée le même jour qu'une dose prévue.

## **5 SURDOSAGE**

Deux patients atteints de SP ont reçu accidentellement jusqu'à 60 mg de LEMTRADA (c.-à-d. la dose totale pour le premier traitement) lors d'une seule perfusion et ont éprouvé de graves réactions (maux de tête, éruption cutanée et soit de l'hypotension, soit une tachycardie sinusale). Des doses de LEMTRADA plus élevées que celles utilisées dans les études cliniques peuvent augmenter l'intensité ou la durée des réactions liées à la perfusion, ou ses effets immunitaires.

On ne connaît pas d'antidote en cas de surdosage avec LEMTRADA. Le traitement à suivre consiste dans l'interruption du médicament et une thérapie de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (IV)	Flacon à usage unique contenant 12 mg dans 1,2 ml (10 mg d'alemtuzumab/ml)	chlorure de sodium chlorure de potassium dihydrogénophosphate de sodium édétate disodique dihydraté eau pour injection phosphate dibasique de sodium polysorbate 80

LEMTRADA est fourni en solution concentrée stérile et transparente, d'incolore à jaune pâle, sans agent de conservation et qui doit être diluée avant la perfusion par IV. Il est offert dans un flacon de 2 ml, à usage unique, en verre transparent muni d'un bouchon exempt de latex.

Chaque flacon de 2,0 ml de LEMTRADA contient 1,2 ml d'une solution à 10 mg/ml (12,0 mg de LEMTRADA). Chaque boîte renferme un seul flacon de LEMTRADA.

**Ingrédients non médicinaux :** Chaque 1,0 mL de solution concentrée contient les ingrédients non médicinaux suivants : 8,0 mg de chlorure de sodium, 1,15 mg de phosphate dibasique de sodium, 0,2 mg de chlorure de potassium, 0,2 mg de dihydrogénophosphate de potassium, 0,1 mg de polysorbate 80, 0,0187 mg d'édétate disodique dihydraté et de l'eau pour injection.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Avant d'instaurer le traitement par LEMTRADA (alemtuzumab pour injection) :

- Chez tous les patients, il faut évaluer la présence d'une infection tuberculeuse, tant en phase active qu'inactive « latente », conformément aux directives locales.
- Il faut examiner tous les patients pour vérifier si aucun n'est atteint du VHB ou du VHC.
- Les patientes sexuellement actives devraient subir un dépistage annuel de papillomavirus humain (PVH).

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue d'une intervention rapide en raison du risque d'apparition de la maladie thyroïdienne auto-immune liée au traitement par Lemtrada.
- Pour mieux poser le diagnostic différentiel de la LEMP, il est conseillé de faire passer un examen du cerveau par imagerie par résonance magnétique (IRM) rehaussée avec du gadolinium. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections.)
- Une prémédication particulière doit être administrée avant la première dose de LEMTRADA, y compris un médicament oral à titre de traitement prophylactique contre l'herpès. (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)
- La vaccination doit être terminée depuis au moins 6 semaines avant le début du traitement par LEMTRADA. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccination.)

LEMTRADA est déconseillé aux patients dont la maladie est inactive ou chez qui la maladie est stable avec le traitement en cours.

Les patients qui sont traités par LEMTRADA doivent recevoir la carte de surveillance du patient, le guide du patient et la notice. Avant le début du traitement, les patients doivent être informés au sujet des risques et des avantages de la prise de LEMTRADA et du besoin de s'engager pour au moins 48 mois de suivi après la dernière perfusion du médicament. Il faut rappeler aux patients qu'ils doivent demeurer à l'affût de tout symptôme et demander de l'aide d'urgence pour toute préoccupation d'ordre médical.

#### Réactions liées à la perfusion

Lors des essais cliniques, les réactions liées à la perfusion (RLP) étaient définies comme étant tout effet indésirable survenant pendant le traitement ou dans les 24 heures suivant la perfusion de LEMTRADA. Lors des essais cliniques sur la SP, 82 % des patients recevant LEMTRADA ont subi des RLP légères ou modérées pendant le traitement ou jusqu'à 24 heures après l'administration de LEMTRADA 12 mg en dépit d'un traitement préventif avec des corticostéroïdes, et 9 % ont subi des RLP graves. Les RLP les plus fréquentes ont été les suivantes : maux de tête (43,7 %), éruption cutanée (43,1 %), pyrexie (25,2 %), nausées (15,9 %), urticaire (14,7 %), prurit (12,7 %), insomnie (11,1 %), frissons (9,5 %), bouffées de chaleur (9,5 %), fatigue (8,4 %), dyspnée (7,2 %), dysgueusie (7,0 %), malaise thoracique (6,6 %), éruption généralisée (6,5 %), tachycardie (6,4 %), dyspepsie (6,2 %), étourdissements (5,7 %) et douleur (5,2 %). Des réactions graves sont survenues chez 3 % des patients (26/919), notamment des cas de maux de tête, d'arythmies cardiaques (tachycardie, bradycardie et fibrillation auriculaire), de pyrexie, d'urticaire, de malaise thoracique et d'hypotension. Dans l'étude de suivi, l'anaphylaxie a rarement été signalée. Les patients dans les essais cliniques contrôlés ont reçu le plus souvent des antihistaminiques ou des antipyrétiques afin de prévenir ou de traiter les réactions liées à la perfusion.

Le traitement par LEMTRADA cause un syndrome de relargage de cytokines qui se traduit par des réactions liées à la perfusion pouvant être graves, voire potentiellement mortelles.

Des effets indésirables graves, imprévisibles et parfois mortels touchant diverses structures organiques ont été signalés après la commercialisation du produit. Des cas d'hémorragie alvéolaire, d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde, d'AVC graves et potentiellement mortels (y compris des AVC ischémiques et hémorragiques), de dissection d'une artère cervicocéphalique (p. ex., vertébrale ou carotide) et de thrombocytopenie ont été signalés. Ces réactions peuvent survenir après l'administration de n'importe quelle dose durant le traitement. Dans la majorité des cas, elles se sont produites dans l'espace de 1 à 3 jours suivant l'administration de LEMTRADA. Il faut informer les

patients des signes et des symptômes à surveiller et leur recommander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de l'un ou l'autre de ceux-ci.

Il faut effectuer un électrocardiogramme (ECG) et l'évaluer avant chaque traitement.

Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un corticostéroïde immédiatement avant de commencer la perfusion par LEMTRADA, et ce, pendant les 3 premiers jours de tout traitement afin de pallier les réactions liées à la perfusion. (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans les essais cliniques, les patients ont reçu un prétraitement avec 1000 mg de méthylprednisolone pendant les 3 premiers jours de chaque traitement par LEMTRADA. Le prétraitement par antihistaminiques ou par antipyrétiques avant l'administration de LEMTRADA peut également être envisagé.

La plupart des patients dans les essais cliniques contrôlés ont reçu des antihistaminiques ou des antipyrétiques avant l'administration d'au moins une perfusion de LEMTRADA. Les RLP peuvent survenir chez les patients en dépit d'un prétraitement. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients à la clinique afin que toute réaction liée à la perfusion soit détectée pendant au moins 2 heures après chaque perfusion de LEMTRADA, ou plus longtemps si le médecin le juge nécessaire. Il faut enseigner aux patients à reconnaître les signes et les symptômes des réactions liées à la perfusion surtout pendant les 24 premières heures suivant chaque perfusion de LEMTRADA. On verra à prolonger la période d'observation du patient au besoin. S'il se produit des réactions graves liées à la perfusion, on doit envisager d'arrêter immédiatement la perfusion intraveineuse. Le patient doit être avisé qu'une RLP peut survenir dans l'espace de 1 à 3 jours suivant la perfusion. Le médecin devrait bien connaître les antécédents cardiaques du patient étant donné que les réactions liées à la perfusion peuvent se manifester par des symptômes comme la tachycardie. Les signes vitaux du patient doivent être vérifiés avant le début de la perfusion et surveillés fréquemment durant celle-ci. Le matériel pour le traitement des réactions anaphylactiques doit être immédiatement disponible.

*Directives visant à réduire les réactions graves chronologiquement associées à la perfusion de LEMTRADA*

- Avant la perfusion :
  - Mesurer les paramètres de l'ECG et les signes vitaux, y compris la fréquence cardiaque et la tension artérielle, et réaliser les analyses de laboratoire pertinentes (hémogramme et formule leucocytaire, dosage des transaminases et de la créatinine sériques, tests de la fonction thyroïdienne et analyse d'urine avec examen au microscope)
- Pendant la perfusion :
  - Effectuer une surveillance continue/fréquente (au moins toutes les heures) de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de l'état clinique global du patient
    - En cas d'effet indésirable grave
      - Interrompre la perfusion
      - Procéder à l'évaluation du patient en fonction du profil d'effets indésirables de LEMTRADA avant d'envisager la reprise du traitement
      - Instaurer le traitement approprié, au besoin

- Envisager d'abandonner définitivement la perfusion de LEMTRADA si le patient présente des symptômes cliniques évoquant un effet indésirable grave associé à la perfusion (ischémie myocardique, AVC hémorragique, dissection artérielle cervicocéphalique ou hémorragie alvéolaire)
- Après la perfusion :
- On recommande de surveiller le patient pendant au moins 2 heures après l'administration de LEMTRADA afin de pouvoir détecter toute réaction liée à la perfusion. Les patients qui présentent des symptômes cliniques évoquant un effet indésirable grave chronologiquement associé à la perfusion (ischémie myocardique, AVC hémorragique, dissection artérielle cervicocéphalique ou hémorragie alvéolaire) doivent être surveillés étroitement jusqu'à la disparition complète des symptômes. La période d'observation devrait être prolongée au besoin. Il faut informer les patients du risque d'apparition tardive de réactions liées à la perfusion et les aviser de signaler tout symptôme et d'obtenir les soins médicaux qui s'imposent, le cas échéant.
  - Une numération plaquettaire doit être effectuée immédiatement après la perfusion les jours 3 et 5 du premier cycle de traitement, et immédiatement après la perfusion le jour 3 de tous les cycles de traitement subséquents.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude n'a été menée pour connaître le pouvoir cancérogène ou mutagène de l'alemtuzumab.

Toutefois, 13 patients sur 1485 (0,88 %) ont signalé un total de 15 cas de cancer dans tous les groupes réunis ayant reçu diverses doses d'alemtuzumab pour toutes les études de suivi (6 patients dans le groupe à 12 mg/jour et 7 patients dans le groupe à 24 mg/jour). Les cas de cancer signalés le plus souvent chez plus d'un patient traité par l'alemtuzumab étaient le cancer de la thyroïde, le cancer du sein et le carcinome basocellulaire. L'investigateur a jugé que 8 des 15 cas de cancer signalés étaient associés au traitement par LEMTRADA. À l'instar des autres traitements immunomodulateurs, il y a lieu d'être prudent avant de commencer le traitement par LEMTRADA chez des patients atteints d'un cancer préexistant. Le traitement par LEMTRADA est contre-indiqué chez les patients atteints d'un cancer actif.

### **Affections malignes**

#### Cancer de la thyroïde

LEMTRADA peut accroître le risque de cancer de la thyroïde. Les études cliniques contrôlées ont fait état de l'apparition d'un cancer de la thyroïde chez 3 des 919 (0,3 %) patients traités par LEMTRADA comparativement à aucun des patients qui recevaient l'interféron bêta-1a. Les patients sous LEMTRADA étaient toutefois soumis à des dépistages plus fréquents de ce type de cancer en raison de l'incidence accrue de troubles thyroïdiens auto-immuns observée dans ce groupe. Deux autres cas de cancer de la thyroïde ont été recensés chez des patients traités par LEMTRADA dans le cadre d'études non contrôlées.

Les patients et les professionnels de la santé doivent rester à l'affût de signes et de symptômes associés au cancer de la thyroïde, notamment l'apparition d'une bosse ou d'une enflure au cou, une douleur à l'avant du cou, un enrouement ou d'autres changements dans la voix persistants, une

difficulté à avaler ou à respirer, ou une toux constante non attribuable à une infection des voies respiratoires supérieures.

### Mélanome

LEMTRADA peut augmenter le risque de mélanome. Au cours des études cliniques sur la SP (études contrôlées et études de prolongation ouvertes), 5 des 1486 (0,3 %) patients traités par LEMTRADA ont présenté un mélanome ou un mélanome *in situ*. L'un de ces patients montrait des signes d'une maladie localement avancée.

Un examen de la peau doit être réalisé au début du traitement et annuellement par la suite afin de surveiller l'apparition éventuelle d'un mélanome chez les patients qui reçoivent LEMTRADA.

### Troubles lymphoprolifératifs et lymphomes

Des troubles lymphoprolifératifs et des lymphomes, y compris des cas de lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), de maladie de Castleman, de même qu'un décès consécutif au traitement d'un lymphome de Burkitt non associé au virus d'Epstein-Barr, ont été recensés chez des patients atteints de SP traités par LEMTRADA. Certains rapports de pharmacovigilance font également état de troubles lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr chez des patients non atteints de SP.

Comme LEMTRADA est un médicament immunomodulateur, la prudence est de mise lors de la mise en route du traitement en présence d'un cancer préexistant ou évolutif.

### **Immunitaire**

L'apparition d'une polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique a été recensée durant le traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B). D'autres troubles auto-immuns ont également été rapportés, habituellement lorsque le médicament était administré à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles recommandées pour le traitement de la SP. Un décès lié à une réaction du greffon contre l'hôte associée à une transfusion est survenu chez un patient atteint d'un cancer recevant de l'alemtuzumab.

### Auto-immunité

Le traitement par LEMTRADA peut entraîner la formation d'anticorps et accroître le risque de maladies à médiation auto-immunitaire pouvant être graves, voire potentiellement mortelles. Les maladies à médiation auto-immunitaire signalées comptent les troubles thyroïdiens, le purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire (PTI), de rares cas de néphropathies (comme la maladie des membranes basales glomérulaires), l'hépatite auto-immune, l'hémophilie A acquise, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et l'encéphalite auto-immune. Des cas de patients ayant présenté de multiples troubles auto-immuns suivant le traitement par LEMTRADA ont été recensés depuis la commercialisation du produit. Les patients touchés par un trouble auto-immun doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler la présence d'autres maladies à médiation auto-immunitaire. Les patients et les médecins doivent être informés du risque d'apparition de troubles

auto-immuns après la période de surveillance prévue de 48 mois. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de maladies auto-immunes (en plus de la SP).

#### Hémophilie A acquise

Des cas d'hémophilie A acquise (présence d'anticorps anti-facteur VIII) ont été rapportés durant les essais cliniques et depuis la commercialisation du produit. L'affection se manifeste le plus souvent par des hématomes sous-cutanés spontanés et des ecchymoses étendues, mais une hématurie, une épistaxis, des saignements gastro-intestinaux ou d'autres types de saignements peuvent également survenir. Une évaluation des paramètres de la coagulation, y compris du temps de céphaline activée, doit être réalisée chez tous les patients qui présentent de tels symptômes. Il faut informer les patients des signes et des symptômes à surveiller et leur recommander de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de l'un ou l'autre de ceux-ci.

