

Guide för vårdpersonal vid användning av LEMTRADA[®] (alemtuzumab) till patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)

Viktig säkerhetsinformation till läkare som förskriver LEMTRADA



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Biverkningar ska rapporteras:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

Biverkningar ska också rapporteras till Sanofi via epost Pharmacovigilance.Finland@sanofi.com eller genom att ringa 0201 200 368.

Innehållsförteckning

04–09

Sammanfattning

10–15

Översikt över behandling med LEMTRADA

16–19

Introduktion till LEMTRADA

20–29

Vilka är de främsta riskerna förenade med användning av LEMTRADA?

30–35

Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning

36–45

Vanliga frågor och svar



Sammanfattning

Användning av LEMTRADA (alemtuzumab) till patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) – En guide för vårdpersonal

Detta är en förkortad guide – se den fullständiga guiden för mer information.

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av LEMTRADA och att den inte ersätter produktresumén (SmPC).



LEMTRADA är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi för en viss patientgrupp av vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

Denna guide har tagits fram som en del av utbildningsprogrammet för LEMTRADA och riktar sig till dig som är förskrivare och vårdpersonal och som är involverad i insättning och övervakning av LEMTRADA-behandling. Den ger ytterligare information om riskerna som är förenade med dess användning och hjälp till att förbättra övervakningen och att vidta nödvändiga åtgärder hos behandlande patienter.

För att minska eventuella risker med och biverkningar av LEMTRADA, måste förskrivare och patienter förbinda sig till minst 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen. Det är viktigt att patienterna är införstådda med att de bör fortsätta med övervakningen, även om de mår bra och deras multipel skleros (MS) är väl kontrollerad.

Patienterna ska informeras om riskerna för biverkningar och instrueras att omedelbart kontakta sjukvården om någon biverkning uppstår.

Exponering av LEMTRADA vid graviditet

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektivt preventivmedel under en behandlingsomgång med LEMTRADA samt under minst 4 månader efter varje behandlingsomgång.

LEMTRADA ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret. Amning rekommenderas inte under behandling med LEMTRADA samt under minst 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång även om det är okänt om LEMTRADA utsöndras i bröstmjolk. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjolk uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för det ammande nyfödda/spädbarnet.

Allvarliga infektioner

| Biverkning | Övervakning | Behandling |
|---|--|--|
| Allvarliga infektioner | <ul style="list-style-type: none"> • Efter infusionen: Patienterna ska informeras om symtomen förenade med allvarliga infektioner för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion. | <ul style="list-style-type: none"> • Varierande riskminimeringsåtgärder |
| Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) | <ul style="list-style-type: none"> • Innan insättning av behandling och vid återadministrering av behandling: ska en MRT utföras för att utvärdera för tecken som kan tyda på PML. • Efter infusionen: Patienterna ska informeras om symtom på PML och närstående eller vårdgivare ska informeras om deras behandling. | <ul style="list-style-type: none"> • Vid behov bör ytterligare utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och test av JC viralt DNA och upprepade neurologisk utvärdering utföras |

Allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion av LEMTRADA

| Biverkning | Övervakning | Behandling |
|--|--|---|
| Myokardiell ischemi och/eller hjärtinfarkt | <ul style="list-style-type: none"> Före infusionen: Kontrollera EKG och vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck | <ul style="list-style-type: none"> Patienter som visar onormala vitalparametrar eller utvecklar plötsliga symtom ska omedelbart utvärderas |
| Alveolär lungblödning | <ul style="list-style-type: none"> Under infusionen: Kontinuerlig/frekvent monitorering av vitalparametrar och övergripande klinisk status minst varje timme | <ul style="list-style-type: none"> Avbryt omedelbart behandlingen vid allvarlig biverkning under infusionen |
| Hemorragisk stroke | <ul style="list-style-type: none"> Efter infusionen: Observation i minst 2 timmar efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på allvarliga biverkningar för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Patienter med kliniska symtom ska övervakas noggrant till dess att symtomen gått över |
| Halskärlsdissektion | | |
| Trombocytopeni | <ul style="list-style-type: none"> Före infusionen: Utgångsvärde för trombocytantal Efter infusion: Trombocytantal ska kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och 5 under första behandlingsomgången, och även direkt efter infusion på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. Observation i minst 2 timmar efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på trombocytopeni för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Kliniskt signifikant trombocytopeni behöver följas upp till utläkning Överväg remittering till hematolog |

