

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 12 mg alemtuzumabu v 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa vytvára technológiou rekombinantnej DNA v suspenznej kultúre cicavčích buniek (ovárium čínskeho škrečka) v živnom médiu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až slabožltý koncentrát s pH 7,0 – 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LEMTRADA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcou remitentnou sklerózou multiplex (RRSM) s aktívnym ochorením definovaným výsledkami klinických a zobrazovacích vyšetrení (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba LEMTRADOU sa má začať pod dohľadom neurológa so skúsenosťami s liečbou pacientov s SM. Musia byť k dispozícii odborníci a zariadenia potrebné na včasnú diagnózu a liečbu najčastejších nežiaducich reakcií, najmä autoimunitných ochorení a infekcií.

Musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu precitlivenosti a/alebo anafylaktických reakcií.

Pacientom liečeným LEMTRADOU sa musí poskytnúť karta pacienta a príručka pre pacientov a musia byť informovaní o rizikách liečby LEMTRADOU (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka LEMTRADY je 12 mg/denne podávaná intravenóznou infúziou počas dvoch cyklov liečby.

- Prvý cyklus liečby: 12 mg/denne podávaných počas 5 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 60 mg)
- Druhý cyklus liečby: 12 mg/denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 36 mg) podávaných 12 mesiacov po prvom cykle liečby.

Vynechané dávky sa nemajú podávať v rovnaký deň ako plánovaná dávka.

Následné sledovanie pacientov

Odporúčaná liečba sa skladá z dvoch cyklov liečby (pozri dávkovanie) a následného sledovania pacientov z hľadiska bezpečnosti lieku od začatia liečby až do 48 mesiacov po podaní poslednej infúzie (pozri časť 4.4).

Premedikácia

Pacienti sa majú bezprostredne pred podaním LEMTRADY premedikovať kortikosteroidmi každý deň počas prvých 3 dní pred ktorýmkoľvek cyklom liečby. V klinických štúdiách boli pacienti počas prvých 3 dní každého cyklu liečby LEMTRADOU predliečení 1 000 mg metylprednizolónu.

Pred podaním LEMTRADY je okrem toho možné zvážiť aj premedikáciu antihistaminikami a/alebo antipyretikami.

Počnúc prvým dňom každého cyklu liečby sa má všetkým pacientom podávať perorálna profylaxia infekcie herpes pokračujúcej ešte minimálne 1 mesiac po liečbe LEMTRADOU (pozri tiež "Infekcie" v časti 4.4). V klinických štúdiách sa pacientom podával aciclovir 200 mg dvakrát denne alebo ekvivalent.

Staršia populácia

Klinické štúdie nezahŕňali žiadnych pacientov starších ako 55 rokov. Nie je určené, či odpovedajú na liečbu inak ako mladší pacienti.

Poškodenie funkcie obličiek alebo pečene

LEMTRADA nebola skúmaná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť podávania LEMTRADY u detí s SM vo veku od 0 do 18 rokov nebola doteraz stanovená. Neexistuje relevantné použitie alemtuzumabu u detí od narodenia do veku menej ako 10 rokov na liečbu sklerózy multiplex. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

LEMTRADA sa musí pred infúziou zriediť. Zriedený roztok sa má podávať intravenóznou infúziou počas približne 4 hodín.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

LEMTRADA sa neodporúča na liečbu pacientov s neaktívnym ochorením alebo pacientov stabilizovaných terajšou liečbou.

Pacientom liečeným LEMTRADOU sa musí poskytnúť písomná informácia pre používateľa, karta pacienta a príručka pre pacientov. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o rizikách a prínosoch a o potrebe následného sledovania počas 48 mesiacov po poslednom podaní infúzie LEMTRADY.

Autoimunita

Liečba môže viesť k tvorbe autoprotilátok a k zvýšeniu rizika autoimunitných stavov vrátane imunitnej trombocytopenickej purpury (ITP), porúch štítnej žľazy alebo zriedkavo nefropatií, (napr. ochorenie

spôsobené protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne). U pacientov s predchádzajúcimi autoimunitnými ochoreniami inými ako SM sa má postupovať opatrne, aj keď dostupné údaje naznačujú, že po liečbe alemtuzumabom nedochádza k zhoršeniu už existujúcich autoimunitných ochorení.

Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)

Závažné udalosti ITP sa pozorovali v kontrolovaných klinických štúdiách SM u približne 1 % liečených pacientov. V kontrolovanej klinickej štúdiu pacientov s SM sa u jedného pacienta vyvinula ITP, ktorá nebola odhalená pred zavedením požiadaviek na mesačné monitorovanie krvi a pacient umrel na intracerebrálne krvácanie. K nástupu ITP vo všeobecnosti dochádza 14 až 36 mesiacov po prvej expozícii. Symptómy ITP môžu zahŕňať (okrem iného) ľahšiu tvorbu krvných podliatin, petechie, spontánne mukokutánne krvácanie (napr. epistaxa, hemoptýza), silnejšie ako zvyčajné alebo nepravidelné menštruačné krvácanie. Hemoptýza môže poukazovať aj na ochorenie anti-GBM (pozri nižšie), a preto sa musí vykonať vhodná diferenciálna diagnóza. Pripomente pacientom, aby pozorne sledovali príznaky, ktoré môžu pociťovať, a v prípade akýchkoľvek obáv ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť.

Pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch až do 48 mesiacov po podaní poslednej infúzie sa má vyšetriť celkový krvný obraz s diferenciálom. Po tomto čase sa majú vyšetrenia vykonať na základe klinických nálezov naznačujúcich ITP. Ak vznikne podozrenie na ITP, celkový krvný obraz treba vyšetriť ihneď.

Ak sa potvrdí nástup ITP, je potrebné urýchlene začať s primeranou lekárskou intervenciou a ihneď konzultovať so špecialistom. Údaje získané v klinických štúdiách SM ukázali, že dodržiavanie požiadaviek na monitorovanie krvi a vzdelávanie týkajúce sa znakov a príznakov ITP viedli k skorému odhaleniu a liečbe ITP, pričom väčšina prípadov odpovedala na liečbu prvej línie.

Potenciálne riziko spojené s opätovnou liečbou LEMTRADOU po výskyte ITP nie je známe.

Nefropatie

Nefropatie vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (anti-GBM) sa v klinických štúdiách SM pozorovali u 0,3 % pacientov a vo všeobecnosti sa vyskytli v priebehu 39 mesiacov po poslednom podaní LEMTRADY. V klinických štúdiách sa vyskytli 2 prípady ochorenia anti-GBM. Obidva prípady boli závažné, ale v rámci klinického a laboratórneho monitorovania sa identifikovali včas a výsledok liečby bol pozitívny.

Klinické prejavy nefropatie môžu zahŕňať zvýšenie sérového kreatinínu, hematúriu a/alebo proteinúriu. Spolu s ochorením anti-GBM sa môže vyskytnúť alveolárne krvácanie, ktoré sa prejavuje ako hemoptýza, aj keď v klinických štúdiách sa nepozorovalo. Hemoptýza môže poukazovať aj na ITP (pozri vyššie), a preto sa musí vykonať vhodná diferenciálna diagnóza. Pacientom treba pripomenúť, aby pozorne sledovali príznaky, ktoré môžu pociťovať, a v prípade akýchkoľvek obáv ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Ochorenie anti-GBM môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu a/alebo transplantáciu, ak sa urýchlene nelieči, a bez liečby môže byť život ohrozujúce.

Pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch až do 48 mesiacov po podaní poslednej infúzie sa majú vyšetriť hladiny sérového kreatinínu. Analýza moču a mikroskopia sa majú vykonať pred začatím liečby a potom každý mesiac až do 48 mesiacov po poslednej infúzii. Pozorovanie klinicky významných zmien sérového kreatinínu v porovnaní s počiatočným stavom, nevysvetliteľná hematúria a/alebo proteinúria majú byť podnetom na urýchlené ďalšie hodnotenie nefropatií vrátane okamžitej konzultácie so špecialistom. Včasné odhalenie a liečba nefropatií môžu znížiť riziko zlého výsledku. Po tomto období sa testy majú vykonávať na základe klinických zistení naznačujúcich nefropatie.

Potenciálne riziko spojené s opätovnou liečbou LEMTRADOU po výskyte nefropatií nie je známe.

Poruchy štítnej žľazy

Autoimunitné poruchy štítnej žľazy sa v klinických štúdiách SM pozorovali u približne 36 % pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg v priebehu 48 mesiacov po prvej expozícii LEMTRADY. Výskyt udalostí súvisiacich so štítnou žľazou bol vyšší u pacientov s lekárskou anamnézou porúch štítnej žľazy

v skupine liečenej LEMTRADOU aj v skupine liečenej interferónom beta (IFNB-1a). U pacientov s pretrvávajúcou poruchou štítnej žľazy sa má LEMTRADA používať iba v prípade, ak potenciálny prínos prevyší možné riziká. Pozorované autoimunitné poruchy štítnej žľazy zahŕňali hypertyroidizmus alebo hypotyroidizmus. Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná. Pred vydaním rozhodnutia o registrácii lieku LEMTRADA sa závažné udalosti vyskytli u <1 % pacientov, pričom len Basedova choroba (známa aj ako Gravesova choroba), hypertyroidizmus a hypotyroidizmus sa vyskytli viac ako u 1 pacienta. Väčšina tyroidných udalostí bola liečená konvenčnou liečbou, u niektorých pacientov sa však vyžadoval chirurgický zákrok. V klinických štúdiách sa pacientom, u ktorých sa vyvinuli udalosti súvisiace so štítnou žľazou, povolila opätovná liečba LEMTRADOU. Aj keď skúsenosti sú obmedzené, pacienti, ktorí boli opätovne liečení, vo všeobecnosti nepociťovali zhoršenie závažnosti poruchy štítnej žľazy. Ďalšia liečba LEMTRADOU sa má určiť na individuálnom základe so zohľadnením klinického stavu daného pacienta.