#### Purpura thrombocytopenique d'origine immunitaire

Des effets graves de PTI ont été observés chez environ 12 patients (1 %) recevant LEMTRADA dans les essais cliniques contrôlés sur la SP (ce qui correspond à un taux annualisé de 4,7 cas par tranche de 1000 années-patients). Douze (12) autres effets graves de type PTI ont été observés au cours d'un suivi médian de 6,1 ans (durée maximale du suivi : 12 ans) (ce qui correspond à un taux annualisé cumulatif de 2,8 cas par tranche de 1000 années-patients).

Lors d'une étude clinique contrôlée chez des patients atteints de SP, l'un d'eux a contracté un PTI qui est passé inaperçu avant l'instauration des exigences d'analyses de sang faites tous les mois et est mort des suites d'une hémorragie intracérébrale.

En général, les cas de PTI sont survenus entre 14 et 36 mois après la première exposition à LEMTRADA. Les symptômes du PTI comprennent des cas de tendance aux ecchymoses, pétéchies, saignement mucocutané spontané (p. ex., épistaxis, hémoptysie) et des saignements menstruels plus abondants ou irréguliers. L'hémoptysie peut aussi indiquer la maladie anti-MBG (voir ci-dessous). Veuillez rappeler aux patients qu'ils doivent demeurer vigilants et demander de l'aide d'urgence pour toute préoccupation d'ordre médical. Il faut effectuer un hémogramme et une formule leucocytaire avant de commencer le traitement, puis tous les mois par la suite jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Si l'on soupçonne un PTI, on doit obtenir un hémogramme et une formule leucocytaire immédiatement. Au cas où le PTI est confirmé, il faut instaurer sans tarder les soins médicaux appropriés, y compris l'orientation vers un spécialiste. Les données des essais cliniques sur la SP ont montré que le respect des exigences en matière d'analyse sanguine de suivi et les informations fournies au sujet des signes et des symptômes de PTI ont mené à son dépistage précoce et à son traitement, et la plupart des cas ont bien répondu aux soins médicaux de première ligne.

On ignore les risques potentiels associés aux reprises du traitement par LEMTRADA suite à la survenue d'un PTI.

Les patients qui avaient un trouble hémorragique connu (p. ex., dysfibrinogénémie, déficit en facteur IX, hémophilie, maladie de Von Willebrand, coagulation intravasculaire disséminée, déficit en fibrinogène, déficit en facteur de coagulation) ou qui suivaient une anticoagulothérapie ont été exclus des essais cliniques sur LEMTRADA.

### Hépatite auto-immune et lésions hépatiques

Des cas d'hépatite auto-immune causant des lésions hépatiques cliniquement importantes, y compris une insuffisance hépatique commandant une greffe ou le décès, ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA après la commercialisation du produit. En cas d'apparition de signes cliniques, comme une hausse inexplicée du taux d'enzymes hépatiques ou des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique (p. ex., des nausées et vomissements inexplicés, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie, ou encore un ictère ou des urines foncées), il faut rapidement mesurer les concentrations sériques de transaminases et de bilirubine totale et interrompre ou abandonner le traitement par LEMTRADA, au besoin. Un bilan hépatique (mesure des taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale) devrait être réalisé avant de commencer le traitement et tous les mois par la suite, au moins jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Les patients doivent être informés du risque d'hépatite auto-immune et des symptômes apparentés.

### Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH (parfois mortels) ont été signalés chez des patients sous LEMTRADA après la commercialisation de ce médicament. La LHH est un syndrome potentiellement mortel attribuable à une activation immunitaire pathologique et caractérisé par des signes et des symptômes cliniques évocateurs d'une inflammation généralisée sévère. La LHH se manifeste notamment par de la fièvre, une hépatosplénomégalie et une cytopénie, l'enflure des nœuds (ganglions) lymphatiques, des ecchymoses ou une éruption cutanée. En l'absence d'un dépistage et d'un traitement précoces, elle est associée à un fort taux de mortalité. Selon les données disponibles, les symptômes de ce syndrome seraient apparus au cours des quelques mois ayant suivi l'instauration du traitement, voire jusqu'à 4 ans après celle-ci. Il faut informer les patients des symptômes à surveiller et du délai d'apparition de la LHH. En cas d'apparition de manifestations évocatrices d'une activation immunitaire pathologique, il faut procéder immédiatement à une évaluation et envisager un diagnostic de LHH.

### Maladie de Still de l'adulte (MSA)

Depuis la commercialisation du produit, on a signalé des cas de MSA chez des patients traités par LEMTRADA. La MSA est une maladie inflammatoire rare qui commande une évaluation et un traitement urgents. Les patients atteints de MSA peuvent présenter une association des signes et des symptômes suivants : fièvre, arthrite, éruption cutanée et leucocytose en l'absence d'infection, cancers et autres affections rhumatismales. Il faut envisager l'interruption temporaire ou définitive du traitement par LEMTRADA si les signes et les symptômes ne peuvent être attribués à une cause autre que la MSA.

### Néphropathies

Les néphropathies, y compris la maladie anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), ont été observées chez 0,4 % des patients (6/1485) dans des essais cliniques contrôlés sur la SP et au cours d'un suivi médian de 6,1 ans (durée maximale du suivi : 12 ans) et sont survenues dans les 39 mois suivant la dernière administration de LEMTRADA. Dans les essais cliniques, il y a eu deux cas de maladie anti-MBG. Les deux cas étaient graves, mais ils ont été détectés très tôt lors d'un suivi clinique et de laboratoire et le résultat fut positif après traitement.

Les manifestations cliniques de la néphropathie comprennent notamment une hausse de créatinine sérique, l'hématurie ou la protéinurie. Bien qu'une telle réaction n'ait pas été observée dans les essais

cliniques, une hémorragie alvéolaire qui se manifeste sous forme d'hémoptysie peut survenir comme composante de la maladie anti-MBG. L'hémoptysie peut également indiquer une RLP (voir ci-dessus), auquel cas l'établissement d'un diagnostic différentiel approprié s'impose. Le patient doit demander de l'aide d'urgence pour toute préoccupation d'ordre médical. La maladie anti-MBG peut entraîner une insuffisance rénale nécessitant la dialyse et/ou une transplantation si elle n'est pas traitée rapidement. Non traitée, elle est potentiellement mortelle. Il faut rappeler aux patients qu'ils doivent demeurer à l'affût de tout symptôme et demander de l'aide d'urgence pour toute préoccupation d'ordre médical.

La mesure des taux de créatinine sérique et une analyse d'urine comprenant la numération globulaire doivent être effectuées avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion, et en tout temps par la suite, sans tarder si l'on soupçonne une néphropathie. Si l'on constate une variation significative sur le plan clinique par rapport à la référence dans les taux de créatinine sérique, une hématurie inexpliquée ou une protéinurie, il faut examiner de nouveau s'il y a une néphropathie et orienter vers un spécialiste, le cas échéant. Le dépistage et le traitement précoce des néphropathies peuvent diminuer le risque de détérioration de l'état de santé.

Après la mise en marché du produit, certains patients atteints de la maladie anti-MBG et traités par LEMTRADA ont présenté une maladie rénale terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation. Une évaluation diagnostique et un traitement sont alors requis de toute urgence, puisqu'une prise en charge précoce peut aider à préserver la fonction rénale. Non traitée, la maladie anti-MBG est potentiellement mortelle. Une hémorragie alvéolaire, se manifestant sous forme d'hémoptysie, constitue souvent une composante de la maladie anti-MBG et a été signalée après la commercialisation de LEMTRADA. Des cas de maladie anti-MBG ont été diagnostiqués jusqu'à 40 mois après l'administration de la dernière dose de LEMTRADA.

On ignore les risques potentiels associés aux reprises du traitement par LEMTRADA suite à la survenue de néphropathies.

#### Troubles de la thyroïde

Des troubles endocriniens touchant la thyroïde, y compris des troubles thyroïdiens auto-immuns, ont été observés chez 36,8 % des patients sous LEMTRADA lors des études cliniques sur la SP et au cours d'un suivi médian de 6,1 ans (durée maximale du suivi : 12 ans) après la première exposition à LEMTRADA. De nouveaux cas de troubles de la thyroïde ont été diagnostiqués au cours de la période de suivi non contrôlée, plus de 7 ans après l'administration de la première dose de LEMTRADA.

Ces troubles thyroïdiens auto-immuns comprenaient la maladie de Basedow, l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie, la thyroïdite auto-immune et le goitre. Des cas d'ophtalmopathie de Basedow associés à une baisse de la vue, une douleur oculaire et une exophtalmie sont survenus chez 2 % des patients sous LEMTRADA. Sept (7) de ces patients ont dû subir une chirurgie de décompression orbitaire.

Des effets graves touchant la thyroïde, notamment des effets cardiaques et psychiatriques associés à un trouble de la thyroïde, ont été observés chez environ 5,2 % des patients sous LEMTRADA. En tout, 3,8 % des patients qui ont reçu LEMTRADA ont subi une thyroïdectomie.

Il faut effectuer des tests de la fonction thyroïdienne (TFT), comme les taux de thyroïdostimuline (TSH), avant de commencer le traitement, puis tous les 3 mois par la suite jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Après cette période, ces tests s'imposeront à nouveau si les observations cliniques évoquent un dysfonctionnement thyroïdien ou en cas de grossesse. On doit immédiatement effectuer des tests si

l'on soupçonne un dysfonctionnement thyroïdien à tout moment pendant ou après le traitement par l'alemtuzumab.

La maladie thyroïdienne représente une menace particulière pour la santé chez les femmes enceintes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes). Sans traitement de l'hypothyroïdie pendant la grossesse, il existe un risque accru de fausse couche et d'effets chez le fœtus comme le retard mental et le nanisme. Chez les mères souffrant de la maladie de Basedow, les anticorps liés aux récepteurs de la thyroïdostimuline peuvent se transmettre au fœtus en développement et provoquer la maladie de Basedow néonatale transitoire.

#### Cytopénies

Des cas supposés de cytopénie auto-immune tels que la neutropénie, l'anémie hémolytique et la pancytopenie ont été occasionnellement signalés chez des patients dans les essais cliniques sur la SP. Les cytopénies doivent faire l'objet d'un suivi en effectuant un hémogramme complet. Au cas où la cytopénie est confirmée, il faut instaurer sans tarder les soins médicaux appropriés, y compris l'orientation vers un spécialiste.

Des patients ont présenté une neutropénie grave (parfois mortelle) dans les 2 mois suivant la perfusion de LEMTRADA; certains cas ont été traités avec succès au moyen d'un facteur de stimulation des granulocytes.

#### Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

Depuis la commercialisation de LEMTRADA, des cas de PTT, une affection qui peut être mortelle, ont été signalés chez des patients traités par ce médicament. Le PTT est une maladie grave qui exige une évaluation et un traitement. Il peut être caractérisé par une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique, des séquelles neurologiques, de la fièvre et une insuffisance rénale. Il est associé à des taux de morbidité et de mortalité élevés s'il n'est pas reconnu et traité de façon précoce.

#### Encéphalite auto-immune

Des cas d'encéphalite auto-immune ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA depuis la commercialisation du produit. L'encéphalite auto-immune est confirmée par la présence d'anticorps neuronaux et de diverses manifestations cliniques comme l'installation subaiguë de troubles de la mémoire, d'une altération de l'état mental, de symptômes psychiatriques, de signes neurologiques et de convulsions.

#### **Vaccination**

Il est recommandé aux patients d'avoir reçu tous les vaccins conformes aux exigences locales au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. On ne possède aucune donnée sur la capacité à induire une réponse immunitaire à tout vaccin suite au traitement par LEMTRADA.

#### Vaccins vivants

L'innocuité clinique de la vaccination n'a pas fait l'objet d'études en bonne et due forme dans des essais cliniques contrôlés sur la SP suite à un traitement par LEMTRADA. Par conséquent, il ne faut pas administrer de vaccins à virus vivant ou à virus vivant atténué aux patients atteints de SP qui viennent de suivre un traitement par LEMTRADA tant qu'ils n'auront pas recouvré leur immunocompétence,

c'est-à-dire tant que les nombres de lymphocytes B et de lymphocytes T ne se seront pas normalisés (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.1 Mode d'action, 10.2 Pharmacodynamie).

#### Détection des anticorps et vaccination contre le virus varicelle-zona

Comme pour tout médicament immunomodulateur, les patients qui n'ont pas d'antécédents de varicelle ou qui n'ont pas été vaccinés contre le virus varicelle-zona (VVZ) devraient subir un dépistage des anticorps au VVZ avant de commencer le traitement par LEMTRADA. On doit envisager la vaccination VVZ des patients négatifs pour les anticorps avant de commencer le traitement par LEMTRADA. Il faut reporter le traitement par LEMTRADA de 6 semaines suivant la vaccination afin de permettre au vaccin VVZ de faire son plein effet.

#### **Infections**

Des infections, pour la plupart d'intensité légère ou modérée, sont survenues chez 71 % des patients ayant reçu LEMTRADA 12 mg comparativement à 53 % des patients ayant reçu Rebif<sup>MD</sup> (interféron bêta-1a [IFNB-1a]) lors d'essais cliniques contrôlés sur la SP d'une durée de 2 ans. Les infections qui sont survenues plus souvent chez les patients recevant LEMTRADA que chez ceux recevant l'IFNB-1a comprenaient la rhinopharyngite, l'infection urinaire, l'infection des voies respiratoires supérieures, la sinusite, l'herpès buccal, la grippe et la bronchite. Des infections graves sont survenues chez 25 patients (2,7 %) recevant LEMTRADA comparativement à 5 patients (1,0 %) recevant l'IFNB-1a lors d'essais cliniques contrôlés sur la SP. Les infections graves qui sont survenues chez plus de deux patients dans le groupe traité par LEMTRADA comprenaient l'appendicite, la gastroentérite, la pneumonie, le zona et l'infection dentaire. Aucune infection grave n'est survenue chez plus de deux patients dans le groupe traité par l'IFNB-1a.

Les infections graves au virus varicelle-zona (VVZ), y compris la primo-infection et la réactivation du virus, sont survenues plus souvent chez les patients (0,4 %) recevant LEMTRADA 12 mg que chez ceux (0 %) recevant l'IFNB-1a dans les essais cliniques. L'infection au papillomavirus humain (PVH), y compris la dysplasie cervicale, a également été signalée chez des patientes (2 %) traitées par LEMTRADA 12 mg. Il est recommandé que les patientes fassent l'objet d'un dépistage annuel du PVH.

Dans les essais cliniques contrôlés, on a signalé des cas de tuberculose chez des patients recevant LEMTRADA et IFNB-1a. La tuberculose active et latente a été signalée chez 0,3 % des patients recevant LEMTRADA, le plus souvent dans les régions où la maladie est endémique. Tous les patients doivent subir un dépistage de l'infection tuberculeuse, tant active qu'inactive (« latente ») avant l'instauration du traitement par LEMTRADA.