EKG=elektrokardiogram

Fördröjda autoimmuna biverkningar

| Biverkning | Övervakning | Behandling |
|--|--|---|
| Tyreoida-rubbningar | <ul style="list-style-type: none"> Funktionstester av sköldkörteln före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på tyreoida-rubbningar efter infusionen för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till endokrinolog |
| Immunologisk trombocytopeni (ITP) | <ul style="list-style-type: none"> Fullständig blodstatus med differentialräkning före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på ITP för att för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Lämplig medicinsk behandling ska påbörjas omgående, inklusive omedelbar remiss till hematolog |
| Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM) | <ul style="list-style-type: none"> Serumkreatininnivåer och urinanalys med mikroskopi före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på nefropatier för att för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till neurolog för diagnos och behandling |
| Autoimmun hepatit | <ul style="list-style-type: none"> Leverfunktionstest före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på autoimmun hepatit för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling |
| Hemofagocytisk lymfocytos (HLH) | <ul style="list-style-type: none"> Patienterna ska informeras om symtom på HLH för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling |
| Förvärvad hemofili A | <ul style="list-style-type: none"> Patienterna ska informeras om symtom på förvärvad hemofili A för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till hematolog för diagnos och behandling |
| Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) | <ul style="list-style-type: none"> Fullständig blodstatus med differentialräkning före och efter infusion. Patienterna ska informeras om symtom på TTP för att för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Lämplig medicinsk behandling ska påbörjas omgående, inklusive omedelbar remiss till hematolog |
| Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD) | <ul style="list-style-type: none"> Patienterna ska informeras om symtom på AOSD för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling |
| Autoimmun encefalit (AIE) | <ul style="list-style-type: none"> Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå lämpliga kompletterande undersökningar för att bekräfta diagnosen och utesluta alternativa orsaker. Patienterna ska informeras om symtom på AIE för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion | <ul style="list-style-type: none"> Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling |

Översikt över LEMTRADA



LEMTRADA är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi för vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) för följande patientgrupper:

- patienter med högaktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (DMT) eller
- patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år, och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Denna guide har tagits fram som en del av utbildningsprogrammet för LEMTRADA och riktar sig till som är förskrivare och vårdpersonal och som är involverad i insättning och övervakning av LEMTRADA-behandling. Den ger ytterligare information om riskerna som är förenade med dess användning och hjälp till att förbättra övervakningen och att vidta nödvändiga åtgärder hos behandlade patienter. Ta en titt på introduktionen nedan för att få en överblick av vad du kan förvänta dig av guiden:

1. En beskrivning av de viktigaste riskerna som är förenade med användning av LEMTRADA som kan inträffa i samband med infusionen eller fördröjt efter återbildning av lymfocyter

Allvarliga infektioner

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Biverkningar som tidsmässigt uppträder i samband med eller kort efter infusion

- Myokardiell ischemi och hjärtinfarkt, alveolär lungblödning, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion och trombocytopeni

Fördröjda autoimmuna tillstånd (enligt frekvens, högst till lägst) händelser

- Tyreoidearubbningar
- Immunologisk trombocytopeni (ITP)
- Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM)
- Autoimmun hepatit
- Förvärvad hemofili A
- Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
- Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD)
- Autoimmun encefalit (AIE)

2. Rekommendationer om hur dessa risker kan minskas genom lämpligt patienturval, rådgivning, övervakning och behandling

3. Ett avsnitt med vanliga frågor och svar

En checklista för förskrivare ska också användas vid initial LEMTRADA-förskrivning och vid patientens uppföljningsbesök.

Därutöver har en **Patientguide** och ett **Patientvarningskort** tagits fram och dessa ska ges till patienterna när behandlingen av LEMTRADA påbörjas.



Patientguide

Patientguide ska noggrant läsas igenom med din patient vid initial LEMTRADA-förskrivning och regelbundet vid uppföljningsbesök. Syftet är att utbilda patienterna avseende symtom på potentiella biverkningar och att göra patienterna medvetna om vikten av regelbunden provtagning och att vara uppmärksam på symtom för att omedelbart kunna kontakta sjukvården om de uppstår.

Patientvarningskort

Patientvarningskort att användas för att informera all vårdpersonal som behandlar patienter om att patienten behandlats med LEMTRADA. Patienterna (eller närstående) bör alltid bära kortet med sig och visa det för vårdpersonal oavsett orsak till kontakt.



Ovanstående material finns att rekvirera från Sanofis läkemedelssäkerhetsavdelning: pharmacovigilance.finland@sanofi.com eller tel. 0201 200 368.

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av LEMTRADA och att den inte ersätter produktresumén (SmPC).

Introduktion till LEMTRADA



Behandling med LEMTRADA bör endast initieras och övervakas av en neurolog med erfarenhet av behandling av multipel skleros (MS)-patienter på sjukhus med tillgång till intensivvård.

Specialister och utrustning som krävs för snabb diagnos och hantering av biverkningar, särskilt myokardiell ischemi och hjärtinfarkt, halskärlsdissektion, hemorragisk stroke, autoimmuna tillstånd och infektioner, ska finnas tillgänglig. Resurser för hantering av cytokinfrisättningsyndrom, överkänslighets- och/eller anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgänglig.

För att minska eventuella risker med och biverkningar av LEMTRADA, måste förskrivare och patienter förbinda sig till 48 månaders uppföljning efter den sista LEMTRADA-infusionen. Det är viktigt att patienterna är införstådda med att de bör fortsätta med övervakningen, även om de mår bra och deras MS-sjukdom är väl kontrollerad.