Testy funkcie štítnej žľazy, ako napríklad hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu, sa musia vykonať pred začatím liečby a potom každé 3 mesiace až do 48 mesiacov po poslednom podaní infúzie. Po tomto období sa testy majú vykonávať na základe klinických zistení naznačujúcich dysfunkciu štítnej žľazy.

Ochorenie štítnej žľazy predstavuje osobitné riziko pre tehotné ženy (pozri časť 4.6).

Pacientov stav protilátok proti tyreoidálnej peroxidáze (anti-TPO) pred liečbou nepoukazoval v klinických štúdiách na vývoj nežiaducej udalosti súvisiacej so štítnou žľazou. U polovice pacientov, ktorí mali na začiatku pozitívny výsledok testu, a štvrtiny pacientov, ktorí mali na začiatku liečby negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti TPO, sa vyvinula udalosť súvisiaca so štítnou žľazou. Veľká väčšina (približne 80 %) pacientov, u ktorých sa po liečbe vyvinula udalosť súvisiaca so štítnou žľazou, mala na začiatku liečby negatívny výsledok testov na prítomnosť protilátok proti TPO. Preto sa u pacientov môže vyvinúť nežiaduca udalosť súvisiaca so štítnou žľazou bez ohľadu na stav protilátok proti TPO pred liečbou a testy sa im musia vykonávať pravidelne, ako je opísané vyššie.

Cytopénie

V klinických štúdiách SM bolo zriedkavo hlásené podozrenie na autoimunitné cytopénie, napr. neutropénia, hemolytická anémia a pancytopenia. Na monitorovanie cytopénií sa majú použiť výsledky celkového krvného obrazu (pozri vyššie v časti ITP). Ak sa potvrdí cytopénia, je potrebné urýchlene začať s primeranou lekárskou intervenciou a konzultovať so špecialistom.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie (Infusion-associated reactions, IARs)

V kontrolovaných klinických štúdiách boli reakcie súvisiace s podávaním infúzie (IARs) definované ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytne v priebehu 24 hodín od infúzneho podania LEMTRADY. Väčšina nežiaducich udalostí môže byť spôsobená uvoľnením cytokínov počas podávania infúzie. Väčšina pacientov liečených LEMTRADOU v kontrolovaných klinických štúdiách SM pociťovala mierne až stredne ťažké IARs v priebehu a/alebo do 24 hodín od podania 12 mg LEMTRADY, ktoré často zahŕňali bolesť hlavy, vyrážku, pyrexiu, nauzeu, urtikáriu, pruritus, nespavosť, triašky, sčervenanie, dyspnoe, dysgeúziu, nepríjemný pocit na hrudníku, generalizovanú vyrážku, tachykardiu, bradykardiu, dyspepsiu, závraty a bolesť. Závažné reakcie vrátane prípadov pyrexie, urtikárie, atriálnej fibrilácie, nauzey, nepríjemného pocitu na hrudníku a hypotenzie sa vyskytli u 3 % pacientov. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobáť klinickým prejavom reakcií súvisiacich s podávaním infúzie, ale zvyknú byť závažnejšie alebo potenciálne život ohrozujúce. Reakcie prisudzované anafylaxii sa hlásili zriedkavo v porovnaní s reakciami súvisiacimi s podávaním infúzie.

Bezprostredne pred infúznym podaním LEMTRADY sa pacientom odporúča podávať premedikáciu na zmiernenie účinkov reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (pozri časť 4.2). Väčšine pacientov v kontrolovaných klinických štúdiách sa podávali antihistaminiká a/alebo antipyretiká pred aspoň jednou infúziou LEMTRADY. Napriek premedikácii sa u pacientov môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Odporúča sa pozorovať reakcie na infúziu počas 2 hodín po infúznom podaní LEMTRADY. Ak sa vyskytne IAR, má sa podľa potreby poskytnúť vhodná symptomatická liečba. Ak je infúzia zle tolerovaná, trvanie infúzie možno predĺžiť. Ak sa vyskytnú závažné reakcie na infúziu, má sa zväžiť okamžité prerušenie

intravenózne infúzie. Anafylaxia alebo závažné reakcie, ktoré by si vyžadovali ukončenie liečby, boli v klinických štúdiách veľmi zriedkavé.

Lekári musia poznať anamnézu srdcových ochorení pacienta, pretože reakcie súvisiace s podávaním infúzie môžu zahŕňať príznaky srdcového ochorenia, ako napríklad tachykardiu.

K dispozícii musia byť prostriedky na liečbu anafylaxie alebo závažných reakcií.

Infekcie

V kontrolovaných klinických štúdiách SM, ktoré trvali do dvoch rokov, sa u 71 % pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg vyskytli infekcie, ktoré boli mierne až stredne závažné, v porovnaní s 53 % pacientov liečených subkutánne podávaným interferénom beta-1a [IFNB 1a] (44 mcg trikrát týždenne). Infekcie, ktoré sa vyskytovali častejšie u pacientov liečených LEMTRADOU ako u pacientov liečených IFNB 1a, zahŕňali nazofaryngitídu, infekciu močových ciest, infekciu horných dýchacích ciest, sinusitídu, opar na ústach, chrípku a bronchitídu. V kontrolovaných klinických štúdiách SM sa u 2,7 % pacientov liečených LEMTRADOU vyskytli závažné infekcie v porovnaní s 1 % pacientov liečených IFNB 1a. Závažné infekcie v skupine liečenej LEMTRADOU zahŕňali: apendicitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, herpes zoster a infekciu zubov. Infekcie mali zvyčajne typické trvanie a boli zvládnuté konvenčnou liečbou.