Des infections fongiques superficielles, particulièrement la candidose orale et vaginale, sont survenues plus souvent chez les patients (12 %) recevant LEMTRADA que chez ceux recevant l'IFNB-1a (3 %) lors d'essais cliniques contrôlés sur la SP.

Des cas de méningite à *Listeria* ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA. Même si les cas de méningite à *Listeria* sont généralement survenus au cours du mois suivant l'instauration du traitement par l'alemtuzumab, la période pendant laquelle le risque de méningite à *Listeria* est plus élevé n'a pas été établie. Sans traitement, l'infection par *Listeria* peut entraîner une morbidité ou une mortalité significative. Les patients devraient éviter de manger des aliments qui peuvent être contaminés par *Listeria monocytogenes* ou s'assurer de les chauffer adéquatement.

Chez les patients présentant une infection active, le médecin doit envisager le report du traitement par LEMTRADA jusqu'à ce que l'infection ait été entièrement maîtrisée.

Les patients doivent prendre un médicament oral à titre de traitement prophylactique contre l'herpès dès le premier jour de traitement par LEMTRADA et ce, pendant au moins 1 mois après la fin du traitement.

LEMTRADA n'a pas été administré pour aucun traitement antinéoplasique ou immunosuppresseur concomitant chez les patients atteints de SP. L'administration concomitante de LEMTRADA avec l'un ou l'autre de ces traitements peut augmenter le risque d'immunosuppression.

On ne possède pas de données sur l'association de LEMTRADA avec la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ou celui de l'hépatite C (VHC) puisque les patients qui présentaient des signes d'infection active ou chronique ont été exclus des essais cliniques. Il faut envisager le dépistage des patients à risque élevé d'infection à VHB ou à VHC avant l'instauration du traitement par LEMTRADA. La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit ce médicament aux patients qui ont été identifiés comme porteurs du VHB ou du VHC, car ceux-ci pourraient présenter un risque de lésion hépatique s'il se produisait une réactivation du virus suite à leur état de santé préexistant.

Des infections à cytomégalo virus, y compris d'éventuels cas de réactivation du CMV, ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart de ces cas sont survenus avec l'emploi concomitant de corticostéroïdes au cours des 2 mois ayant suivi l'administration d'alemtuzumab. Chez les patients symptomatiques, on doit procéder à une évaluation clinique à la recherche d'une infection à CMV durant et au moins deux mois après chaque cycle de traitement par LEMTRADA.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB), y compris des cas d'hépatite graves et parfois mortels associés au VEB, ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA. Des troubles lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr ont été observés après la commercialisation du produit.

### **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est survenue chez un patient atteint de SP traité par LEMTRADA. La LEMP est une infection opportuniste du cerveau causée par le virus JC, qui ne touche habituellement que les personnes immunodéprimées et entraîne généralement la mort ou une grave invalidité. La LEMP a été diagnostiquée 2 mois après la deuxième perfusion de LEMTRADA. Le patient touché avait déjà reçu de nombreux traitements contre la SP, mais n'en avait reçu aucun depuis plus d'un an.

Aucune autre affection concomitante générale entraînant une dépression du système immunitaire n'a été dépistée chez ce patient et ce dernier n'avait jamais été traité par le natalizumab, un agent reconnu pour causer la LEMP. Il ne prenait non plus aucun immunosuppresseur ou immunomodulateur en concomitance avec LEMTRADA. Après l'établissement du diagnostic de LEMP, le patient a présenté un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Son état s'est amélioré, mais de légères séquelles neurologiques résiduelles étaient toujours présentes au moment du dernier suivi.

Dès le premier signe ou symptôme évoquant une LEMP, il faut interrompre le traitement par LEMTRADA et procéder à une évaluation diagnostique appropriée. Les symptômes typiques de la LEMP sont variés, évoluent au fil des jours et des semaines, et comprennent l'affaiblissement progressif d'un côté du corps ou une maladresse des membres, des troubles de la vue ainsi que l'altération de la pensée, de la mémoire et de l'orientation amenant de la confusion et une modification de la personnalité.

Les résultats d'IRM peuvent témoigner de la présence d'une LEMP avant même l'apparition de signes et de symptômes cliniques de la maladie. Des cas de LEMP, diagnostiqués à la lumière des résultats d'IRM et de la découverte d'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien en l'absence de signes ou de symptômes cliniques propres à la LEMP, ont été rapportés chez des patients qui recevaient des médicaments contre la SP reconnus pour causer la LEMP. Un grand nombre de ces patients ont par la suite commencé à présenter des symptômes de LEMP. Par conséquent, le recours à l'IRM peut s'avérer utile, notamment avant d'entreprendre un traitement par LEMTRADA, afin de surveiller l'apparition de signes susceptibles de correspondre à ceux d'une LEMP, et toute observation suspecte devrait commander des examens poussés afin de permettre un diagnostic précoce de la LEMP, le cas échéant. De plus faibles taux de mortalité et de morbidité associés à la LEMP ont été observés après l'arrêt d'un autre médicament contre la SP reconnu pour causer la LEMP chez les patients asymptomatiques au moment du diagnostic comparativement aux patients qui affichaient des signes et des symptômes cliniques de la maladie au moment du diagnostic. On ignore si ces écarts sont attribuables au dépistage précoce de la LEMP et à l'arrêt du traitement contre la SP ou à des différences propres à la maladie chez ces patients.

#### Pneumonite

La pneumonite a été signalée chez les patients traités par LEMTRADA. La plupart des cas se sont produits au cours du premier mois après le traitement par LEMTRADA. Les patients devraient être avisés de signaler les symptômes de la pneumonite qui peuvent inclure un essoufflement, une toux, une respiration sifflante, une douleur thoracique ou un serrement à la poitrine et une hémoptysie. Dans le cadre des études cliniques, 6 des 1217 (0,5 %) patients traités par LEMTRADA ont présenté une pneumonite de gravité variable; il s'agissait notamment de pneumonites d'hypersensibilité et de pneumonites s'accompagnant d'une fibrose. Les patients devraient être avisés de signaler les symptômes de la pneumonite qui peuvent inclure un essoufflement, une toux, une respiration sifflante, une douleur thoracique ou un serrement à la poitrine et une hémoptysie.

#### Cholécystite alithiasique aiguë

LEMTRADA peut accroître le risque de cholécystite alithiasique aiguë. Lors des études cliniques contrôlées, 0,2 % des patients atteints de sclérose en plaques traités par LEMTRADA ont contracté cette maladie comparativement à aucun des patients (0 %) ayant reçu de l'interféron bêta-1a. Depuis que ce médicament est commercialisé, d'autres cas de cholécystite alithiasique aiguë ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA. Le temps écoulé avant l'apparition des symptômes allait de moins de 24 heures à 2 mois après la perfusion de ce médicament. La plupart de ces patients ont reçu un traitement symptomatique au moyen d'antibiotiques et se sont rétablis sans avoir à subir une intervention chirurgicale. Les autres ont dû se prêter à une cholécystectomie.

Les symptômes de la cholécystite alithiasique aiguë sont, entre autres, une douleur abdominale, une sensibilité abdominale, de la fièvre, des nausées et des vomissements. Si elle n'est diagnostiquée et

traitée rapidement, cette maladie peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Il convient d'évaluer sans délai tout patient soupçonné d'être atteint d'une cholécystite alithiasique aiguë.

#### Infections opportunistes

Des infections opportunistes graves et parfois mortelles, telles que l'aspergillose, la coccidioïdomycose, l'histoplasmosse, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et la nocardiose, de même que des infections à cytomégalovirus, ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA après la commercialisation du produit.

### **AVC, dissection artérielle cervicocéphalique, ischémie myocardique et infarctus du myocarde**

#### AVC, ischémie myocardique et infarctus du myocarde

Depuis la mise en marché de LEMTRADA, des cas d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde et d'AVC graves et potentiellement mortels (y compris des AVC ischémiques et hémorragiques) ont été signalés. De telles réactions peuvent s'observer après l'administration de n'importe quelle dose de ce médicament. Dans la majorité des cas, elles sont survenues dans les 3 jours suivant l'administration du produit, le plus souvent dans la journée qui a suivi celle-ci.

#### Dissection artérielle cervicocéphalique

Depuis que LEMTRADA est commercialisé, des cas de dissection d'une artère cervicocéphalique (p. ex., vertébrale ou carotide) et de thrombocytopénie sont survenus dans les 1 à 3 jours suivant la perfusion du médicament.

Il faut éduquer les patients à reconnaître les signes et les symptômes d'AVC, d'infarctus du myocarde et de dissection d'une artère cervicocéphalique (p. ex., carotide ou vertébrale) et les avertir de consulter immédiatement un médecin en présence de tels signes ou symptômes. Il faut surveiller les signes vitaux du patient, notamment sa tension artérielle, avant et pendant la perfusion de LEMTRADA. Si l'on constate une variation cliniquement importante des fonctions vitales, il faut cesser la perfusion, effectuer des examens de surveillance additionnels (notamment une électrocardiographie) et prendre les mesures qui s'imposent compte tenu de l'état clinique du patient.

#### AVC hémorragique

Selon les données disponibles pour certains patients, la survenue de l'hémorragie a été précédée d'une élévation de la tension artérielle par rapport au départ. La majorité des patients ne présentaient aucun facteur de risque manifeste.

#### Ischémie myocardique et infarctus du myocarde

Chez certains patients, la tension artérielle et/ou la fréquence cardiaque ont présenté des anomalies durant la perfusion. La majorité de ces patients ne présentaient aucun facteur de risque manifeste.

#### Dissection artérielle cervicocéphalique

Des cas de dissection artérielle cervicocéphalique, y compris des dissections multiples, ont été signalés dans les jours qui ont suivi la perfusion de LEMTRADA ou plus tardivement, dans le mois après celle-ci.

#### Hémorragie alvéolaire

Les cas d'événements chronologiquement associés à la perfusion n'étaient aucunement liés à la maladie anti-MBG (syndrome de Goodpasture).

### Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie sont survenus dans les premiers jours suivant la perfusion (distincts du PTI). De façon générale, ces manifestations ont été spontanément résolutes et relativement légères, mais leur intensité et leur issue demeurent inconnues dans bien des cas.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

Des analyses de laboratoire doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant tout le traitement par LEMTRADA et jusqu'à 48 mois après la dernière dose de LEMTRADA afin de pouvoir détecter les premiers signes de maladie auto-immune :

- hémogramme et formule leucocytaire (avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite)
- mesure des taux de créatinine sérique et analyse d'urine comprenant la numération globulaire (avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite)
- test de la fonction thyroïdienne, comme le taux de thyroïdostimuline (TSH) (avant le début du traitement, puis tous les 3 mois par la suite)
- dosage des taux sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine totale (avant le début du traitement et périodiquement par la suite, à la fréquence qui sera jugée nécessaire par le clinicien).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long du traitement par LEMTRADA et au cours des 4 mois qui suivent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

- **Fertilité**

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur l'usage de LEMTRADA n'a été menée chez la femme enceinte.

Il est établi que l'immunoglobuline G (IgG) humaine traverse la barrière placentaire. Il est possible que l'alemtuzumab passe également au travers de cette barrière et qu'il puisse donc éventuellement présenter un risque pour le fœtus.

LEMTRADA est déconseillé chez la femme enceinte.

L'administration de LEMTRADA induit des troubles persistants de la thyroïde (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Auto-immunité, Troubles de la thyroïde) chez la femme enceinte.

### 7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si LEMTRADA est excrété dans le lait maternel. Du fait que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il convient de décider d'interrompre l'allaitement pendant chaque traitement par LEMTRADA et au cours des 4 mois qui suivent la dernière perfusion dans chaque cas.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Des études cliniques sur LEMTRADA n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment par rapport aux patients plus jeunes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés lors d'un traitement par LEMTRADA 12 mg (chez environ ≥ 10 % des patients et plus chez ceux recevant l'IFNB-1a) comprenaient : maux de tête, éruption cutanée, pyrexie, rhinopharyngite, nausées, fatigue, infection urinaire, urticaire, insomnie, prurit, infections des voies respiratoires supérieures, douleurs dans les extrémités, arthralgie, dorsalgie, paresthésie, diarrhée, douleur oropharyngée, sinusite, vomissements, étourdissements, contusion, frissons et bouffées de chaleur; la plupart ont été signalés comme étant des réactions liées à la perfusion. Les effets indésirables graves les plus fréquents à survenir pendant le traitement par LEMTRADA 12 mg (chez ≥ 0,4 % des patients et plus chez ceux recevant l'IFNB-1a) ont été la pneumonie, la thrombocytopénie auto-immune, la gastroentérite, l'appendicite et l'urticaire. Les effets indésirables graves ayant le plus souvent entraîné l'abandon permanent de LEMTRADA ont été une douleur thoracique non cardiaque (0,3 %) et une réaction liée à la perfusion, l'hypothyroïdisme, la dyspnée et une poussée de SP (0,2 % chacune).

La plupart des patients dans le groupe LEMTRADA 12 mg ont subi des réactions liées à la perfusion (RLP), la plupart de celles-ci étant de légères ou modérées. Le ralentissement ou l'interruption d'une perfusion thérapeutique de protéines constitue une façon courante de contrôler les RLP (Dillman, 2003, *Support Cancer Ther*). Les principales RLP qui ont entraîné un ajustement posologique (p. ex., interruption temporaire ou réduction de la vitesse de perfusion) étaient l'urticaire, les frissons, les maux de tête, une éruption cutanée, la pyrexie, les nausées et l'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Parmi les autres effets indésirables importants lors d'un traitement par LEMTRADA 12 mg, on note les effets secondaires de type auto-immun (le purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire, les néphropathies et les troubles thyroïdiens) et les infections (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui

y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

En tout, 1188 patients atteints de sclérose en plaques rémittente traitée par LEMTRADA (12 ou 24 mg) composaient l'ensemble de la population de l'étude sur l'innocuité dans les résultats réunis des essais cliniques contrôlés, ce qui représente 2363 années-patients de suivi sur l'innocuité après un suivi médian de 24 mois dans trois essais contrôlés par un traitement actif (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Les études CAMMS32400507 et CAMMS323 menées pendant 2 ans étaient des études contrôlées par un traitement actif tandis que l'étude CAMMS223 était une étude contrôlée par un traitement actif menée sur 3 ans, avec prolongement jusqu'à 2 ans. Les trois études portaient sur des patients atteints de SP rémittente traitée soit par LEMTRADA à 12 ou 24 mg pendant 5 jours consécutifs au début de l'étude, puis pendant 3 jours consécutifs à 12 mois, soit par injection sous-cutanée (SC) d'IFNB-1a à 44 µg trois fois par semaine.

Le **Tableau 2** indique les réactions indésirables survenant chez  $\geq 1$  % des patients recevant LEMTRADA (12 mg/jour), quelle qu'en soit la cause, dans une analyse de 2 ans des études CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223.