Att skapa ett samarbete mellan dig, din patient och hens MS-vårdsteam hjälper, tillsammans med noggrann genomgång av hur man använder verktygen i patientundervisning, din patient att följa upp de regelbundna testerna, upptäcka och rapportera tecken eller symtom så tidigt som möjligt och vid behov erhålla snabb och korrekt behandling. **Detaljerad beskrivning av övervakning beskrivs i avsnitt "Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning"**.

För att öka din förståelse för effekten av behandlingen och längden på den nödvändiga uppföljningen, se figur 1.

Figur 1 – Översikt över behandling med LEMTRADA



***Obs:** En studie som följde patienter under 6 år efter första infusionen (omgång 1) har visat på att en majoritet av patienterna inte behöver ytterligare behandling efter de 2 inledande behandlingsomgångarna.

Vilka är de främsta riskerna förenade med användning av LEMTRADA?



1. Allvarliga infektioner

(förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)

LEMTRADA-behandling är förenat med risk för allvarliga infektioner, vilka kan inträffa veckorna efter behandling men kan även uppträda flera år senare. För att minimera risken är det viktigt att:

- Senarelägga insättning av behandlingen hos patienter med aktiv infektion tills den är fullständigt utläkt
- Screena patienter för HIV, utvärdera både aktiv och inaktiv ("latent") risk för tuberkulos med hänsyn till lokala riktlinjer, screena för hepatit B (HBV) och hepatit C (HCV)
- Screena för humant papillomvirus (HPV) hos kvinnliga patienter och upprepa screeningen årligen. Överväg vaccinering före behandlingsstart
- Överväg att patienterna slutför lokala vaccineringskrav minst 6 veckor före behandlingstart. Förmågan att generera ett immunsvaret mot något vaccin efter behandling med LEMTRADA har inte studerats
- Innan behandling inleds kan utvärdering av cytomegalovirusinfektioner (CMV) immunologisk serostatus övervägas i enlighet med lokala riktlinjer
- Rekommendera kost för att förebygga listeriainfektion under två veckor före, under samt minst en månad efter infusionen. För att minska risken för infektion bör patienter som får LEMTRADA undvika intag av rått eller dåligt tillagat kött, mögel- och kittost och opastöriserade mejeriprodukter två veckor före, under, och i minst en månad efter infusion. Riktlinjer om att skyddas från listeriainfektioner i kost, se https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/tietoa-meista/julkaisut/esitteet/elintarvikkeet/visste_du_listeria_sv.pdf.
- Påbörja profylax mot herpesinfektion från och med den första behandlingsdagen och fortsätta i minst 1 månad efter varje behandlingsomgång
- Undvika samtidig behandling med andra immunomodulerande behandlingar.

2. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sällsynta fall av PML (inkl dödsfall) har rapporterats hos MS-patienter efter behandling med alemtuzumab. Patienter som behandlas med alemtuzumab måste övervakas för symtom som kan tyda på PML. Viktiga riks faktorer är tidigare immunsupprimerande behandling, särskilt andra MS-behandlingar med känd risk för att orsaka PML.

Innan insättning av behandling och vid återadministrering av alemtuzumab-behandling, ska en MRT skanning utföras för att utvärdera tecken som kan tyda på PML. I förekommande fall bör ytterligare utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och test av JC viralt DNA och upprepad neurologisk utvärdering utföras.

Läkaren ska vara särskilt uppmärksam på symtom som kan tyda på PML som patienten kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiska symtom).

3. Allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion av LEMTRADA

Vid användning efter godkännande har sällsynta, allvarliga biverkningar, ibland med dödlig utgång rapporterats, som har tidsmässigt samband med infusion av LEMTRADA. I en majoritet av fallen var tid till uppkomst av dessa tillstånd inom 1-3 dagar efter infusionen av LEMTRADA. Reaktionen har uppträtt efter vilken dos som helst och även efter andra behandlingsomgångar. Dessa biverkningar inkluderade:

- myokardiell ischemi och/eller hjärtinfarkt (ingen känd incidens)
- alveolär lungblödning (ingen känd incidens)
- hemorragisk stroke (ingen känd incidens)
- halskärlsdissektion (ingen känd incidens)
- trombocytopeni (förekommer hos < 1 av 10 patienter)

Patienterna som visar onormala vitala tecken, inklusive hjärtfrekvens och blodtryck, eller rapporterar plötsligt uppkomna symtom som stämmer med de ovan, ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården. Se 'Avsnitt 3: Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning', för viktig information om instruktioner för infusion.

4. Fördröjda autoimmuna biverkningar

Behandling med LEMTRADA är förknippad med en risk för autoimmuna tillstånd som kan inträffa med en fördröjning på månader eller år efter infusion. Dessa inkluderar:

- tyreoidearubbningar (förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)
- immunologisk trombocytopeni (ITP) (förekommer hos < 1 av 10 patienter)
- nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM) (förekommer hos < 1 av 100 patienter)
- autoimmun hepatit (ingen känd incidens)
- hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)
- förvärvad hemofili A (förekommer hos < 1 av 100 patienter)
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)
- Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD) (ingen känd incidens)
- Autoimmun encefalit (AIE) (påverkar < 1 av 100 patienter)

Dessa händelser kan vara allvarliga och leda till morbiditet och/eller mortalitet med högsta incidens vid 18-36 månader efter behandlingen, och kan i vissa fall uppträda efter övervakningsperioden på 48 månader. Övervakning och tidig upptäckt kan förbättra utgången för patienter som drabbas av dessa händelser.