Závažné infekcie vírusom varicella zoster vrátane primárnej varicelly a reaktívacie vírusu varicella zoster sa v klinických štúdiách častejšie vyskytli u pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg (0,3 %) v porovnaní s IFNB-1a (0 %). U pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg bola hlásená aj cervikálna infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) vrátane cervikálnej dysplázie (2 %). U žien sa odporúča každý rok urobiť skrining HPV.

V kontrolovaných klinických štúdiách bola u pacientov liečených LEMTRADOU a IFNB-1a hlásená tuberkulóza. Aktívna a latentná tuberkulóza boli najčastejšie hlásené v endemických oblastiach u 0,3 % pacientov liečených LEMTRADOU. Pred začatím liečby sa všetci pacienti musia v súlade s miestnymi usmerneniami vyšetriť na prítomnosť aktívnej alebo neaktívnej („latentnej“) infekcie tuberkulózy.

U pacientov liečených LEMTRADOU bola hlásená listerióza/*Listeria meningitis*, väčšinou do jedného mesiaca od infúzie LEMTRADY. Aby sa znížilo riziko, pacienti užívajúci LEMTRADU sa majú vyhnúť príjmu surového alebo nedostatočne tepelne upraveného mäsa, mäkkých syrov a nepasterizovaných mliečnych výrobkov, aspoň počas jedného mesiaca po liečbe LEMTRADOU.

V kontrolovaných klinických štúdiách SM sa u pacientov liečených LEMTRADOU vyskytli povrchové mykotické infekcie, najmä orálna a vaginálna kandidóza (12 %), častejšie ako u pacientov liečených IFNB-1a (3 %).

U pacientov s aktívnou infekciou majú lekári zvážiť, či neodložiť začiatok podávania LEMTRADY, až kým infekcia nie je plne pod kontrolou.

Profylaxia látkou proti orálnemu herpesu sa má začať v prvý deň liečby LEMTRADOU a má pokračovať minimálne 1 mesiac po každom cykle liečby. V klinických štúdiách sa pacientom podával aciclovir 200 mg dvakrát denne alebo ekvivalent.

LEMTRADA sa nepodáva na liečbu SM súbežne alebo následne po antineoplastickej alebo imunosupresívnej liečbe. Tak, ako aj pri iných druhoch imunomodulačnej liečby treba pri zvažovaní podávania LEMTRADY vziať do úvahy potenciálne kombinované účinky na imunitný systém pacienta. Súbežné použitie LEMTRADY s jedným z týchto typov liečby môže zvýšiť riziko imunosupresie.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súvislosti LEMTRADY s reaktíváciou vírusu hepatitídy B (HBV) alebo hepatitídy C (HCV), keďže pacienti s prejavmi aktívnej alebo chronickej infekcie boli z klinických štúdií vylúčení. Pred začatím liečby LEMTRADOU sa má zvážiť skrining pacientov s vysokým rizikom infekcie HBV a/alebo HCV a treba venovať pozornosť predpisovaniu LEMTRADY pacientom, ktorí boli identifikovaní ako nosiči HBV a/alebo HCV, keďže týmto pacientom môže hroziť riziko ireverzibilného poškodenia pečene súvisiace s reaktíváciou vírusu v dôsledku ich preexistujúceho stavu.

Malignita

Tak, ako aj pri iných druhoch imunomodulačnej liečby treba pri začatí liečby LEMTRADOU u pacientov s existujúcou a/alebo pokračujúcou malignitou postupovať opatrne. V súčasnosti nie je známe, či alemtuzumab spôsobuje vyššie riziko malignity štítnej žľazy, keďže autoimunitné ochorenia štítnej žľazy samotné sú rizikovým faktorom pre malignitu štítnej žľazy.

Antikoncepcia

Počas gestácie a následného pôrodu sa u myši pozoroval placentárny transfer a potenciálna farmakologická aktivita LEMTRADY. Ženy vo fertiltom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 4 mesiacov po cykle liečby LEMTRADOU (pozri časť 4.6).

Vakcíny

Odporúča sa, aby pacienti splnili miestne požiadavky na imunizáciu aspoň 6 týždňov pred liečbou LEMTRADOU. Schopnosť vyvolať imunitnú odpoveď na akúkoľvek vakcínu po liečbe LEMTRADOU nebola skúmaná.

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými vakcínami po cykle liečby LEMTRADOU nebola v kontrolovaných klinických štúdiách SM formálne skúmaná a imunizácia sa nemá používať u pacientov s SM, ktorí v poslednom čase podstúpili cyklus liečby LEMTRADOU.