**Tableau 2 : Effets indésirables<sup>1</sup> dans les études contrôlées par traitement actif (CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223) signalés chez les patients recevant LEMTRADA 12 mg (survenant chez  $\geq 1$  % des patients traités par LEMTRADA)**

Classe de système d'organes Terme privilégié	LEMTRADA 12 mg (N = 919) %	REBIF <sup>MD</sup> 44 µg (N = 496) %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	48,0	5,0
Urticaire	17,0	1,8
Prurit	16,5	2,2
Éruption généralisée	7,7	0,8
Érythème	5,7	2,8
Alopécie	3,2	1,8
Hyperhidrose	3,0	0,8
Éruption érythémateuse	2,9	0,4
Acné	2,8	1,4
Dermatite, réaction allergique	2,7	1,0
Éruption cutanée prurigineuse	2,5	0
Prurit généralisé	2,4	0,4
Tendance accrue aux ecchymoses	2,1	0,2
Hypoesthésie faciale	1,8	0,8
Éruption papuleuse	1,5	0,4
Sécheresse cutanée	1,3	0

**Tableau 2 : Effets indésirables<sup>1</sup> dans les études contrôlées par traitement actif (CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223) signalés chez les patients recevant LEMTRADA 12 mg (survenant chez ≥ 1 % des patients traités par LEMTRADA)**

Classe de système d'organes Terme privilégié	LEMTRADA 12 mg (N = 919) %	REBIF <sup>MD</sup> 44 µg (N = 496) %
Pétéchies	1,3	0,2
Cloque	1,1	0
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	52,0	22,4
Paresthésie	12,3	10,1
Étourdissements	9,8	6,0
Trouble de l'équilibre	2,8	1,6
Somnolence	2,3	0,6
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	23,5	16,5
Infections urinaires	17,6	8,1
Infection des voies respiratoires supérieures	15,3	11,5
Sinusite	10,9	6,9
Herpès buccal	8,6	1,2
Grippe	8,4	5,0
Bronchite	7,0	3,2
Rhinite	4,4	2,0
Zona	4,1	0,8
Gastroentérite	3,9	1,0
Pharyngite	3,9	1,4
Candidose vaginale	3,3	1,2
Infections auriculaires	2,8	1,8
Candidose orale	2,5	0,2
Cystite	2,4	0,6
Herpès simplex	1,8	0,4
Infection mycotique vulvo-vaginale	1,5	0,2
Herpès génital	1,3	0,2
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Pyrexie	29,9	9,3
Fatigue	20,7	14,7
Frissons	9,7	3,6

**Tableau 2 : Effets indésirables<sup>1</sup> dans les études contrôlées par traitement actif (CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223) signalés chez les patients recevant LEMTRADA 12 mg (survenant chez  $\geq 1$  % des patients traités par LEMTRADA)**

Classe de système d'organes Terme privilégié	LEMTRADA 12 mg (N = 919) %	REBIF <sup>MD</sup> 44 µg (N = 496) %
Malaise thoracique	7,6	1,8
Douleur	7,3	3,4
Asthénie	5,7	3,4
Œdème périphérique	5,1	2,4
Hyperthermie	2,8	0,6
Douleur dans la poitrine	1,6	0,6
Douleur au site du cathéter	1,4	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	21,5	9,9
Diarrhée	11,6	5,8
Vomissements	10,2	4,0
Dyspepsie	8,6	4,8
Douleurs abdominales	5,3	3,4
Douleurs du haut de l'abdomen	4,4	1,8
Malaises abdominaux	2,3	1,2
Stomatite	1,6	0,4
Distension abdominale	1,5	0,4
Ulcération buccale	1,4	0,2
Troubles musculosquelettiques et systémiques		
Douleurs dans les extrémités	13,1	9,3
Arthralgie	12,5	8,7
Dorsalgie (mal de dos)	12,4	7,5
Myalgie	6,7	5,6
Douleur au cou	4,9	2,4
Tension musculaire	2,3	0,6
Douleurs musculosquelettiques	1,6	0,4
Enflure des articulations	1,5	0,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur oropharyngée	11,0	4,6
Dyspnée	9,2	1,4
Toux	9,0	3,8
Épistaxis	4,6	1,8

**Tableau 2 : Effets indésirables<sup>1</sup> dans les études contrôlées par traitement actif (CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223) signalés chez les patients recevant LEMTRADA 12 mg (survenant chez  $\geq 1$  % des patients traités par LEMTRADA)**

Classe de système d'organes Terme privilégié	LEMTRADA 12 mg (N = 919) %	REBIF <sup>MD</sup> 44 µg (N = 496) %
Congestion des sinus	2,7	1,0
Congestion nasale	2,3	0,8
Respiration sifflante	1,6	0,4
Bronchospasme	1,3	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	16,8	14,9
Recherches		
Baisse du nombre de lymphocytes CD4	5,3	1,2
Baisse du nombre de lymphocytes CD8	5,3	1,8
Présence de sang dans l'urine	4,2	1,8
Baisse du nombre de lymphocytes T	4,2	2,0
Baisse du nombre de lymphocytes	3,9	1,6
Baisse du nombre de lymphocytes B	3,7	0,2
Positif dans les essais bactériens	2,7	1,6
Baisse du pourcentage de lymphocytes	2,6	0,4
Hausse de la température corporelle	2,5	0,4
Baisse du taux de thyroïdostimuline	2,3	1,0
Présence de protéines dans l'urine	2,2	0,6
Hausse du pourcentage de lymphocytes	2,0	0,2
Anomalies de l'analyse d'urine	1,3	0,2
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé		
Contusion	9,8	5,8
Entorse articulaire	2,4	0,8
Troubles vasculaires		
Bouffées congestives	9,5	4,0
Hypotension	2,7	0
Hématome	1,2	0

**Tableau 2 : Effets indésirables<sup>1</sup> dans les études contrôlées par traitement actif (CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223) signalés chez les patients recevant LEMTRADA 12 mg (survenant chez  $\geq 1$  % des patients traités par LEMTRADA)**

Classe de système d'organes Terme privilégié	LEMTRADA 12 mg (N = 919) %	REBIF <sup>MD</sup> 44 µg (N = 496) %
Froideur des extrémités	1,1	0
Troubles de la vue		
Vision trouble	4,7	3,4
Conjonctivite	2,3	0,8
Troubles rénaux et urinaires		
Hématurie	3,0	0,6
Protéinurie	2,1	0,6
Troubles cardiaques		
Tachycardie	8,1	2,0
Palpitations	3,8	1,2
Bradycardie	2,9	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Ménorragie	3,9	1,0
Menstruations irrégulières	2,3	1,0
Hémorragie vaginale	1,4	0,4
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Lymphopénie	5,5	2,6
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	4,6	1,6
Hyperthyroïdie	3,5	0,8
Maladie de Basedow	2,4	0
Thyroïdite auto-immune	1,7	0,4
Goitre	1,4	0,4
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	4,4	2,8
Douleurs auriculaires	2,5	0,6
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de relargage de cytokines	1,6	0

<sup>1</sup> Effets indésirables chez au moins 1 % de patients de plus pour LEMTRADA que pour REBIF.

#### **Immunogénicité :**

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. La présence

d'anticorps liants anti-alemtuzumab a été décelée respectivement chez 62 %, 67 % et 29 % des patients sous LEMTRADA les 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois (cycle 1) et chez 83 %, 83 % et 75 % des patients sous LEMTRADA les 13<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois (cycle 2) au moyen d'un dosage immunoenzymatique (test ELISA), puis confirmée par un dosage par liaison compétitive. Les échantillons dans lesquels la présence de tels anticorps a été décelée ont fait l'objet d'une évaluation plus approfondie visant à détecter une inhibition *in vitro* par cytométrie en flux. Par ailleurs, la présence d'anticorps neutralisants a été décelée respectivement chez 87 %, 46 % et 5 % des patients porteurs d'anticorps liants anti-alemtuzumab sous LEMTRADA les 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois (cycle 1) et chez 94 %, 88 % et 42 % des patients porteurs d'anticorps liants anti-alemtuzumab sous LEMTRADA les 13<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois (cycle 2). La formation d'anticorps anti-alemtuzumab a été associée à une diminution de la concentration de l'alemtuzumab au cours du cycle 2, mais cela n'a pas été le cas au cours du cycle 1. Rien n'a prouvé lors des essais cliniques que la présence d'anticorps liants ou neutralisants anti-alemtuzumab avait des effets significatifs sur les résultats cliniques, le nombre total de lymphocytes ou les effets indésirables.

L'incidence des anticorps est étroitement liée à la sensibilité et à la spécificité de la méthode de dosage. De plus, la fréquence de positivité pour un dosage d'anticorps (y compris les anticorps inhibiteurs) peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la méthodologie de dosage, la manipulation de l'échantillon, le meilleur moment pour effectuer les prélèvements, la prise concomitante de médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence d'anticorps anti-LEMTRADA avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables énumérés ci-dessous se sont manifestés chez moins de 1 % des patients traités par LEMTRADA (12 mg/jour), sont survenus chez au moins 2 patients et étaient considérés comme liés au médicament à l'étude dans une analyse de 2 ans des études CAMMS32400507, CAMMS323 et CAMMS223.

#### **Troubles du système sanguin et lymphatique**

Thrombocytopénie, thrombocytopénie auto-immune, monocytopénie, anémie, anémie microcytique, éosinophilie, purpura thrombopénique idiopathique, anémie ferriprive

#### **Cardiovasculaire**

Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, angine de poitrine, fibrillation auriculaire

#### **Troubles de l'oreille et du labyrinthe**

Douleur aux oreilles, vertiges positionnels, prurit d'oreille, acouphènes

#### **Endocrinien**

Thyroïdite, thyroïdite subaiguë

#### **Troubles de la vue**

Conjonctivite, douleurs aux yeux, déficience visuelle, sécheresse des yeux, œdème de la paupière, œdème péri-orbital, photophobie

### **Gastro-intestinal**

Ulcération buccale, distension abdominale, constipation, reflux gastro-œsophagien, saignement gingival, dysphagie, stomatite aphteuse, gingivite, sécheresse de la bouche, gastrite, hématochézie, décoloration de la langue, mal de dent, flatulences, troubles gastro-intestinaux, douleur gingivale, glossodynie, œsophagite

### **Troubles généraux et affections au point d'administration**

Douleur au site d'insertion du cathéter, douleur au site de perfusion, douleur thoracique non cardiaque, douleur thoracique, sensation de froid, réaction liée à la perfusion, œdème, érythème au site d'insertion du cathéter, éruption au site d'insertion du cathéter, œdème du visage, douleur faciale, sensation de changement de température corporelle, problèmes dans la démarche, extravasation au site de perfusion, réaction au site de perfusion, irritabilité, inflammation des muqueuses

### **Troubles du système immunitaire**

Allergie saisonnière

### **Infections et infestations**

Infection des oreilles, gastroentérite, infection mycotique vulvo-vaginale, herpès génital, infection virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, candidose, cystite, infection virale des voies respiratoires inférieures, laryngite, onychomycose, otite moyenne, pharyngite streptococcique, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, infection dentaire, pneumonie, abcès dentaire, cellulite, infection fongique, infection cutanée, pityriasis versicolor, tonsillite, vaginite bactérienne, bactériurie asymptomatique, bactériurie, bronchite virale, cervicite, furoncles, gastroentérite virale, H1N1, grippe, labyrinthite, candidose œsophagienne, pyélonéphrite, infection cutanée, teigne, trachéobronchite, urétrite, infection vaginale, varicelle

### **Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé**

Dose administrée inexacte

### **Recherches**

Positivité des anticorps antithyroïdiens, baisse du nombre de neutrophiles, positivité des globules blancs dans l'urine, hausse de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la tension artérielle, diminution du taux d'hémoglobine, accélération du rythme cardiaque, diminution du taux de thyroxine libre, positivité du test bactérien, diminution du taux d'hématocrite, positivité des globules rouges dans l'urine, perte de poids, augmentation du taux d'alanine aminotransférase, baisse du taux d'éosinophiles, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux de la tri-iodothyronine libre, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, présence de glucose dans l'urine, diminution du taux de la tri-iodothyronine libre, prise de poids, augmentation du nombre de globules blancs, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, diminution du ratio CD4/CD8, présence de cristaux dans l'urine, positivité du test pour le papillomavirus humain, hausse du nombre de monocytes, hausse de l'activité des cellules tueuses naturelles, augmentation du taux de la thyroxine libre, hausse de la fréquence respiratoire, présence de cylindres urinaires

### **Troubles métaboliques et nutritionnels**

Diminution de l'appétit, déshydratation

### **Troubles musculosquelettiques et systémiques**

Douleur musculosquelettique, douleur thoracique musculosquelettique, rigidité musculaire, sensation

de lourdeur, raideur musculosquelettique, douleur osseuse, rigidité et gonflement des articulations, gêne des membres

### **Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)**

Papillome cutané

### **Troubles du système nerveux**

Sensation de brûlure, migraine, hyperesthésie, perturbations sensorielles, sclérose en plaques, somnolence, dyesthésie, syncope, allodynie, ataxie, trouble de l'équilibre, anomalie de la coordination, trouble de l'attention, hémiparésie, troubles de mémoire, spasticité musculaire, neuropathie périphérique, névralgie post-herpétique, présyncope, hyperactivité psychomotrice, syndrome des jambes sans repos, céphalée de tension

### **Troubles psychiatriques**

Dépression, tension nerveuse, agitation, dyssomnie

### **Troubles rénaux et urinaires**

Dysurie, leucocyturie, urgence des mictions, pollakiurie, incontinence et anomalie urinaire

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Dysplasie cervicale, aménorrhée, hémorragie vaginale, dysménorrhée, métrorragie, troubles menstruels, kyste ovarien

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Congestion des sinus, hoquets, irritation de la gorge, serrement de la gorge, dyspnée d'effort, érythème pharyngé, asthme, dysphonie, pleurésie, rhinorrhée, sensation d'étouffement, hémoptysie, cloquage oropharyngé, respiration pénible, toux productive, congestion des voies respiratoires supérieures, syndrome d'écoulement postnasal

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Pétéchies, éruption maculopapulaire, cloques, ecchymoses, sueurs nocturnes, sueurs froides, eczéma, hypoesthésie faciale, lésions cutanées, dermatite, éruption maculaire, hyperpigmentation cutanée, gonflement du visage, œdème de Quincke, peau sèche, papules, pityriasis rosé de Gibert, prurigo, exfoliation cutanée, hypopigmentation et irritation de la peau

### **Interventions chirurgicales et médicales**

Thyroïdectomie

### **Troubles vasculaires**

Hyperémie, pâleur, hématomes, froideur périphérique, fluctuations de la tension artérielle

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

### **Conclusions de l'essai clinique**

On croit qu'une déplétion rapide des lymphocytes T et B en circulation est liée au mode d'action de LEMTRADA, avec comme résultat que presque tous les patients dans les essais cliniques sur la SP ont subi une lymphopénie suite au traitement. Les valeurs les plus faibles sont survenues 1 mois après la fin

de chaque traitement. La numération moyenne des lymphocytes 1 mois après le traitement était de  $0,25 \times 10^9/l$  (plage de  $0,02$  à  $2,30 \times 10^9/l$ ) et  $0,32$  ( $0,02$  à  $1,81 \times 10^9/l$ ) pour les traitements 1 et 2, respectivement.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Ces réactions ayant été signalées volontairement par une population de grandeur inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon sûre ni d'établir une relation de cause à effet en lien avec l'exposition au médicament.