Det är viktigt att noggrant följa upp laboratorievärden och vara uppmärksam på tecken och symtom. Läs igenom följande avsnitt noggrant för att få en ökad förståelse för dessa risker. Se avsnitt 3: Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning, för viktig information om att reducera riskerna vid LEMTRADA-behandling.

Tyreoidearubbningar (förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)

Under kliniska prövningar har autoimmuna tyreoidearubbningar, inklusive hypertyreos och hypotyreos, rapporterats. Thyreoidearubbningar var mycket vanligt förekommande i kliniska

prövningar, i de flesta fall lindriga till måttliga i svårighetsgrad. En del av patienterna fick övergående rubbningar som inte behövde behandlas. De flesta tyreoidesjukdomarna behandlades med konventionell medicinsk behandling men vissa patienter krävde kirurgisk behandling.

Det är viktigt att informera din patient om att de, beroende på typ av tyreoidearubbning, kan behöva livslång behandling.

- Thyreoidesjukdomsprover så som nivåer av tyreoidestimulerande hormon (TSH) bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter var tredje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.
- Var dessutom uppmärksam på tecken och symtom på tyreoidearubbningar.
- Thyreoidesjukdom utgör en särskild risk hos kvinnor som blir gravida. Obehandlad tyreoidesjukdom kan skada det ofödda och det nyfödda barnet. Vid obehandlad hypotyreos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom mental retardation och dvärgväxt. Särskild försiktighet bör iakttas för gravida kvinnor med Basedows sjukdom (även kallad Graves' sjukdom), eftersom tyreoidestimulerande hormonreceptor (TSH)-antikroppar hos modern kan överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Basedows sjukdom.

Immunologisk trombocytopeni (ITP) (förekommer hos < 1 av 10 patienter)

ITP är en autoimmun sjukdom vanligen förenad med autoantikroppar riktade mot trombocytorna. Se figur 2 för exempel på ITP. Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, blödningsbenägenhet, ovanligt riklig eller oregelbunden menstruation.

Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas. Det är inte heller ovanligt att se tecken och symtom på ITP strax efter en kontroll av trombocytantal.

ITP kan vara en allvarlig sjukdom som leder till morbiditet och mortalitet, och kan uppträda flera år efter behandlingen. I kliniska prövningar diagnostiserades och behandlades patienter med ITP i rätt tid och svarade i de flesta fall på första linjens behandling. Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP enligt följande:

Figur 2 - Exempel på ITP

Exempel på armar med benägenhet för eller omfattande blåmärken.

Placering:

Detta kan förekomma var som helst på patientens kropp, inte bara armarna.



Exempel på ett ben med petekier och purpura.

Petekier är små, spridda, "nålstickslänkande" prickar under huden som är röda, rosa eller lila.

Placering:

Kan förekomma var som helst på patientens kropp.

Exempel på purpura under tungan.

Placering:

Petekier och purpura kan förekomma på alla slemhinnor, inklusive var som helst i munnen (under tungan, i gommen, på kindens insida, tungan, tandköttet).



OBS: Dessa bilder är bara en guide för att visa exempel på blåmärken eller petekier. Patienten kan ha en mindre allvarlig typ av blåmärken eller petekier än dessa bilder och fortfarande ha ITP.

- Fullständigt blodstatus med differentialräkning bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen
- Undersök patienten efter kliniska symtom på ITP
- Informera patienten om vikten av att lämna blodprover varje månad och behovet av att fortsätta under 48 månader efter sin sista infusion
- Utbilda patienten i hur man känner igen ITP-relaterade symtom och betona behovet av att förbli uppmärksam på dessa
- Vid misstänkt ITP ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård

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

Nefropatier, inklusive anti-GBM-sjukdom (förekommer hos < 1 av 100 patienter)

Nefropati, inklusive anti-GBM-sjukdom, har i sällsynta fall rapporterats efter behandling med LEMTRADA hos patienter med MS i kliniska prövningar och uppkom vanligtvis inom 39 månader efter den sista behandlingen med LEMTRADA.

Kliniska manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska prövningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys förekomma vid anti-GBM-sjukdom (Goodpastures syndrom).

Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover under minst 48 månader efter sista infusionen med LEMTRADA:

- Serumkreatininnivåer ska mätas innan insättande av behandling och därefter varje månad.
- Urinanalys med mikroskopi ska göras före insättande av behandling och därefter varje månad. För menstruerande kvinnor ska hänsyn tas till tidpunkten för urinanalys för att undvika falskt positiva resultat. Efter denna 48-månadersperiod, bör ytterligare tester göras om kliniska fynd, indikativa för nefropatier förekommer.

- Observation av kliniskt signifikanta förändringar i serumkreatinin jämfört med utgångsvärdet, oförklarlig hematuri och/eller proteinuri ska omedelbart föranleda ytterligare bedömning med avseende på nefropatier, inklusive remittering till nefrolog. Tidig upptäckt och behandling kan minska risken för allvarligt utfall.