Testovanie/vakcinácia protilátkami proti vírusu varicella zoster

Tak ako u ktoréhokoľvek imunomodulačného lieku sa majú pacienti bez anamnézy ovčích kiahní alebo vakcinácie proti vírusu varicella zoster (VZV) pred začatím cyklu liečby LEMTRADOU testovať na protilátky proti VZV. Pred začatím liečby LEMTRADOU sa má zvážiť vakcinácia proti VZV u pacientov negatívnych na protilátky. Aby sa účinok vakcinácie proti VZV prejavil naplno, musí sa liečba LEMTRADOU pozastaviť na dobu 6 týždňov po vakcinácii.

Odporúčané laboratórne testy na monitorovanie pacientov

Laboratórne testy sa majú vykonávať v pravidelných intervaloch počas 48 mesiacov po poslednom cykle liečby LEMTRADOU s cieľom monitorovať prvé znaky autoimunitného ochorenia:

- Celkový krvný obraz s diferenciálom (pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch)
- Hladiny sérového kreatinínu (pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch)
- Analýza moču a mikroskopia (pred začatím liečby a potom každý mesiac)
- Test funkcie štítnej žľazy, ako je hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (pred začatím liečby a potom každé 3 mesiace)

Po tomto období si všetky klinické zistenia naznačujúce nefropatie alebo dysfunkciu štítnej žľazy budú vyžadovať ďalšie vyšetrenia.

Informácie o použití alemtuzumabu získané pred registráciou LEMTRADY mimo štúdií sponzorovaných spoločnosťou

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované pred vydaním rozhodnutia o registrácii LEMTRADY počas používania alemtuzumabu na liečbu chronickej B-bunkovej lymfocytovej leukémie (B-CLL), ako aj na liečbu ďalších ochorení pri všeobecne vyšších a častejších dávkach (napr. 30 mg), ako je odporúčaná dávka na liečbu SM. Keďže tieto reakcie sa hlásili dobrovoľne z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť ich frekvenciu výskytu alebo príčinnú súvislosť s expozíciou alemtuzumabu.

Autoimunitné ochorenie

Autoimunitné udalosti hlásené u pacientov liečených alemtuzumabom zahŕňajú neutropéniu, hemolytickú anémiu (vrátane fatálneho prípadu), získanú hemofiliu, ochorenie anti-GBM a ochorenie štítnej žľazy.

U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom bol hlásený závažný a niekedy fatálny autoimunitný fenomén vrátane autoimunitnej hemolytickej anémie, autoimunitnej trombocytopenie, aplastickej anémie, Guillainov-Barrého syndrómu a chronickej zápalovej demyelinizujúcej polyradikuloneuropatie. U onkologického pacienta liečeného alemtuzumabom sa tiež pozoroval pozitívny Coombsov test. U onkologického pacienta liečeného alemtuzumabom bola taktiež hlásená fatálna s transfúziou spojená reakcia štepu voči hostiteľovi.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom pri vyšších a častejších dávkach ako pri liečbe SM sa pozorovali závažné a niekedy fatálne reakcie súvisiace s podávaním infúzie (IARs) vrátane bronchospazmu, hypoxie, synkopy, pľúcnych infiltrátov, syndrómu akútnej respiračnej tiesne, zastavenia dýchania, infarktu myokardu, arytmií, akútnej nedostatočnosti srdca a zastavenia srdca. Hlásili sa tiež závažné anafylaktické reakcie a iné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktického šoku a angioedému.

Infekcie a nákazy

U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom pri vyšších a častejších dávkach ako pri liečbe SM boli hlásené závažné a niekedy fatálne vírusové, bakteriálne, protozoálne a mykotické infekcie vrátane infekcií spôsobených reaktiváciou latentných infekcií. U pacientov s B-CLL liečených alebo neliečených alemtuzumabom bola hlásená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Frekvencia PML u pacientov s B-CLL liečených alemtuzumabom nie je väčšia ako základná frekvencia.

Poruchy krvi a lymfatického systému

U pacientov bez SM boli hlásené ťažké krvácavé reakcie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom, ktorí boli v minulosti liečení potenciálne kardiotoxickými látkami, bolo hlásené kongestívne zlyhanie srdca, kardiomyopatia a znížená ejekčná frakcia.

Lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s Epsteinov-Barrovej vírusom

Lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s Epsteinov-Barrovej vírusom sa pozorovali mimo štúdií sponzorovaných spoločnosťou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie týkajúce sa LEMTRADY podávanej v odporúčanej dávke pacientom s SM. Pacienti s SM v kontrolovanej klinickej štúdií, ktorí boli v poslednej dobe liečení beta interferónom a glatiramer acetátom, boli požiadaní, aby ukončili liečbu 28 dní pred začiatkom liečby LEMTRADOU.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Koncentrácie séra boli nízke alebo nedetekovateľné v priebehu približne 30 dní po každom cykle liečby. Preto musia ženy vo fertilnom veku počas cyklu liečby LEMTRADOU a až do 4 mesiacov po každom cykle liečby používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití LEMTRADY u gravidných žien. LEMTRADA sa má počas gravidity používať iba v prípade, ak potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod.