#### **Expérience acquise avec LEMTRADA depuis sa commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été recensés depuis l'homologation de l'alemtuzumab lorsque cet agent était utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente (SP).

##### Troubles du système nerveux

AVC (y compris des AVC hémorragiques et ischémiques), dissection artérielle cervicocéphalique et encéphalite auto-immune.

##### Troubles gastro-intestinaux

Des cas de cholécystite, certains ayant pris la forme d'une cholécystite alithiasique aiguë ou non, ont été rapportés chez des patients traités par LEMTRADA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

##### Infections et infestations

Des infections à cytomégalovirus ont été signalées chez des patients traités par LEMTRADA ayant reçu des corticostéroïdes en concomitance; des cas d'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB) ont été recensés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Infections opportunistes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

##### Troubles du système sanguin et lymphatique

Cas de neutropénie grave (parfois mortelle), hémophilie A acquise, purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Cas de thrombocytopénie dans les premiers jours suivant la perfusion (distincts du PTI; voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

##### Troubles cardiaques

Ischémie myocardique, infarctus du myocarde (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

##### Troubles hépatobiliaires

Hépatite auto-immune, hépatite (associée à l'infection par le VEB), atteinte hépatique (autre que l'hépatite auto-immune; voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

##### Troubles du système immunitaire

Hépatite auto-immune, vascularite, syndrome de Guillain-Barré, lymphohistiocytose hémophagocytaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), sarcoïdose

##### Troubles cutanés

Vitiligo

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : maladie de Still de l'adulte (MSA; voir 7

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Hémorragie alvéolaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas graves d'embolie pulmonaire ont été signalés lors de l'emploi de LEMTRADA. Aucun lien de causalité entre l'embolie pulmonaire et LEMTRADA n'a été établi.

### **Expérience acquise avec MabCampath depuis sa commercialisation**

L'alemtuzumab (mis sur le marché sur le nom de MabCampath®) a d'abord été approuvé en 2001 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B). On a signalé les effets indésirables suivants durant la période post-commercialisation de l'alemtuzumab pour le traitement de la LLC-B, ainsi que pour le traitement d'autres troubles, habituellement à des doses plus élevées et plus fréquentes (p. ex., 30 mg) que celles recommandées pour le traitement de la SP (> 12 mg/jour).

### Maladies auto-immunes

Les effets auto-immuns signalés chez les patients traités par l'alemtuzumab comprenaient la neutropénie, l'anémie hémolytique (y compris un décès), l'hémophilie acquise, la maladie anti-MBG, et la maladie thyroïdienne. On a signalé chez les patients non atteints de SP traités par l'alemtuzumab des effets auto-immuns dont l'anémie hémolytique auto-immune, la thrombocytopénie auto-immune, l'anémie aplasique, le syndrome de Guillain-Barré et une polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique. On a signalé un test de Coombs positif chez un patient atteint d'un cancer recevant de l'alemtuzumab. Un décès lié à une réaction du greffon contre l'hôte associée à une transfusion est survenu chez un patient atteint d'un cancer recevant de l'alemtuzumab.

### Réactions liées à la perfusion

Chez les patients non atteints de SP traités par l'alemtuzumab à des doses plus fréquentes et plus élevées que celles administrées pour la SP, on a signalé des RLP graves et parfois mortelles qui comprenaient un bronchospasme, l'hypoxie, la syncope, une infiltration pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire aigu, un arrêt respiratoire, un infarctus du myocarde, des arythmies, une insuffisance cardiaque aiguë et un arrêt cardiaque. Des cas d'anaphylaxie grave et d'autres réactions d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique et l'œdème de Quincke, ont également été signalés.

### **Infections et infestations**

Chez les patients non atteints de SP traités par l'alemtuzumab à des doses plus fréquentes et plus élevées que celles administrées pour la SP, on a signalé des infections graves et parfois mortelles de type viral, bactérien, protozoaire et fongique. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients atteints de LLC-B traités ou non par l'alemtuzumab. La fréquence de la LEMP chez les patients atteints de LLC-B traités avec MabCampath n'est pas supérieure à la fréquence de base.

### Troubles du système sanguin et lymphatique

Des réactions de saignement abondant ont été rapportées chez les patients non atteints de SP.

### Troubles cardiaques

Chez les patients non atteints de SP traités par l'alemtuzumab et ayant déjà reçu un traitement par des agents potentiellement cardiotoxiques, on a signalé une insuffisance cardiaque congestive, une cardiomyopathie et une diminution de la fraction d'éjection.

#### Troubles lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr

La plupart des troubles lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr ont été observés après la commercialisation du produit. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de MabCampath.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec LEMTRADA en utilisant la dose recommandée chez les patients atteints de SP. Dans un essai clinique contrôlé sur la SP (Étude 1), les patients récemment traités par l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère devaient arrêter le traitement 28 jours avant le début du traitement par LEMTRADA.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

LEMTRADA est administré par voie parentérale, par conséquent les interactions avec les aliments ou les boissons sont improbables.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

L'alemtuzumab se lie à l'antigène de surface cellulaire CD52, lequel est présent à des niveaux élevés dans les lymphocytes T et B, et à un moindre degré dans les cellules tueuses naturelles, les monocytes et les macrophages. On ne décèle que très peu ou pas de CD52 dans les neutrophiles, les cellules plasmiques ou les cellules souches de moelle osseuse. L'alemtuzumab agit par cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps et par lyse induite par des compléments après s'être fixée à la surface des cellules des lymphocytes T et B.

Le mode d'action par lequel l'alemtuzumab exerce son activité thérapeutique contre la SP n'est pas entièrement élucidé, mais peut comprendre des effets immunomodulateurs par la déplétion et la repopulation des lymphocytes. Les recherches suggèrent que les effets immunomodulateurs potentiels peuvent comprendre des changements dans le nombre, la proportion et les propriétés de certains sous-ensembles de lymphocytes après le traitement.

### **10.2 Pharmacodynamie**

#### **Effets de LEMTRADA sur la population lymphocytaire**

LEMTRADA entraîne la déplétion des lymphocytes T et B en circulation après chaque traitement, les valeurs les plus faibles survenant 1 mois après chaque cycle (le premier moment d'évaluation post-traitement dans les études 1 et 2). Le nombre de lymphocytes se reconstitue avec le temps et le rétablissement des cellules B est généralement terminé dans les 6 mois. Le nombre de lymphocytes T remonte plus lentement vers la normale, et ne revient pas aux valeurs initiales avant 12 mois après le traitement. Environ 40 % des patients ont vu leur nombre total de lymphocytes atteindre la limite inférieure de la normale (LIN) 6 mois après chaque traitement et environ 80 % des patients ont atteint la LIN pour leur nombre total de lymphocytes 12 mois après chaque traitement. Les neutrophiles, les monocytes, les éosinophiles, les basophiles et les cellules tueuses naturelles ne sont touchés que de façon provisoire par LEMTRADA.

L'ensemble des données combinées de la phase III présentait une configuration longitudinale de la déplétion lymphocytaire semblable à celle observée dans chacune des études de phase III; les valeurs les plus faibles ont été notées 1 mois après chaque cycle, au moment de la première évaluation après le traitement. Les données de la phase II suggèrent que le nombre de lymphocytes atteint son minimum quelques jours suivant l'administration d'alemtuzumab. Ce fait concorde avec les résultats des études pilotes qui ont révélé que la déplétion lymphocytaire survient le jour qui suit l'administration de 12 mg d'alemtuzumab. Dans l'étude de phase II, la numération lymphocytaire avait nettement augmenté aux semaines 2 ou 3, ce qui indique que la repopulation des lymphocytes a commencé dès que les concentrations sériques d'alemtuzumab sont devenues faibles ou indétectables.

Dans les 12 mois suivant tout cycle de traitement d'alemtuzumab, la repopulation a entraîné une numération moyenne et médiane au-delà de la LIN pour les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les cellules NK, mais pas pour les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Suite à une période de suivi plus longue pour un petit nombre de patients dans l'étude de phase II, les résultats indiquent que la repopulation des cellules CD4<sup>+</sup> se poursuit pendant de nombreuses années.

Bien que le traitement à l'alemtuzumab ait réduit l'abondance absolue de presque tous les sous-ensembles de lymphocytes, la déplétion différentielle et la repopulation ont mené à des changements dans les proportions relatives des divers sous-ensembles de lymphocytes.

On a toujours constaté la déplétion lymphocytaire suite à une exposition ou à une nouvelle exposition à l'alemtuzumab, sans qu'il y ait de corrélation à C<sub>max</sub> ou à l'ASC. Dans l'ensemble, il semble n'y avoir aucune différence dans la déplétion ou la repopulation lymphocytaire pour une série d'expositions analysées après l'administration d'alemtuzumab 12 mg ou 24 mg.

On n'a observé aucun effet lié à l'âge, à l'origine ethnique ou au sexe sur la pharmacocinétique de l'alemtuzumab.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### Absorption

La pharmacocinétique de LEMTRADA a été évaluée pour un total de 216 patients atteints de SP rémittente qui ont reçu des perfusions IV de LEMTRADA soit à 12 mg/jour, soit à 24 mg/jour pendant 5 jours consécutifs, puis pendant 3 jours consécutifs à 12 mois, suite au traitement initial. Les concentrations sériques ont augmenté avec chaque dose consécutive lors du traitement, les valeurs les plus élevées survenant après la dernière perfusion d'un traitement donné. L'administration de 12 mg/jour a entraîné une valeur moyenne de C<sub>max</sub> de 3014 ng/ml le jour 5 du traitement initial, mais de 2276 ng/ml le jour 3 du deuxième traitement. Une demi-vie alpha d'environ 2 jours était

comparable d'un cycle à l'autre et on observait des concentrations sériques de faibles à non détectables dans les quelques 30 jours suivant chaque cycle de traitement.

#### Distribution

Les données pharmacocinétiques sur l'alemtuzumab s'expliquent le mieux par un modèle linéaire d'élimination à deux compartiments. L'effet de la numération lymphocytaire sur la clairance systémique était important, ce qui correspond au fait que l'alemtuzumab cible les lymphocytes CD52+; toutefois, la diminution du cycle 1 au cycle 2 était de moins de 20 %. Le volume de distribution central était proportionnel au poids corporel, et s'approchait du volume de liquide extracellulaire (14,1 l), ce qui suggère que l'alemtuzumab se retrouve principalement dans le sang et l'espace interstitiel.

#### Élimination

L'alemtuzumab est une protéine pour laquelle la voie métabolique passe par la dégradation en peptides de petite taille et en acides aminés à l'aide d'enzymes protéolytiques largement répandues.

Chez tous les patients, l'alemtuzumab est éliminé rapidement de la circulation générale pour devenir indétectable 1 mois après le traitement. La clairance semble se faire plus rapidement pour les patients qui possèdent des anticorps anti-alemtuzumab. La valeur estimée de  $T_{1/2\beta}$  pour l'alemtuzumab est d'environ 2 jours et ne semble pas dépendre du cycle (c.-à-d. la numération lymphocytaire), de l'état des anticorps anti-alemtuzumab ou de la dose.

## Populations et états pathologiques particuliers

On n'a observé aucun effet lié à l'âge, à l'origine ethnique ou au sexe sur la pharmacocinétique de l'alemtuzumab; toutefois, le volume de distribution central était proportionnel au poids corporel. Tant la  $C_{max}$  que l'ASC lors du cycle 1 sont inversement proportionnelles au poids. Selon les analyses de régression linéaire simple, il semble y avoir une relation entre le sexe et  $C_{max}$ .

- **Enfants** : Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de LEMTRADA chez les enfants. Cependant, les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet lié à l'âge (tranche d'âge : 20 à 53 ans) sur la pharmacocinétique de LEMTRADA.
- **Personnes âgées** : Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de LEMTRADA chez les patients âgés. Cependant, les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet lié à l'âge (tranche d'âge : 20 à 53 ans) sur la pharmacocinétique de LEMTRADA.
- **Sexe** : Les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet lié au sexe sur la pharmacocinétique de LEMTRADA.
- **Race** : Les données pharmacocinétiques de population n'ont montré aucun effet lié à l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de LEMTRADA.
- **Insuffisance hépatique** : Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de LEMTRADA n'ont pas été évalués.
- **Insuffisance rénale** : Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de LEMTRADA n'ont pas été évalués.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

### Flacons

Les flacons de LEMTRADA doivent être conservés entre 2 et 8°C. Ne pas congeler ni agiter. Protéger de la lumière.

### Solution pour perfusion

La solution diluée de LEMTRADA peut être conservée à la température ambiante (entre 15 et 25°C) ou réfrigérée (entre 2 et 8°C). La solution diluée de LEMTRADA doit être utilisée dans les 8 heures suivant la dilution. Protéger de la lumière.

### Traitement

Les flacons de médicament inutilisés, partiellement utilisés ou endommagés doivent être éliminés selon les politiques de l'établissement.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

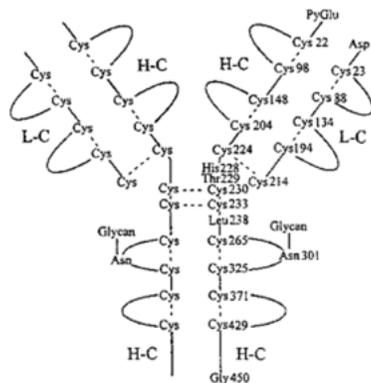
Aucune information particulière de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : alemtuzumab



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques :

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dérivé de l'ADN dirigé contre l'antigène cible CD52, une glycoprotéine de surface de 21 à 28 kilodaltons. L'alemtuzumab est un anticorps IgG1 kappa composée d'une infrastructure variable et de régions constantes humaines ainsi que de régions déterminantes de la complémentation obtenues à partir d'un anticorps monoclonal murin (rat). L'alemtuzumab est produit dans une suspension de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) en culture dans un milieu nutritif.

L'anticorps alemtuzumab a une masse moléculaire d'environ 150 kilodaltons (kD). La structure moléculaire de l'alemtuzumab consiste en deux chaînes polypeptidiques légères (L-C) de 24 kD et deux chaînes polypeptidiques lourdes (H-C) de 49 kD liées par deux ponts disulfures (L-C)-(H-C) et deux ponts disulfures (H-C)-(HC) pour former une molécule en forme de Y. Chaque molécule contient 12 ponts disulfures liant les chaînes et un résidu d'asparagine dans chaque chaîne lourde pouvant faire l'objet d'une glycosylation.