Anti-GBM-sjukdom är livshotande om den inte behandlas och kräver därför omedelbar vård. Utan omedelbar behandling kan patienten snabbt utveckla njursvikt som kräver dialys och/eller transplantation och kan vara livshotande.

Autoimmun hepatit (ingen känd incidens)

Autoimmune hepatitis som ger kliniskt signifikant leverskada, inklusive dödsfall har, i sällsynta fall rapporterats vid behandling med LEMTRADA efter godkännande.

Patienter ska informeras om symtomen på leverskada. Om en patient visar kliniska tecken eller symtom som tyder på leversjukdom, t.ex. förstörd lever, angiom, ascites, oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärter och/eller svullnad, smärta i lederna, trötthet, anorexia, eller gulsot och/eller mörkfärgad urin, ska autoimmun hepatit övervägas som differentialdiagnos.

Hemofagocytisk lymfocytos (HLH) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)

Detta systemiskt inflammatoriska syndrom har, efter godkännandet, i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA. Det är förknippat med hög dödlighet om det inte upptäcks tidigt och behandlas.

Tecken och symtom på HLH är hög och ihållande feber, utslag, hepatomegali, pancytopeni och lymfadenopati. Patienter ska informeras om dessa symtom på HLH. Överväg att remittera patienter till specialist för utvärdering om du misstänker att de har utvecklat HLH.

Förvärvad hemofili A (förekommer hos < 1 av 100 patienter)

Fall av förvärvad hemofili A har rapporterats i både kliniska prövningar och efter marknadsföring.

Patienten ska omedelbart söka akutvård vid tecken eller symtom på oförklarlig och massiv blödning från skärsår eller skador, efter operation eller tandläkarbesök, många stora eller djupa blåmärken, ovanlig blödning i samband med vaccination, smärta eller svullnade lederna, hematuri eller blodig avföring.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)

Fall av TTP, som kan ha dödlig utgång, har rapporterats hos patienter behandlade med alemtuzumab efter marknadsföring.

TTP är ett allvarligt tillstånd som kräver omedelbar utvärdering och behandling. TTP karakteriseras av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, neurologiska symtom, feber och nedsatt njurfunktion. TTP är förknippat med hög sjuklighet och dödlighet om det inte hittas och behandlas tidigt.

Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD) (ingen känd incidens)

Vid användning efter godkännandet har AOSD rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA.

AOSD är ett sällsynt inflammatoriskt tillstånd som kräver akut utredning och behandling. Patienter med AOSD kan ha en kombination av följande tecken och symtom: feber, artrit, hudutslag och leukocytos i frånvaro av infektioner, maligniteter och andra reumatiska tillstånd. Om ingen alternativ etiologi för dessa symtom och tecken kan fastställas, överväg att avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen med LEMTRADA.

Autoimmun encefalit (påverkar < 1 av 100 patienter)

Fall av autoimmun encefalit har rapporterats hos patienter som behandlats med LEMTRADA.

Autoimmun encefalit kännetecknas av subakut debut (med snabb progression över månader) av minnesnedsättning, förändrat sinnestillstånd eller psykiatriska symtom, i allmänhet i kombination med nya fokala neurologiska statusfynd och krampanfall. Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå magnetkameraundersökning (MR), EEG, lumbalpunktion och serologisk testning för lämpliga biomarkörer (t.ex. neurala autoantikroppar) för att bekräfta diagnos och utesluta andra orsaker.

Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning



Tabell 1 – Översikt över rekommenderad premedicinering för att minska risken för biverkningar

| | Före infusion |
|-----------------|---|
| Premedicinering | <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroider ska ges omedelbart före administreringen, under de 3 första dagarna av varje behandlingsomgång (1 000 mg metylprednisolon eller motsvarande) • Överväg premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika • Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till alla patienter från och med den första dagen av varje behandlingsomgång och fortsätta i minst 1 månad efter behandlingen med LEMTRADA (200 mg aciklovir två gånger dagligen eller motsvarande) |

Tabell 2 – Översikt över förebyggande peri-infusion och rekommendationer till övervakning

| | Före infusion | Under infusion | Efter infusion |
|---|--|---|--|
| EKG och vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck | <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollera vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck • Bas EKG | <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig / frekvent monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och övergripande klinisk status minst varje timme • Avbryt omedelbart behandlingen vid allvarlig biverkan under infusionen eller om patienten visar kliniska tecken och/eller symtom tydande på utveckling av en allvarlig biverkan | |
| Trombocytantal | <ul style="list-style-type: none"> • Utgångsvärde för trombocytantal | | <ul style="list-style-type: none"> • Trombocytantal ska kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och 5 under första behandlingsomgången, och även dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. |
| Observation | | | <ul style="list-style-type: none"> • Observation i minst 2 timmar efter infusionen. Patienter som visar tecken på kliniska symtom på allvarlig biverkan ska följas upp noggrant tills symtom försvunnit fullständigt. |