O ľudskom IgG je známe, že prechádza cez placentárnu bariéru; rovnako aj alemtuzumab môže prejsť cez placentárnu bariéru a tak potenciálne ohroziť plod. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe, či môže alemtuzumab spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene, alebo či môže ovplyvniť reprodukčnú kapacitu.

Ochorenie štítnej žľazy (pozri časť 4.4 *Poruchy štítnej žľazy*) predstavuje osobitné riziko pre gravidné ženy. Bez liečby hypotyreoidizmu počas gravidity sa zvyšuje riziko potratu a účinkov na plod, ako mentálna retardácia a nanizmus. U matiek s Gravesovou chorobou môžu materské protilátky proti receptoru hormónu stimulujúceho štítnu žľazu prejsť do vyvíjajúceho sa plodu a spôsobiť prechodnú neonatálnu Gravesovu chorobu.

Laktácia

U dojčiacich myši sa v mlieku a u mláďat zistila prítomnosť alemtuzumabu.

Nie je známe, či sa alemtuzumab vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Preto laktáciu treba prerušiť na obdobie počas každého cyklu liečby LEMTRADOU a 4 mesiacov po poslednom podaní infúzie v každom cykle liečby. Avšak prínosy imunity získanej cez materské mlieko môžu prevýšiť riziká potenciálnej expozície dojčeného dieťaťa alemtuzumabu.

Fertilita

Neexistujú žiadne dostatočné klinické údaje týkajúce sa účinku LEMTRADY na fertilitu. V podštúdiu sa u 13 pacientov mužského pohlavia liečených alemtuzumabom (v dávke 12 mg alebo 24 mg) nezistila aspermia, azospermia, trvalo znížený počet spermií, poruchy pohyblivosti alebo nárast morfológických abnormalít spermií.

Je známe, že CD52 je prítomný v reprodukčných tkanivách ľudí a hlodavcov. Údaje získané na zvieratách ukázali účinok na fertilitu humanizovaných myši (pozri časť 5.3), ale možný vplyv na fertilitu ľudí počas obdobia expozície nie je z dostupných údajov známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch LEMTRADY na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Väčšina pacientov pociťuje reakcie súvisiace s podávaním infúzie, ktoré sa vyskytujú v priebehu 24 hodín po liečbe LEMTRADOU. Niektoré reakcie súvisiace s podávaním infúzie (napr. závrat) môžu dočasne ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje a preto je až do vymiznutia týchto reakcií potrebná opatnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový počet 1 188 pacientov s relapsujúcou remitentnou SM (RRSM) liečených LEMTRADOU (12 mg alebo 24 mg) predstavoval bezpečnostnú populáciu v združenej analýze kontrolovaných klinických štúdií, čo predstavuje 2 363 pacientorokov následného sledovania bezpečnosti a mediánom následného sledovania 24 mesiacov.

Najdôležitejšie nežiaduce reakcie sú autoimunitného pôvodu (ITP, poruchy štítnej žľazy, nefropatie, cytopénie), reakcie súvisiace s podávaním infekcie (IARs) a infekcie. Tieto sú opísané v časti 4.4.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pri liečbe LEMTRADOU (vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientov) sú vyrážka, bolesti hlavy, pyrexia a infekcie dýchacích ciest.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka je založená na združených údajoch o bezpečnosti za obdobie do 24 mesiacov od pacientov s RRSM liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg/denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní pri vstupe do štúdie a počas 3 po sebe nasledujúcich dní v 12. mesiaci štúdie. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u $\geq 0,5$ % pacientov, sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (System organ class, SOC) a uprednostňovaného výrazu (Preferred term, PT) Lekárskeho slovníka pre regulačné aktivity (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v štúdiu 1, 2 a 3 pozorované u $\geq 0,5$ % pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest	Infekcie dolných dýchacích ciest, herpes zoster, gastroenteritída, orálny herpes, orálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, chrípka, infekcia ucha	Infekcia zubov, genitálny herpes, onychomykóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia, leukopénia	Lymfadenopatia	Imunitná trombocytopenická purpura, trombocytopénia, znížený hemoglobín, znížený hematokrit
Poruchy imunitného systému		Syndróm uvoľňovania cytokínov	
Poruchy endokrinného systému		Basedova choroba, hypertyroidizmus, autoimunitná tyroiditída, hypotyroidizmus, struma, pozitívne anti-tyroidné protilátky	
Psychické poruchy		Nespavosť*, úzkosť	Depresia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*	Relaps SM, závraty*, hypoestézia, parastézia, tremor, dysgeúzia*	Senzorické poruchy, hyperestézia
Poruchy oka		Zahmlené videnie	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia*, bradykardia*, palpitácie	
Poruchy ciev	Sčervenanie*	Hypotenzia*, hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe*, kašeľ, epitaxia, orofaryngeálna bolesť	Zovretie hrdla, štikútko, podráždenie hrdla,
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Bolesť brucha, vracanie, hnačka, dyspepsia*, stomatitída	Zápcha, gastroezofageálne refluxné ochorenie, gingiválne krvácanie, dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšená aspartát aminotransferáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária*, vyrážka*, pruritus*	Generalizovaná vyrážka*, erytém, ekchymóza, alopecia, hyperhidróza, akné	Pľuzgier, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy		Myalgia, slabosť svalov, artralgia, bolesť chrbta,	