Norme pharmaceutique : reconnue

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité du LEMTRADA (alemtuzumab pour injection) se fonde sur l'analyse des données provenant de trois essais cliniques chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente.

L'évaluation d'efficacité de l'alemtuzumab à 12 mg/jour se fonde sur l'étude CAMMS32400507. Cette étude de phase III, avec répartition aléatoire et à l'insu des chercheurs, visait à comparer l'innocuité et l'efficacité d'alemtuzumab avec l'interféron bêta-1a (IFNB-1a Rebif<sup>MD</sup>) administré par voie sous-cutanée (SC) chez des patients atteints de SP rémittente active qui avaient subi au moins une rechute dans un traitement antérieur par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère qu'ils avaient reçu pendant  $\geq 6$  mois.

L'étude CAMMS32400507 a recruté des patients atteints de SP traités par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère et qui avaient subi au moins deux poussées cliniques dans les deux années précédentes. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de rechute potentielle. Les examens par IRM ont été effectués une fois par année. Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir LEMTRADA à 12 mg/jour en perfusion IV administrée une fois par jour pendant 5 jours au mois 0 et pendant 3 jours au mois 12 (groupe à 12 mg) ou 44 µg d'IFNB-1a par injection sous-cutanée administrée 3 fois par semaine. Cette étude comprenait également un groupe préliminaire pour LEMTRADA à 24 mg/jour administré une fois par jour pendant 5 jours au mois 0 et pendant 3 jours au mois 12 (groupe à 24 mg). Les mesures principales des résultats étaient le taux annualisé de poussée (TAP) sur 2 ans et le délai requis pour atteindre l'aggravation soutenue de l'incapacité (ASI), définie comme étant une augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle étendue d'incapacité (échelle EDSS) à partir de la ligne de base EDSS  $\geq 1,0$  (1,5 point pour les patients dont la ligne de base EDSS est de 0), valeur soutenue pendant 6 mois.

La durée moyenne de traitement modificateur de la SP était de 36 mois; 29 % des patients (182/637) avaient déjà essayé deux ou plusieurs traitements. 83 % (526/637) avaient déjà été exposés à l'interféron bêta tandis que 34 % (218/637) avaient déjà été exposés à l'acétate de glatiramère.

Le plan d'étude et les données démographiques des patients ayant participé à ces études sont résumés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3 : Résumé de la conception de l'étude et des données démographiques sur les patients atteints de SP rémittente ayant participé aux essais cliniques de LEMTRADA**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe (M/F)
<p>Étude 1 (CAMMS3240 0507) (Patients présentant une réponse insuffisante à un traitement antérieur)</p>	<p>Phase III, avec répartition aléatoire et à l'insu des chercheurs, avec comparateur actif, multicentrique</p>	<p><i>LEMTRADA</i> Cycle 1, mois 0 : 12 mg/jour OU 24 mg/jour pendant 5 jours</p> <p>Cycle 2, mois 12 : 12 mg/jour OU 24 mg/jour pendant 3 jours</p> <p><i>IFNB-1a</i> Injections sous-cutanées de 44 µg, 3 fois par semaine pendant 24 mois</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 426</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 170</p> <p>IFNB-1a : 202</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 34,8 ans (18 à 55 ans)</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 35,1 ans (20 à 54 ans)</p> <p>IFNB-1a : 35,8 ans (18 à 54 ans)</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 34,0 %/66,0 %</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 29,4 %/70,6 %</p> <p>IFNB-1a : 35,1 %/64,9 %</p>
<p>Étude 2 (CAMMS323) (Patients n'ayant jamais été traités)</p>	<p>Phase III, avec répartition aléatoire et à l'insu des chercheurs, avec comparateur actif, multicentrique</p>	<p><i>LEMTRADA</i> Cycle 1, mois 0 : 12 mg/jour pendant 5 jours</p> <p>Cycle 2, mois 12 : 12 mg/jour pendant 3 jours</p> <p><i>IFNB-1a</i> Injections sous-cutanées de 44 µg, 3 fois par semaine pendant 24 mois</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 376</p> <p>IFNB-1a : 187</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 33,0 ans (18 à 51 ans)</p> <p>IFNB-1a : 33,2 ans (18 à 53 ans)</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 35,4 %/64,6 %</p> <p>IFNB-1a : 34,8 %/65,2 %</p>

**Tableau 3 : Résumé de la conception de l'étude et des données démographiques sur les patients atteints de SP rémittente ayant participé aux essais cliniques de LEMTRADA**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Dosage, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (Plage)	Sexe (M/F)
Étude 3 (CAMMS223)  (Patients n'ayant jamais été traités)	Phase II, avec répartition aléatoire et à l'insu des chercheurs, avec comparateur actif, multicentrique	<p><i>LEMTRADA</i></p> <p>Cycle 1, mois 0 : 12 mg/jour pendant 5 jours, OU 24 mg/jour pendant 5 jours</p> <p>Cycle 2, mois 12 et Cycle 3, mois 24<sup>1</sup> : 12 mg/jour pendant 3 jours, OU 24 mg/jour pendant 3 jours</p> <p>Phase de prolongation : d'autres cycles de 3 jours (12 ou 24 mg), facultatifs ou au besoin</p> <p><i>IFNB-1a</i> Injections sous-cutanées de 44 µg, 3 fois par semaine pendant 36 mois</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 112</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 110</p> <p>IFNB-1a : 111</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 31,9 ans (18 à 49 ans)</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 32,2 ans (18 à 54 ans)</p> <p>IFNB-1a : 32,8 ans (18 à 60 ans)</p>	<p>LEMTRADA 12 mg : 35,7 %/64,3 %</p> <p>LEMTRADA 24 mg : 35,5 %/64,5 %</p> <p>IFNB-1a : 36,0 %/64,0 %</p>

<sup>1</sup> Cycle 3 au gré de l'investigateur

Les études CAMMS223 et CAMMS323 ont été menées chez des patients atteints de SP rémittente active et n'ayant jamais été traités. Les données de ces études n'ont servi qu'à l'évaluation de l'innocuité.

## 14.2 Résultats de l'étude

*CAMMS32400507 :*

LEMTRADA a satisfait aux deux paramètres principaux conjoints.

Comparé au groupe recevant l'IFNB-1a par voie sous-cutanée, les patients du groupe traité par LEMTRADA 12 mg ont vu leur TAP réduit de 49 % sur une période de deux ans (< 0,000 1). De plus, l'ASI

à 6 mois a été réduite de 42 % sur 2 ans chez les patients traités par LEMTRADA (0,008 4). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Critères principaux de l'étude CAMMS32400507**

Critère	LEMTRADA (N = 426)	IFNB-1a SC (N = 202)
Taux de poussée (critère principal conjoint) TAP (IC à 95 %) Risque relatif (IC à 95 %) valeur de p	0,26 (0,21, 0,33) 0,51 (0,39, 0,65) < 0,0001	0,52 (0,41, 0,66)
Incapacité (ASI ≥ 6 mois; critère principal conjoint) Estimation du nombre de patients ayant une ASI de 6 mois (IC à 95%) Risque relatif (IC à 95%) valeur de p	12,71 (9,89, 16,27) 0,58 (0,38, 0,87) 0,0084	21,13 (15,95, 27,68)

L'étude CAMMS32400507 était une étude ouverte. Pour plus de la moitié des patients, l'échelle EDSS de référence a été évaluée après la répartition aléatoire. Un déséquilibre s'est produit entre les deux groupes de traitement de l'étude après que 12,6 % des patients du groupe interféron bêta et 2,3 % du groupe alemtuzumab se sont retirés de l'essai avant le début du traitement. Il faut tenir compte de ces observations lorsqu'on interprète les résultats d'efficacité de l'essai.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Des études de toxicité ont été menées sur l'alemtuzumab administré en une dose IV unique ou en doses répétées (c.-à-d., le cycle d'administration) de manière semblable aux doses utilisées dans les études cliniques sur la SP. L'évaluation non clinique de l'innocuité de LEMTRADA chez les animaux s'est limitée aux primates non humains et aux souris transgéniques à CD52 humain en raison du besoin d'évaluer à la fois la réactivité croisée CD52 et l'expression appropriée de CD52, ce qui comprend l'expression de CD52 sur les lymphocytes et non les érythrocytes, semblable à ce que l'on voit chez l'humain. L'affinité de LEMTRADA pour la protéine CD52 chez le macaque de Buffon est d'environ 10 à 16 fois moins élevée que pour le CD52 humain. La saturation du CD52 de macaque *in vitro*, et plus probablement *in vivo*, exige donc des concentrations beaucoup plus fortes de LEMTRADA que celles requises pour saturer le CD52 humain. En dépit de ces contraintes expérimentales, les études de toxicité fournissent néanmoins un profil révélateur de l'activité de LEMTRADA *in vivo*.

Des études de toxicité en dose unique et en doses répétées ont été menées sur le macaque de Buffon en utilisant de l'alemtuzumab administré tant par voie IV que SC à des doses allant de 0,1 à 30 mg/kg. La lymphopénie représente l'effet observé le plus fréquemment dans les études chez l'animal, un effet associé au mode d'action connue de l'alemtuzumab.

## **Cancérogénicité**

Aucune étude n'a été menée pour connaître le pouvoir cancérogène ou mutagène de l'alemtuzumab.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Le traitement par l'alemtuzumab, administré par voie IV à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg, pendant 5 jours consécutifs (ASC pour une exposition 7,1 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain) n'a produit aucun effet sur la fertilité et les performances reproductives chez la souris mâle.

Chez les souris femelles ayant reçu l'alemtuzumab par voie IV à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg, (ASC pour une exposition 4,7 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain) pendant 5 jours consécutifs avant de commencer la cohabitation avec des souris mâles de type sauvage, le nombre moyen de corps jaunes et de sièges d'implantation par souris a été considérablement réduit comparativement aux animaux traités par l'excipient. On a observé une diminution du gain pondéral pendant la grossesse chez les souris gravides recevant des doses à 10 mg/jour/kg par rapport aux témoins traités par l'excipient. Aucun autre paramètre de l'accouplement ou de la fertilité n'a été affecté par l'alemtuzumab administré à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg.

Dans des études de la toxicité pour la reproduction chez les souris gravides ayant reçu l'alemtuzumab par voie IV à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg, (ASC pour une exposition 2,4 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain de 12 mg/jour) pendant 5 jours consécutifs lors de la gestation, on a observé un accroissement important du nombre de femelles dont les produits de conception étaient morts ou résorbés ainsi qu'une réduction correspondante du nombre de femelles porteuses de fœtus viables. On n'a observé aucune malformation ou variation externe, des tissus mous ou squelettiques à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg.

On a observé un transfert placentaire et une activité pharmacologique potentielle de l'alemtuzumab pendant la gestation et la mise bas chez la souris. Les études chez la souris ont montré des changements dans le nombre de lymphocytes chez les petits exposés à l'alemtuzumab à des doses de 3 mg/jour/kg pendant 5 jours consécutifs lors de la gestation (ASC pour une exposition 0,6 fois supérieure à celle observée à la dose recommandée chez l'humain de 12 mg/jour). On n'a pas noté d'effet sur le développement cognitif, physique et sexuel des petits exposés à l'alemtuzumab lors de la lactation à des doses allant jusqu'à 10 mg/jour/kg. LEMTRADA a été détecté dans le lait et chez les petits des souris femelles en lactation à qui on avait administré 10 mg/kg de ce médicament pendant 5 jours consécutifs postpartum.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

Monographie de produit de MabCampath® (alemtuzumab). sanofi-aventis Canada Inc.; 2020.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### **LEMTRADA® (alemtuzumab pour injection)**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **LEMTRADA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LEMTRADA**.

Conservez la notice, la carte de surveillance du patient et le présent guide du patient. Vous devriez les lire avant le début du traitement par LEMTRADA, ainsi qu'avant chaque traitement par ce médicament.

- Il est important de garder cette carte sur vous lors du traitement et jusqu'à 48 mois après avoir reçu la dernière dose de LEMTRADA étant donné que des effets secondaires peuvent survenir même après l'arrêt du traitement.
- Présentez cette carte et la notice à tous vos médecins traitants.

## Mises en garde et précautions importantes

### **Réactions liées à la perfusion**

LEMTRADA provoque des réactions graves et potentiellement mortelles liées à la perfusion. LEMTRADA doit être administré dans un établissement disposant de l'équipement approprié et de personnel qualifié pour prendre en charge l'anaphylaxie ou les réactions graves liées à la perfusion. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant les 2 heures qui suivent chaque perfusion. Les patients doivent également être informés de la possibilité que des réactions graves liées à la perfusion surviennent après la période de surveillance de 2 heures.

### **Accidents vasculaires cérébraux**

Des réactions graves et potentiellement mortelles consécutives à la perfusion, notamment accident vasculaire cérébral (AVC) (y compris des cas d'AVC ischémiques et hémorragiques), saignement dans les poumons, crise cardiaque ou déchirure des vaisseaux qui transportent le sang jusqu'au cerveau, ont été signalés dans les 3 jours suivant l'administration de LEMTRADA. Il faut avertir les patients de consulter immédiatement un médecin en présence de symptômes évocateurs de telles réactions.

### **Affections malignes**

LEMTRADA peut accroître le risque d'affections malignes, notamment du cancer de la thyroïde, de mélanome et de troubles lymphoprolifératifs. Un examen de la peau doit être réalisé au début du traitement et annuellement par la suite.

### **Maladies auto-immunes**

Des maladies auto-immunes et à médiation immunitaire graves et mortelles, y compris le purpura thrombocytopénique immunitaire (baisse des plaquettes), l'inflammation du foie, une lésion du foie, l'activation excessive des globules blancs associée à une inflammation (lymphohistiocytose hémophagocytaire) et des maladies rénales, ont été observées chez des patients recevant LEMTRADA (voir ci-dessous la section **Effets secondaires de type auto-immun**).

### **Infections**

Des infections virales, bactériennes, protozoaires et fongiques graves, ainsi que des décès, ont été rapportés chez des patients non atteints de SP recevant un traitement à l'alemtuzumab (MabCampath®) à des doses plus élevées et plus fréquentes que celles utilisées dans la SP. Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) peut se produire à la suite d'une infection cérébrale rare et grave. La LEMP est une infection virale qui provoque une maladie grave ou le décès. La LEMP se produit chez les patients atteints de leucémie avec ou sans traitement MabCampath et chez les patients traités avec d'autres traitements de la SP. Votre médecin doit vous surveiller pour des signes ou des symptômes de cette infection et de toute autre infection (voir ci-dessous la section **Infections**).

## **Pour quoi LEMTRADA est-il utilisé?**

LEMTRADA est utilisé pour la prise en charge des adultes atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente. LEMTRADA est indiqué pour la prise en charge des patients adultes atteints de la SP rémittente dont la maladie est très active, d'après les facteurs cliniques et les résultats d'imagerie, malgré un traitement adéquat par au moins deux autres médicaments modificateurs de la maladie, ou lorsque l'utilisation de tout autre médicament modificateur de la maladie est contre-indiquée ou n'est pas envisageable.