EKG=elektrokardiogram

Tabell 3 – Översikt för att minska risken för fördröjda autoimmuna biverkningar

| | Före infusion | Efter infusion (varje månad) i minst 48 månader | Efter infusion (var 3:e månad) under 48 månader |
|-------------|---|--|---|
| Övervakning | <ul style="list-style-type: none"> • Tyroidea-funktionstest, såsom TSH • Fullständigt blodstatus med differentialräkning • Serumkreatinin • Urinalys med mikroskopi • Serumtransaminaser | <ul style="list-style-type: none"> • Fullständigt blodstatus med differentialräkning • Serumkreatinin • Urinalys med mikroskopi • Serumtransaminaser | <ul style="list-style-type: none"> • Tyroideafunktions-test, såsom TSH |

TSH= tyreoideastimulerande hormon

Det är viktigt att, tillsammans med din patient, planera och följa upp deras periodiska uppföljning -utvärdera testresultat och att vara fortsatt vaksam för symtom på biverkningar.

Det är oerhört viktigt att du säkerställer att patienten är införstådd med att hen förbinder sig till minst 48 månaders testuppföljning efter den sista LEMTRADA-infusionen, även om de mår bra och deras MS-sjukdom är väl kontrollerad.

- Gå igenom patientguiden och bipacksedeln för LEMTRADA med din patient före insättande och regelbundet vid återbesök. Patienterna måste informeras om risker och fördelar med behandlingen före behandlingen. Påminn patienten om att vara uppmärksam på symtom på autoimmuna sjukdomar även efter den 48 månader långa uppföljningsperioden, och att omedelbart kontakta sjukvården vid oro.
- Uppmuntra patienten att alltid bära med sig sitt Patientvarningskort. Patienterna ska visa Patientvarningskortet när de träffar en behandlande läkare oavsett orsak till kontakt och särskilt vid akuta sjukfall.

Exponering av LEMTRADA vid graviditet

Även om det finns begränsat med data från användning av LEMTRADA hos gravida kvinnor skulle LEMTRADA kunna passera placentarbarriären och eventuellt utgöra en risk för fostret. LEMTRADA ska därför endast administreras under graviditet då du bedömer att de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under en behandlingsomgång med LEMTRADA samt under minst 4 månader efter varje behandlingsomgång.

Eftersom det är möjligt att LEMTRADA utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas inte amning under behandling med LEMTRADA samt under 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjolk uppväga riskerna för potentiell exponering för LEMTRADA för det ammande nyfödda/spädbarnet.

Vanliga frågor och svar



Patienter som behandlas med LEMTRADA har högre risk än genomsnittsbefolkningen att få de biverkningar som nämns i denna guide. Överväg följande steg för att minska risken för dessa biverkningar innan förskrivning av LEMTRADA.

Kontraindikationer

Vad gör jag om min patient har en infektion när jag vill påbörja en behandlingsomgång med LEMTRADA?

Du bör skjuta upp insättandet av behandling med LEMTRADA till patienter med allvarlig aktiv infektion tills infektionen är helt utläkt. LEMTRADA-behandling är kontraindicerat vid HIV-infektion.

Vilka är kontraindikationerna för LEMTRADA-behandling?

Ge inte LEMTRADA till en patients som:

- är överkänslig mot alemtuzumab eller mot något hjälpämne som anges i produktresumé avsnitt 6.1
- har HIV-infektion
- har allvarlig aktiv infektion tills den är helt utläkt
- har okontrollerad hypertoni
- har halskärlsdissektion i anamnesen
- har stroke i anamnesen
- har angina pectoris eller hjärtinfarkt i anamnesen
- har känd koagulopati, eller patienter som står på medicinering med trombocythämmande läkemedel eller antikoagulantia
- har andra samtidiga autoimmuna sjukdomar (förutom MS)

Behandling

Hur administreras LEMTRADA och hur lång tid tar infusionen?

LEMTRADA administreras som intravenös infusion under två behandlingsomgångar. Den första behandlingsomgången består av en daglig infusion under en period av 5 på varandra följande dagar. Den andra behandlingsomgången administreras 12 månader senare och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar. Vid sjukdomsaktivitet, definierad av kliniska fynd eller bildfynd kan ytterligare tredje och fjärde behandlingsomgång övervägas och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar som administreras minst 12 månader efter tidigare behandlingsomgång.

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår ska lämplig symtomatisk behandling ges efter behov. Om infusionen inte tolereras väl kan infusionstiden förlängas. Om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffar, ska infusionen omedelbart avbrytas.

Utför klinisk utvärdering av patienten genom att läsa biverkningsprofilen för LEMTRADA innan behandlingen återupptas. Överväg att sätta ut behandlingen med LEMTRADA permanent om patienten riskerar att få allvarliga kliniska biverkningar (se "Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning" för ytterligare information).

Reaktioner på anafylaxi eller allvarliga reaktioner är sällsynt rapporterade jämfört med infusionsrelaterade reaktioner. Resurser för behandling av anafylaxi eller allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga.