a spojivového tkaniva		bolesť končatín, svalové kŕče, bolesť krku	
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria, hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Menorágia, nepravidelná menštruácia	Cervikálna dysplázia, amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia*, únava*	Nepříjemný pocit na hrudníku*, triašky*, bolesť*, periférálny edém, asténia, ochorenie podobné chrípke, malátnosť, bolesť v mieste vpichu	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Znížená hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Kontúzia	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Výrazy označené hviezdíčkou (*) uvedené v tabuľke 1 odkazujú na nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené ako reakcie súvisiace s podávaním infúzie. IARs tiež zahŕňajú atriálnu fibriláciu a anafylaxiu, ktoré sa vyskytujú pod hranicou súvisiacich udalostí 0,5 %. (pozri časti 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V kontrolovaných klinických štúdiách sa dvom pacientom s SM nedopatrením podalo 60 mg LEMTRADY (t.j. celková dávka pre prvý cyklus liečby) jednorazovou infúziou. Pacienti pociťovali závažné reakcie (bolesť hlavy, vyrážka a hypotenzia alebo sínusová tachykardia). Dávky LEMTRADY, ktoré sú väčšie ako dávky testované v klinických štúdiách, môžu zvýšiť intenzitu a/alebo trvanie nežiaducich reakcií súvisiacich s podávaním infúzie alebo jej účinkov na imunitu.

Nie je známa žiadna protilátka na predávkovanie alemtuzumabom. Liečba predávkovania spočíva v ukončení podávania lieku a v podpornej liečbe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA34.

Mechanizmus účinku

Alemtuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka odvodená od DNA zameraná na 21-28 kD povrchový glykoproteín buniek CD52. Alemtuzumab je IgG1 kapa protilátka s ľudským variabilným rámcom a konštantnými oblasťami a komplementaritu určujúcimi oblasťami z myšacej (potkanej) monoklonálnej protilátky. Protilátka má molekulárnu hmotnosť približne 150 kD.

Alemtuzumab sa viaže na CD52, povrchový antigén prítomný vo vysokých hladinách na T (CD3⁺) a B (CD19⁺) lymfocytových bunkách a v nižších hladinách na NK-bunkách (prirodzené zabijáče), monocytoch a makrofágoch. CD52 je len v malom alebo žiadnom množstve prítomný na neutrofiloch, plazmatických bunkách alebo kmeňových bunkách kostnej drene. Po naviazaní na povrch T a B lymfocytových buniek alemtuzumab pôsobí prostredníctvom celulárnej cytolyzy závislej od protilátky a komplementom vyvolanej lýzy.

Spôsob, akým LEMTRADA uplatňuje svoj terapeutický účinok pri SM, nie je úplne objasnený. Výskum však naznačuje imunomodulačné účinky prostredníctvom deplécie a repopulácie lymfocytov vrátane:

- Zmien v počte, podieloch a vlastnostiach niektorých podskupín lymfocytov po liečbe
- Zvýšeného zastúpenia podskupín regulačných T-buniek
- Zvýšeného zastúpenia pamäťových T a B-lymfocytov
- Prechodného účinku na komponenty vrodenej imunity (i.e., neutrofil, makrofág, NK bunky)

Zníženie hladiny cirkulujúcich B a T buniek LEMTRADOU a následná repopulácia môžu znížiť potenciál relapsu, čo v konečnom dôsledku môže oddialiť progresiu ochorenia.

Farmakodynamické účinky

LEMTRADA spôsobuje depléciu cirkulujúcich T a B lymfocytov po každom cykle liečby, pričom najnižšie hodnoty sa pozorovali 1 mesiac po cykle liečby (najskorší časový bod po liečbe v štúdiách fázy 3). Lymfocyty sa časom repopulujú, pričom k obnove B-buniek zvyčajne dôjde v priebehu 6mesiacov. Počet lymfocytov CD3⁺ a CD4⁺ pomalšie stúpa smerom k normálnemu počtu, ale vo všeobecnosti sa nevráti na pôvodnú hodnotu do 12 mesiacov po liečbe. U približne 40 % pacientov celkový počet lymfocytov dosiahol dolnú hranicu normálu (Lower limit of normal, LNN) do 6 mesiacov po každom cykle liečby a u približne 80 % pacientov celkový počet lymfocytov dosiahol LLN do 12 mesiacov po každom cykle.

Neutrofil, monocyt, eozinofil, bazofil a NK bunky (prirodzené zabijáče) sú LEMTRADOU ovplyvnené len prechodne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť LEMTRADY sa hodnotila u pacientov s RRSM v 3 randomizovaných, posudzovateľom zaslepených klinických štúdiách s aktívnym komparátorom.