La sclérose en plaques est une maladie du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Dans la SP, votre système immunitaire s'attaque par erreur à la gaine protectrice (myéline) des fibres nerveuses du système nerveux central, provoquant ainsi de l'inflammation. Lorsque l'inflammation

occasionne des symptômes, on parle alors souvent de « poussée » ou d'« attaque ». Dans la sclérose en plaques rémittente, les patients subissent des poussées suivies de périodes de rémission.

Les symptômes que vous éprouvez sont différents selon la partie du système nerveux central qui est touchée. Les dommages faits aux nerfs lors de cette inflammation peuvent être réversibles, mais à mesure que la maladie progresse, les dommages s'accumulent et deviennent permanents.

### **Comment LEMTRADA agit-il?**

LEMTRADA est un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se lient à un site unique (appelé antigène) sur une cellule. LEMTRADA se lie à un antigène nommé CD52, lequel est présent à des niveaux élevés dans certaines cellules de votre système immunitaire. LEMTRADA modifie votre système immunitaire normal afin qu'il n'attaque pas autant le système nerveux.

### **Quels sont les ingrédients dans LEMTRADA?**

Ingrédients médicinaux : alemtuzumab

Ingrédients non médicinaux : chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour injection, édétate disodique dihydraté, phosphate dibasique de sodium, polysorbate 80.

### **LEMTRADA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

LEMTRADA est fourni en solution concentrée qui doit être diluée avant la perfusion par intraveineuse. Il est offert dans des flacons à usage unique contenant 12 mg d'alemtuzumab dans 1,2 ml de solution stérile et sans agent de conservation.

### **Ne prenez pas LEMTRADA si vous :**

- avez une allergie à l'alemtuzumab ou à tout autre ingrédient de LEMTRADA (voir ci-dessous la liste des ingrédients non médicinaux);
- êtes porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- avez la tuberculose;
- avez une infection grave évolutive;
- avez un cancer évolutif;
- avez, ou avez eu, une infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP); ou
- prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LEMTRADA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- prenez un médicament appelé MabCampath®;
- présentez des saignements;
- avez des problèmes de thyroïde;
- avez des problèmes aux reins;
- avez des antécédents récents d'infection, y compris la tuberculose;

- avez été vacciné dans les 6 semaines avant de recevoir le traitement par LEMTRADA. Consultez votre médecin si vous souhaitez vous faire vacciner après le traitement par LEMTRADA. Il décidera si vous pouvez le faire sans danger;
- êtes enceinte ou susceptible de l'être;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- avez ou avez eu le cancer.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

##### **Grossesse**

Si vous croyez être enceinte ou prévoyez avoir un enfant, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. LEMTRADA est déconseillé chez la femme enceinte. Une femme qui pourrait devenir enceinte devra utiliser une méthode contraceptive efficace durant chaque traitement par LEMTRADA et pendant quatre mois après sa fin.

Il faut redoubler de prudence si vous devenez enceinte après le traitement par LEMTRADA et que vous éprouvez des problèmes de thyroïde lors de la grossesse. Les problèmes de thyroïde peuvent avoir des effets nocifs sur le bébé (voir ci-dessous la section **Effets secondaires de type auto-immun**).

##### **Allaitement**

On ne sait pas si LEMTRADA peut passer dans le lait maternel et se transmettre au bébé, mais le risque existe. Vous ne devriez pas allaiter durant chaque traitement par LEMTRADA ou pendant quatre mois après sa fin.

LEMTRADA peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

##### **Effets secondaires de type auto-immun**

Le système immunitaire de votre organisme contient des substances appelées anticorps qui aident à combattre les infections. Les effets secondaires de type auto-immun sont des maladies qui surviennent quand l'organisme fabrique des anticorps contre lui-même. LEMTRADA peut amener votre organisme à créer des anticorps qui ciblent certains organes, dont la thyroïde. Ces anticorps peuvent entraîner des effets secondaires de type auto-immun tels que le purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire (PTI, faible taux de plaquettes), des troubles thyroïdiens ou, dans de rares cas, des troubles rénaux. On ne peut prédire qui présentera un effet secondaire de type auto-immun. Se prêter à des analyses de sang et connaître les symptômes peuvent contribuer au diagnostic précoce.

- **Purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire (PTI ou faible taux de plaquettes) :** LEMTRADA peut causer une affection appelée PTI qui entraîne une diminution de la numération plaquettaire dans le sang. Les plaquettes sont nécessaires à la coagulation normale du sang. Le PTI peut causer des saignements graves qui, sans traitement, peuvent entraîner des complications graves et éventuellement le décès. S'il est dépisté de manière précoce, le PTI peut habituellement être traité. Une analyse de sang sera prévue par votre médecin avant que vous ne commenciez à prendre LEMTRADA, puis tous les mois après votre série initiale de traitements et de manière continue pendant quatre ans après votre dernière perfusion de LEMTRADA. Cette analyse de sang aidera votre médecin à dépister tout changement à votre numération plaquettaire aux fins de dépistage précoce de cet effet secondaire. Il est important de savoir que le PTI peut également se manifester par certains symptômes que vous devez connaître (consultez la section « **Effets secondaires graves et**

**mesures à prendre** » ci-dessous). Veuillez aviser votre médecin immédiatement si vous présentez un ou plusieurs de ces signes ou symptômes. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec votre médecin, obtenez des soins médicaux sans tarder.

- **Troubles de la thyroïde** : La thyroïde est une glande qui se trouve à l'avant du cou. Cette glande produit des hormones qui jouent un rôle important dans l'organisme. LEMTRADA peut entraîner des troubles de la thyroïde, y compris une hyperactivité ou une hypoactivité de la glande thyroïde. Les troubles de la thyroïde peuvent généralement être traités, mais peuvent nécessiter un traitement à vie. Une exorbitation des yeux peut se produire en présence d'une hyperactivité de la thyroïde. Une analyse de sang sera prévue par votre médecin avant que vous ne commenciez à prendre LEMTRADA, puis tous les trois mois après votre série initiale de traitements et de manière continue pendant quatre ans après votre dernière perfusion de LEMTRADA. Cette analyse de sang permettra à votre professionnel de la santé de dépister une maladie thyroïdienne de manière précoce. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous pour obtenir une description des signes et des symptômes des troubles de la thyroïde et connaître la marche à suivre s'ils surviennent. Appelez votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces signes ou symptômes.

Si vous songez à devenir enceinte ou si vous devenez enceinte pendant que vous recevez LEMTRADA, discutez-en avec votre médecin étant donné qu'une maladie thyroïdienne non traitée peut vous nuire ou nuire à votre enfant à naître.

- **Maladies rénales** : LEMTRADA peut causer une affection appelée glomérulonéphrite auto-immune. La glomérulonéphrite auto-immune est un effet secondaire de type auto-immun pouvant entraîner une lésion grave aux reins. Elle peut également entraîner une lésion aux poumons, bien que cet effet n'ait pas été observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur LEMTRADA. En l'absence de traitement, la glomérulonéphrite auto-immune peut causer une insuffisance rénale nécessitant une dialyse chronique ou une greffe et entraîner le décès. Des analyses de sang et d'urine seront prévues par votre professionnel de la santé avant que vous ne commenciez à prendre LEMTRADA, puis tous les mois après votre série initiale de traitements et de manière continue pendant quatre ans après votre dernière perfusion de LEMTRADA. Ces deux analyses permettront à votre médecin de dépister les signes de maladie rénale et ainsi de veiller à cet effet secondaire de manière précoce. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous pour une description des signes et des symptômes de la glomérulonéphrite auto-immune et connaître la marche à suivre s'ils surviennent. En l'absence de traitement, elle peut causer une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une greffe, et entraîner le décès. Veuillez aviser votre médecin immédiatement si vous présentez un ou plusieurs de ces signes ou symptômes. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec votre médecin, obtenez des soins médicaux sans tarder.

- **Autres affections auto-immunes** :

Très rarement, les patients ont présenté des affections auto-immunes touchant **les globules rouges ou blancs**. On peut diagnostiquer ces affections à l'aide des analyses de sang qui seront réalisées après le traitement par LEMTRADA. Si vous présentez une de ces affections, votre médecin prendra les mesures de traitement appropriées.

- **Inflammation de la vésicule biliaire** :

En recevant LEMTRADA, vous pourriez vous exposer à un risque plus élevé d'inflammation de la vésicule biliaire. Ce problème médical peut être sérieux au point de menacer la vie. Consultez votre

médecin si vous éprouvez les symptômes suivants : douleur ou malaise à l'abdomen, fièvre, nausées ou vomissements.

- **Lymphohistiocytose hémophagocytaire** : LEMTRADA peut accroître le risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire, une activation excessive des globules blancs associée à une inflammation, qui peut être fatale si elle n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement. En cas d'apparition de multiples symptômes (p. ex., fièvre, glandes enflées, ecchymoses [bleus] ou éruption cutanée), il faut communiquer immédiatement avec un médecin.

### **Infections graves**

LEMTRADA est un médicament qui diminue le nombre de certains globules blancs dans votre sang pendant une certaine période après le traitement. Le taux normal de globules blancs se rétablit généralement au fil du temps. Les personnes présentant une diminution de globules blancs pourraient être plus à risque de développer des infections graves.

Des infections graves peuvent survenir si vous prenez LEMTRADA. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous pour une description des signes et des symptômes d'infections graves et connaître la marche à suivre s'ils surviennent.

Si une infection grave survient, vous devrez peut-être vous rendre à l'hôpital pour recevoir un traitement. Il est important d'avertir le personnel d'urgence que vous avez reçu LEMTRADA.

Si vous présentez des signes ou des symptômes d'une infection active, il est important d'en informer votre professionnel de la santé.

De plus, les patients qui reçoivent LEMTRADA sont exposés à un risque accru de listériose (infection à *Listeria*), une infection bactérienne provoquée par la consommation d'aliments contaminés. La listériose peut provoquer des maladies graves, y compris une méningite; cela dit, il est possible de la traiter avec les médicaments appropriés. Pour réduire le risque de listériose auquel vous êtes exposé, évitez de consommer de la viande crue ou de la viande qui n'a pas été cuite à point, des fromages mous et des produits laitiers non pasteurisés pendant les deux semaines qui précèdent le début du traitement par LEMTRADA, pendant toute la durée de ce traitement et pendant au moins un mois après la fin de celui-ci.

Des cas de pneumonite (inflammation du tissu pulmonaire) ont été signalés chez des patients traités par LEMTRADA. La plupart d'entre eux sont survenus au cours du premier mois qui a suivi le traitement par LEMTRADA. Si vous présentez les symptômes suivants, vous devez en informer votre médecin, car ils pourraient être attribuables à une pneumonite : essoufflement, toux, respiration sifflante, douleur ou serrement à la poitrine et expectorations (crachats) de sang.

### **Réactions liées à la perfusion**

La plupart des patients traités par LEMTRADA présenteront des effets secondaires au moment de la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Ces réactions sont décrites dans la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-dessous.

La plupart des réactions liées à la perfusion sont légères, mais des réactions graves sont possibles, comme la fièvre, l'urticaire, les battements de cœur irréguliers, les nausées, le malaise thoracique et l'hypotension artérielle. À l'occasion, des réactions allergiques sont possibles.

Pour réduire ces effets, votre médecin vous donnera un médicament (corticostéroïdes) avant les trois premières perfusions d'une série de traitements. On peut également minimiser ces réactions en administrant d'autres traitements avant la perfusion ou lorsque vous présentez des symptômes. De plus, on vous observera pendant la perfusion et pendant au moins deux heures à la clinique une fois la perfusion achevée. Vous devez connaître les symptômes de réactions liées à la perfusion et vérifier s'ils se manifestent pendant au moins 1 à 3 jours après chaque perfusion de LEMTRADA. En cas de réactions graves, on pourrait ralentir, voire même arrêter, la perfusion.

### **Lymphohistiocytose hémophagocytaire**

Le traitement par LEMTRADA peut accroître le risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire, une activation excessive des globules blancs (cellules sanguines qui combattent les infections) associée à une inflammation, qui peut être fatale si elle n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement. En cas d'apparition de symptômes (p. ex., fièvre, glandes enflées, ecchymoses [bleus] ou éruption cutanée), il faut communiquer immédiatement avec un médecin.

### **Maladie de Still de l'adulte (MSA)**

La MSA est une affection rare qui peut entraîner l'inflammation de plusieurs organes. Elle se manifeste par la présence conjointe de divers symptômes tels que fièvre (température > 39 °C ou 102,2 °F) durant plus de 1 semaine, douleur, raideur avec ou sans enflure de multiples articulations et/ou éruption cutanée. Si vous présentez une telle association de symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

### **Hémophilie A acquise**

Dans de rares cas après l'administration de LEMTRADA, des patients ont présenté un trouble de la coagulation causé par des anticorps qui agissent contre le facteur VIII (une protéine essentielle à la coagulation normale du sang). Ce trouble, appelé *hémophilie A acquise*, doit être diagnostiqué et traité très rapidement. Les symptômes d'hémophilie A acquise comprennent la formation spontanée d'ecchymoses (bleus), des saignements de nez, une douleur ou une enflure des articulations, ainsi que d'autres types de saignements ou un saignement de coupure qui prend plus de temps que d'habitude à s'arrêter.

### **Inflammation du foie et lésions hépatiques**

Une inflammation du foie et des lésions hépatiques (blessures du foie) ont été observées chez des patients qui avaient reçu LEMTRADA. L'inflammation du foie peut être diagnostiquée à l'aide des analyses de sang qui seront réalisées de façon régulière après votre traitement par LEMTRADA. En cas de nausées, de vomissements, de maux de ventre, de fatigue, de perte d'appétit, de jaunissement de la peau ou des yeux et/ou de coloration foncée des urines, ou de tendance à avoir des bleus ou des saignements plus facilement que d'habitude, il faut prévenir votre médecin.

### **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**

Une infection rare du cerveau entraînant généralement la mort ou une grave invalidité a été signalée chez des patients traités par LEMTRADA. Les symptômes de LEMP s'aggravent au fil des jours et des semaines, il est important de communiquer avec votre médecin sans tarder si vous présentez un nouveau problème médical ou une aggravation d'un problème médical existant pendant plusieurs

jours, y compris les suivants :

- altération de la pensée, de la mémoire et de l'orientation amenant de la confusion et une modification de la personnalité
- troubles de la vue
- perte de force
- diminution ou perte de l'équilibre
- affaiblissement d'un côté du corps
- difficulté à utiliser vos bras

### **Virus d'Epstein-Barr (VEB)**

Des patients traités par LEMTRADA ont présenté des infections causées par le virus d'Epstein-Barr (VEB), y compris des cas associés à une inflammation du foie grave et parfois mortelle. Consultez votre médecin sans tarder si vous avez des symptômes d'infection, tels que de la fièvre, une enflure des ganglions ou de la fatigue.