Du bör vara medveten om patientens potentiella kardiovaskulära och cerebrovaskulära riskfaktorer, lungsjukdomar och samtidig användning av andra läkemedel för att snabbt mildra infusionsrelaterade reaktioner.

Finns det någon profylaktisk behandling som bör tas?

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider (1 000 mg metylprednisolon eller motsvarande) omedelbart före administrering av LEMTRADA under de första 3 dagarna i varje behandlingsomgång. Dessutom kan premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika före administrering av LEMTRADA övervägas.

Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till samtliga patienter under behandlingen och under minst en månad efter behandlingen. I kliniska prövningar administrerades 200 mg aciklovir (eller motsvarande) två gånger dagligen till patienterna.

Uppföljning av biverkningar

Vilka laboratorieprover behöver kontrolleras innan behandling med LEMTRADA påbörjas?

De prover som behöver kontrolleras är:

- Fullständigt blodstatus med differentialräkning
- Serumtransaminaser
- Serumkreatinin
- Urinanalys med mikroskopi
- Tyreoideafunktionsprover, t.ex. TSH

Ska jag fortsätta kontrollera laboratorieprover under och efter behandling med LEMTRADA? Under hur lång tid?

Ja. Provtagning påbörjas innan behandlingen påbörjas (utgångsvärde) och proverna ska fortsätta att kontrolleras under minst 48 månader efter den sista infusionen. Information om vilka prover som ska kontrolleras, när och under hur lång tid finns i avsnitt "Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning".

Hur länge ska patienten observeras efter att ha fått en LEMTRADA-infusion?

Patienter ska observeras i minst 2 timmar efter en behandling. Patienter som visar kliniska symtom tydande på utveckling av en allvarlig biverkan ska monitoreras noggrant till dess att symtomen gått över och förlängd sjukhusvistelse övervägas vid behov.

När ska prov på trombocytantal tas?

Ett utgångsvärde angående trombocytantal ska tas före infusionen. Trombocytantal ska också kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och dag 5 under första behandlingsomgången, och på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång.

Hantering av biverkningar

Vilka är tecken och symtom på allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion?

Patienter som utvecklar onormala kliniska symtom som inkluderar blodtryck, bröstsmärta, nacksmärta, ansiktsförlamning, andningssvårigheter, svår dyspné, svår huvudvärk, kraftlöshet på ena sidan, svårigheter att prata, hostar blod eller får blåmärken, ska utvärderas omedelbart. Patienterna ska instrueras att omedelbart söka akut vård om dessa symtom inträffar.

Hur ska jag behandla en patient med allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med LEMTRADA-infusion?

Det är viktigt att övervaka patienten för myokardiell ischemi och infarkt, alveolär lungblödning, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion och trombocytopeni. Utför kontinuerlig/frekvent monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och övergripande klinisk status på patienten innan behandlingen och därefter regelbundet. Det rekommenderas att trombocytantal kontrolleras efter infusionen på dag 3 och dag 5 under första behandlingsomgången, och på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. Se ytterligare information i avsnitt: "Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning".

Vilka är tecknen och symtomen på immunologisk trombocytopeni (ITP)?

Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, petekier, spontan mukokutan blödning (t.ex. epistaxis, hemoptys), riklig eller oregelbunden menstruation. Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas. Lågt antal trombocytter eller kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet, kan också vara ett tecken på ITP. Se ytterligare information i figur 2.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt ITP?

Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP så att patienten diagnostiseras och behandlas i rätt tid. Därför ska fullständigt blodstatus med differentialräkning kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.

Vid misstänkt ITP ska trombocyträkning omgående göras. Om ITP konfirmeras ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård.

Vilka symtom kan vara förenade med nefropati, t.ex. anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM)?

Manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska provningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys inträffa vid anti-GBM-sjukdom. Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover (serumkreatinin och urinanalys med mikroskopi).

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt nefropati?

Observation av kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet av serumkreatinin, oförklarlig hematuri och /eller proteinuri ska föranleda ytterligare utredning avseende nefropati inklusive omedelbar remiss till specialist. Tidig upptäckt och behandling av nefropatier kan minska risken för allvarligt utfall.

Vilka är tecknen och symtomen på autoimmun hepatit?

Symtomen på autoimmun hepatit kan vara ökning av leverenzymvärden och symtom som tyder på leversjukdom (t.ex. oförklarligt illamående, kräkningar, magsmärter, trötthet, anorexi, eller gulsot och/eller mörkfärgad urin).

Vilka är tecknen och symtomen på Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)?

Bland tecknen och symtom på HLH syns hög och ihållande feber, utslag, hepatomegali, pancytopeni och lymfadenopati.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt autoimmun hepatit?

Leverfunktionstest ska utföras regelbundet. Vid konstaterad leverskada, ska medicinska åtgärder sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till specialist. Tidig upptäckt och behandling av leverskada, inklusive autoimmun hepatit, kan minska risken för allvarligt utfall.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt HLH?

Utför regelbunden laborietestning och patienter som utvecklar tidiga manifestationer av patologisk immunaktivering bör utvärderas omedelbart och en diagnos av HLH övervägas.

Vilka är tecknen och symtomen på förvärvad hemofili A?

Patienter ska omedelbart söka medicinsk vård vid tecken eller symtom på oförklarlig och massiv blödning från skärsår eller skador, efter operation eller tandläkarbesök, många stora eller djupa blåmärken, ovanlig blödning i samband med vaccination, smärta eller svullnade leder, hematuri eller blodfylld avföring.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt förvärvad hemofili A?

Fullständigt blodstatus ska genomföras regelbundet och koagulationsutredning inklusive aktiv partiell tromboplastintid (APTT) måste göras på alla patienter med symtom på förvärvad hemofili A. Vid en förlängd APTT ska patient hänvisas till en hematolog.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt trombotisk trombocytopen purpura (TTP)?

Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på TTP så att patienten diagnostiseras och behandlas i rätt tid. Därför ska fullständig blodstatus kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.

Vid misstänkt TTP ska trombocyträkning omgående göras. Om TTP konfirmeras ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. TTP är livshotande och kräver omedelbar vård.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt AOSD?

AOSD är ett sällsynt inflammatoriskt tillstånd som kräver akut utredning och behandling. Om ingen alternativ etiologi för dessa symtom och tecknen kan fastställas, överväg att avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen med LEMTRADA.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt AIE?

Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå magnetkameraundersökning (MR), EEG, lumbalpunktion och serologisk testning för lämpliga biomarkörer (t.ex. neurala autoantikroppar) för att bekräfta diagnos och utesluta andra orsaker.

Rådgivning gällande graviditet, preventivmedel och amning

Bör kvinnliga patienter använda preventivmedel?

Alfa-halveringstiden för alemtuzumab var ca 4 -5 dagar, och var jämförbar mellan behandlingsomgångarna och ledde till låga eller ej detekterbara serumkoncentrationer inom cirka 30 dagar efter varje behandlingskur. Därför bör fertila kvinnor använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter varje avslutad behandlingskur med LEMTRADA.

Är det möjligt att administrera LEMTRADA under graviditet?

LEMTRADA ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret. Det är känt att humant immunoglobulin (IgG) passerar placentabariären. LEMTRADA skulle därför kunna passera placentabariären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Det är inte känt om LEMTRADA kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan.

Tyreoidearubbningar innebär särskilda risker för gravida kvinnor. Vid obehandlad hypotyreos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom mental retardation och dvärgväxt. Hos mödrar med Graves sjukdom (även kallad Basedows sjukdom) kan tyreoidestimulerande hormonreceptor (TSH)- antikroppar hos modern överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Graves sjukdom.

Om en kvinna vill bli gravid, hur länge bör hon vänta efter en behandlingsomgång med LEMTRADA?

Kvinnor bör använda tillförlitligt preventivmedel och vänta med att försöka bli gravida i minst 4 månader efter varje behandlingsomgång med LEMTRADA. Man bör beakta att fullständig behandling med LEMTRADA består av två behandlingsomgångar med 12 månaders mellanrum. Kvinnor i fertil ålder bör informeras om detta och uppmanas till att inte avbryta användning av preventivmedel mellan behandlingsomgångarna.

Kommer LEMTRADA att påverka kvinnans eller mannens framtida fertilitet?

Det finns inte tillräckliga kliniska säkerhetsdata om effekterna av LEMTRADA på fertilitet. I en delstudie på 13 manliga patienter som behandlades med LEMTRADA (behandlade med antingen 12 mg eller 24 mg) sågs inga tecken på aspermi, azoospermi, bestående minskat antal spermier, motilitetsstörningar eller en ökning av morfologiska abnormiteter hos spermier. Det är känt att CD52 förekommer i reproduktiv vävnad hos människa och gnagare. Även om djurdata inte har visat någon direkt effekt på fertiliteten hos humaniserade hanmöss (se avsnitt 5.3 i produktresumén), är en eventuell påverkan på fertiliteten hos människa under exponeringstiden okänd baserat på samlade tillgängliga data.

Bör en patient som ammar genomgå en behandlingsomgång med LEMTRADA?

Det är inte känt om LEMTRADA utsöndras i bröstmjölk. Eftersom en risk för det ammande barnet inte kan uteslutas, bör amning avbrytas under varje behandlingsomgång samt under 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjölk uppväga riskerna för potentiell exponering för LEMTRADA för spädbarnet.

Vaccinationer

Vilka överväganden bör göras avseende vaccinationer då behandling med LEMTRADA övervägs?

Eftersom säkerheten hos immunisering med levande vacciner efter LEMTRADA-behandling inte har studerats, bör levande vacciner inte administreras till patienter som nyligen har behandlats med LEMTRADA.

Det rekommenderas att patienterna är fullt vaccinerade (enligt nationella riktlinjer) minst 6 veckor innan behandlingen med LEMTRADA påbörjas. Varicella zoster virus (VZV)-vaccination bör övervägas till antikroppsnegativa patienter före behandling med LEMTRADA.

Sanofi Oy
tel: 0201 200 300, www.sanofi.fi

Riskhanteringsmaterial, version 7, godkänt 27.10.2022 (Fimea)