### **Sarcoïdose**

Un trouble immunitaire pouvant entraîner l'inflammation d'un ou de plusieurs organes, y compris les poumons, les ganglions lymphatiques, la peau ou le cœur (sarcoïdose).

### **Encéphalite auto-immune**

Affection pouvant se manifester par des changements comportementaux et psychiatriques, des troubles du mouvement, une perte de la mémoire à court terme ou des convulsions, ainsi que par des symptômes rappelant ceux d'une poussée de SP.

### **Vitiligo**

Affection caractérisée par des plaques de peau décolorée. Ces plaques peuvent apparaître n'importe où sur le corps, mais touchent généralement les mains et le visage.

### **Autres réactions graves qui surviennent peu après la perfusion de LEMTRADA**

Certains patients ont eu des réactions graves ou mortelles après avoir reçu une perfusion de LEMTRADA, y compris des saignements dans les poumons, une crise cardiaque, un AVC ou une déchirure d'un vaisseau qui transporte le sang jusqu'au cerveau. Ces réactions peuvent survenir pendant le traitement, après l'administration de n'importe quelle dose. Dans la majorité des cas, elles ont été observées dans les 1 à 3 jours qui ont suivi la perfusion. Votre médecin surveillera vos signes vitaux, notamment votre tension artérielle, avant et pendant la perfusion. Vous devez obtenir de l'aide immédiatement si vous avez l'un ou l'autre des symptômes suivants : difficulté à respirer, douleur à la poitrine, affaissement du visage, maux de tête intenses et soudains, faiblesse d'un côté du corps, difficulté à parler ou douleur au cou.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec <Marque nominative> :**

Les interactions entre LEMTRADA et d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'étude. Si vous prenez, avez récemment pris ou comptez prendre d'autres médicaments, y compris des vaccins ou des médicaments en vente libre, tels des vitamines et des médicaments à base de plantes, dites-le à votre médecin.

Il existe des traitements autres que LEMTRADA (y compris des traitements pour traiter la SP ou d'autres affections) pouvant avoir des conséquences sur votre système immunitaire, et ainsi sur votre capacité à lutter contre les infections. Si vous avez déjà utilisé un autre traitement pour la SP, votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de le prendre avant le début du traitement par LEMTRADA.

L'innocuité de toute immunisation par un vaccin quelconque, notamment des vaccins viraux vivants, à la suite du traitement par LEMTRADA n'a pas fait l'objet d'étude. On ne sait pas si LEMTRADA a des conséquences sur votre capacité à réagir à un vaccin. Si vous n'avez pas reçu les vaccinations usuelles requises, votre médecin décidera si vous devez les recevoir avant votre traitement par LEMTRADA. Votre médecin songera notamment à vous vacciner contre la varicelle. Toute vaccination devra être administrée au moins six semaines avant une série de traitements par LEMTRADA.

Vous ne devez pas recevoir de vaccins viraux vivants si vous avez reçu LEMTRADA récemment.

#### **Comment prendre LEMTRADA :**

LEMTRADA peut être prescrit uniquement par un médecin ayant reçu une formation relative au traitement des affections neurologiques. LEMTRADA sera préparé et administré par un professionnel de la santé.

#### **Dose habituelle :**

LEMTRADA vous sera administré par perfusion dans une veine. Chaque perfusion durera environ quatre heures. La première série de traitements comprendra une perfusion par jour pendant cinq jours (série 1). Un an plus tard, vous recevrez une perfusion par jour pendant trois jours (série 2). Chaque perfusion contient 12 mg de LEMTRADA. Vous ne recevrez aucun traitement par LEMTRADA entre les deux séries.

Des analyses de sang et d'urine et un ECG seront prévus par votre médecin avant que vous commenciez à recevoir LEMTRADA. Des analyses de sang et d'urine continueront à être réalisées pendant quatre ans après votre dernière perfusion de LEMTRADA. Il est important de réaliser ces analyses selon le calendrier prévu afin que votre professionnel de la santé puisse vérifier si des signes d'effets secondaires de type auto-immun se manifestent et, au besoin, qu'un traitement puisse être administré rapidement.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LEMTRADA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, consultez votre médecin. On ne doit pas administrer plus d'une dose par jour.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LEMTRADA?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LEMTRADA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, LEMTRADA peut entraîner des effets secondaires.

Voici une liste des **effets secondaires** possibles de LEMTRADA :

**Effets secondaires très courants** (pouvant survenir chez plus de 1 patient sur 10) :

- **Réactions liées à la perfusion**, qui peuvent survenir pendant la perfusion ou au cours des 24 heures qui suivent celle-ci : variation de la fréquence cardiaque, maux de tête, éruption cutanée, éruption cutanée sur tout le corps, fièvre, urticaire, frissons, démangeaisons, rougeur du visage et du cou, sensation de fatigue, nausées;
- Infections : infection des voies respiratoires, telle que le rhume et les infections des sinus, infection urinaire, infection par un virus de l'herpès, notamment le zona;
- Diminution du nombre de globules blancs (lymphocytes, leucocytes);
- Troubles de la thyroïde, tels qu'une activité excessive (hyperactivité) ou insuffisante (hypoactivité) de la glande thyroïde.

**Effets secondaires courants** (pouvant survenir chez jusqu'à 1 patient sur 10) :

- **Réactions liées à la perfusion**, qui peuvent survenir pendant la perfusion ou au cours des 24 heures qui suivent celle-ci : indigestion, gêne dans la poitrine, douleur, étourdissements, altération du goût, difficulté à dormir, difficulté à respirer ou essoufflement, baisse de la tension artérielle, douleur au point de perfusion;
- **Infections** : toux, infection de l'oreille, maladie qui ressemble à la grippe, bronchite, pneumonie, muguet (candidose buccale) ou candidose vaginale, zona, feu sauvage, gonflement des glandes ou augmentation de leur volume, grippe;
- Augmentation du nombre de globules blancs (tels que les neutrophiles et les éosinophiles, qui sont deux types de globules blancs), anémie, diminution du pourcentage de globules rouges, bleus ou saignements excessifs ou tendance à avoir des bleus ou des saignements plus facilement que d'habitude, enflure des ganglions lymphatiques;
- Maux de dos, ou douleur dans le cou ou dans les bras ou les jambes, douleurs musculaires, spasmes musculaires, douleurs aux articulations, douleur à la bouche ou maux de gorge;
- Inflammation de la bouche, des gencives ou de la langue;
- Sensation de malaise généralisée, faiblesse, vomissements, diarrhée, maux de ventre, gastro-entérite, hoquet;
- Anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique;

- Brûlures d'estomac;
- Anomalies des résultats d'examens pouvant être observées : présence de sang ou de protéines dans l'urine, ralentissement de la fréquence cardiaque, battements cardiaques irréguliers ou anormaux, hypertension (haute pression), altération de la fonction rénale, présence de globules blancs dans l'urine;
- Contusion;
- Poussée de SP;
- Tremblements, perte de la sensibilité, sensation de brûlure ou picotements;
- Hyperactivité ou hypoactivité auto-immunes de la glande thyroïde, formation d'anticorps dirigés contre la thyroïde ou goitre (gonflement de la glande thyroïde, qui se trouve dans le cou);
- Enflure des bras et/ou des jambes;
- Problèmes de vue, conjonctivite, maladie de l'œil associée à un trouble de la thyroïde;
- Sensation de vertige ou perte d'équilibre;
- Anxiété, dépression;
- Menstruations anormalement abondantes, prolongées ou irrégulières;
- Acné, rougeur de la peau, transpiration excessive, changement de coloration de la peau;
- Saignement de nez, bleus;
- Perte de cheveux.

**Effets secondaires peu courants** (pouvant survenir chez jusqu'à 1 à 100 patients) :

- **Infections** : infection dentaire, abcès dentaire, grippe intestinale, inflammation des gencives, infection fongique de l'ongle (mycose de l'ongle), inflammation des amygdales, sinusite aiguë, infection bactérienne de la peau, pneumonite;
- Pied d'athlète;
- Réponse immunitaire excessive;
- Pertes vaginales anormales, infection bactérienne vaginale;
- Augmentation de la sensibilité, troubles de la sensibilité (p. ex., engourdissement, picotements ou douleur);
- Vision double;
- Douleur dans l'oreille;
- Difficulté à avaler, irritation de la gorge, asthme, toux productive;
- Perte de poids, prise de poids, diminution du nombre de globules rouges, augmentation du taux de sucre dans le sang, augmentation de la taille des globules rouges;
- Constipation, reflux acide, sécheresse de la bouche;
- Saignement du rectum;
- Saignement des gencives;
- Diminution de l'appétit;
- Cloques, sueurs nocturnes, enflure du visage, dermatite, eczéma, lésion cutanée;
- Douleur musculaire et osseuse, raideur, gêne dans les bras ou les jambes, douleur aux muscles de la poitrine;
- Calculs rénaux (pierres aux reins), excrétion de corps cétoniques dans l'urine;
- Diminution de la fonction immunitaire / affaiblissement du système immunitaire;

- Augmentation du nombre de globules blancs : monocytose.

**Effets secondaires dont la fréquence est inconnue** (en ce sens qu'elle ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Listériose / méningite à *Listeria*.
- Forte fièvre inhabituelle, articulations enflées / douloureuses et/ou éruption cutanée qui peuvent se manifester en même temps

LEMTRADA peut entraîner des effets secondaires graves, y compris des effets secondaires de type auto-immun et des infections graves.

- Vitiligo (plaques de peau décolorées sur certaines parties du corps)

Encéphalite auto-immune (convulsions, troubles du mouvement et manifestations psychiatriques)

Certains types de cancers

Le traitement par LEMTRADA peut augmenter votre risque d'être atteint de certains types de cancers, comme le cancer de la thyroïde, le cancer de la peau (mélanome) et certains cancers du sang appelés *troubles lymphoprolifératifs* et *lymphomes*. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez un ou plusieurs des signes ou symptômes suivants, qui pourraient indiquer la présence d'un cancer de la thyroïde :

- Apparition d'une bosse au cou ou difficulté à avaler ou à respirer
- Enflure au cou ou toux en l'absence de rhume
- Douleur à l'avant du cou
- Enrouement (voix rauque) ou autres changements dans la voix qui persistent

Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec professionnel de la santé, obtenez des soins médicaux sans tarder	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<b>TRÈS COURANT</b> (survenant chez au moins 1 patient sur 10)		
<b>Troubles de la thyroïde :</b> <b>Parmi les symptômes, on retrouve les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transpiration excessive</li> <li>• Perte de poids inexplicée</li> <li>• Enflure de l'œil</li> <li>• Nervosité</li> <li>• Battements de cœur rapides</li> </ul>		√

Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec professionnel de la santé, obtenez des soins médicaux sans tarder	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gain de poids inexpliqué</li> <li>• Sensation d'avoir froid</li> <li>• Aggravation de la fatigue</li> <li>• Constipation</li> </ul>		
<b>COURANT</b> (survenant chez 1 à 10 patients sur 100)		
<b>Purpura thrombocytopénique d'origine immunitaire (PTI) :</b> <b>Parmi les symptômes, on retrouve les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecchymoses qui se présentent facilement</li> <li>• Saignement d'une coupure qui est difficile à arrêter</li> <li>• Règles plus abondantes qu'à l'habitude</li> <li>• Saignement des gencives ou du nez</li> <li>• Petits points rouges, roses ou pourpres dispersés sur la peau</li> </ul>		√
<b>Infections graves :</b> <b>Parmi les symptômes, on retrouve les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Frissons</li> <li>• Glandes enflées</li> </ul>		√
<b>RARE</b> (survenant chez 1 à 10 patients sur 1000)		
<b>Maladie rénale : Les symptômes comprennent les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sang dans l'urine (urine rouge ou de la même couleur que le thé)</li> <li>• Enflure des jambes ou des pieds</li> <li>• Toux avec expectoration sanglante</li> </ul>		√
<b>Infection à cytomégalovirus (CMV) :</b> <b>Les symptômes comprennent :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Frissons</li> </ul>		√

Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec professionnel de la santé, obtenez des soins médicaux sans tarder	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enflure des ganglions</li> </ul>		
<b>INCONNU*</b> (symptômes subis lors de la post-commercialisation)		
<b>Encéphalite auto-immune (troubles auto-immuns du cerveau), dont les symptômes comprennent :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsions</li> <li>• Troubles du mouvement</li> </ul> Comportement psychotique / manifestations psychiatriques		√
<b>Vitiligo (trouble caractérisé par une décoloration de la peau), dont les symptômes comprennent :</b> <p>Plaques de peau décolorée sur les mains, le visage et d'autres parties du corps</p>		√
<b>Pneumonite (gonflement du tissu pulmonaire)</b> <b>Symptômes incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• essoufflement</li> <li>• toux</li> <li>• respiration sifflante</li> <li>• douleur thoracique ou serrement à la poitrine</li> <li>• tousser ou cracher du sang</li> </ul>		√
<b>Inflammation de la vésicule biliaire</b> <b>Symptômes comprenant les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur ou malaise à l'abdomen</li> <li>• fièvre</li> <li>• nausées ou vomissements</li> </ul>		√
<b>Saignement dans les poumons, crise cardiaque, AVC ou déchirure</b>		√

Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous n'arrivez pas à communiquer avec professionnel de la santé, obtenez des soins médicaux sans tarder	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
<b>des vaisseaux qui transportent le sang jusqu'au cerveau</b> <b>Symptômes comprenant les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• difficulté à respirer</li> <li>• douleur à la poitrine</li> <li>• affaissement du visage</li> <li>• maux de tête intenses et soudains</li> <li>• faiblesse d'un côté du corps</li> <li>• difficulté à parler</li> <li>• douleur dans le cou</li> </ul>		
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)</b> <b>Symptômes comprenant les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fièvre</li> <li>• enflure des ganglions lymphatiques</li> <li>• bleus</li> <li>• éruption cutanée</li> </ul>		√
<b>Lésions hépatiques</b> <b>Symptômes comprenant les suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées inexplicables</li> <li>• vomissements</li> <li>• maux de ventre</li> <li>• fatigue</li> <li>• anorexie</li> <li>• jaunisse</li> <li>• urine foncée</li> </ul>		√

\* Parce que ces réactions sont signalées volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leurs fréquences.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

LEMTRADA doit être réfrigéré (entre 2 et 8°C) et protégé de la lumière. Ne pas congeler ni agiter. Ne pas l'utiliser après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte extérieure.

LEMTRADA ne contient aucun agent de conservation. LEMTRADA doit être utilisé dans les 8 heures suivant la dilution. Pendant ce temps, la solution diluée peut être conservée à la température ambiante (entre 15 et 25°C) ou réfrigérée (entre 2 et 8°C) et doit être protégée de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de LEMTRADA :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.sanofi.ca>, ou en téléphonant au promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision: 19 avril 2024