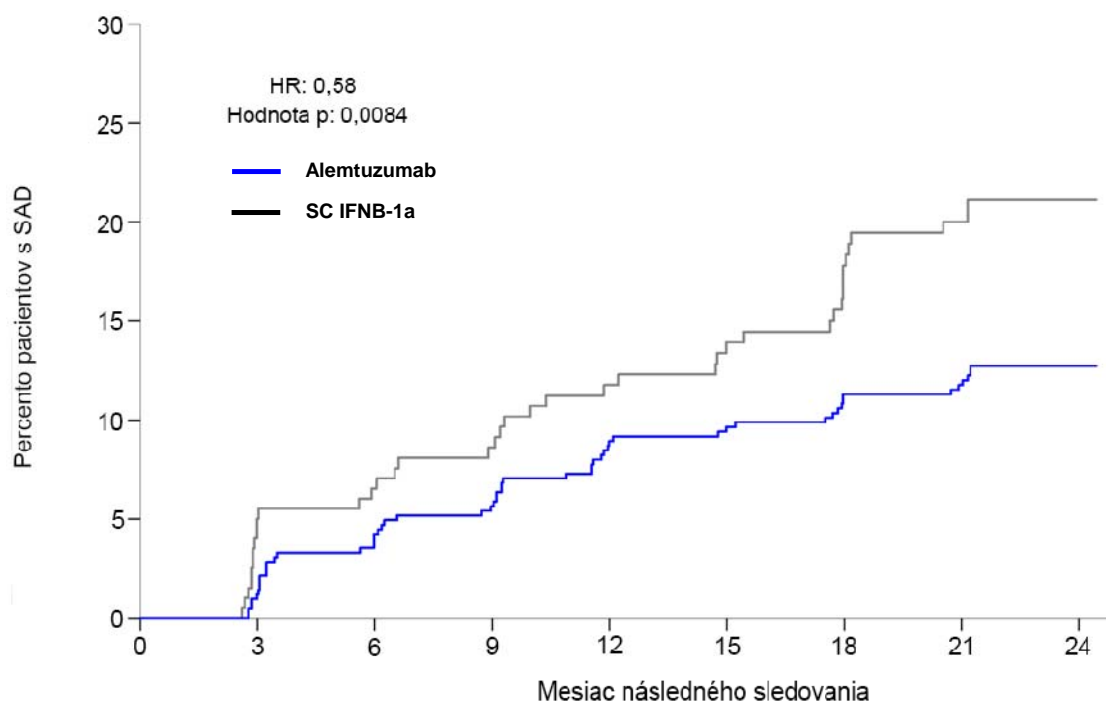
Dizajn/demografia a výsledky štúdií 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 2 a 3 v tomto poradí.

Tabuľka 2: Dizajn štúdie a východisková charakteristika štúdií 1 a 2		
	Štúdia 1	Štúdia 2
Názov štúdie	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)
Dizajn štúdie		
Anamnéza ochorenia	Pacienti s aktívnou SM definovanou ako aspoň 2 relapsy v priebehu predchádzajúcich 2 rokov.	
Následné sledovanie	2 roky	
Skúmaná populácia	Pacienti bez predchádzajúcej liečby	Pacienti s neprimeranou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu*
Východisková charakteristika		
Priemerný vek (roky)	33	35
Priemerné trvanie/Medián trvania ochorenia	2 roky/1,6 roka	4,5 roka/3,8 roka
Priemerné trvanie predchádzajúcej liečby SM (≥ 1 použitý liek)	Žiadne	36 mesiacov
% pacientov, ktorí podstúpili ≥ 2 predchádzajúce liečby SM	Neaplikovateľné	28 %
Priemerné skóre EDSS na začiatku liečby	2,0	2,7

* Definujú sa ako pacienti, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 relaps počas liečby beta interferónom alebo glatiramer acetátom, pričom liečba liekom trvala aspoň 6 mesiacov.

Tabuľka 3: Kľúčové klinické koncové body a koncové body MRI zo štúdií 1 a 2				
	Štúdia 1		Štúdia 2	
Názov štúdie	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinické koncové body	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Miera relapsu ¹ Frekvencia relapsov za rok (ARR) (95 % CI)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Miera pomeru (95 % CI) Zníženie rizika	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Nespôsobilosť ² (Pretrvávajúci nárast nespôsobilosti [SAD] ≥6 mesiacov ¹) Pacienti so 6 mesiacov pretrvávajúcim nárastom nespôsobilosti (SAD) (95 % CI)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Miera rizika (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pacienti bez relapsu v 2. roku (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,74 % (39,5, 53,5)
Zmena hodnoty na EDSS v porovnaní so začiatkom liečby v 2. roku Odhad (95 % CI)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p<0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
Koncové body MRI (0 – 2 roky)				
Medián % zmeny objemu T2 lézií na MRI ²	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacienti s novými alebo zväčšenými T2 léziami v priebehu 2. roka	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Pacienti s gadolíniom sa zväčšujúcimi léziami v priebehu 2. roka	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Pacienti s novými T1-hypointenznými léziami v priebehu 2. roka	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Medián % zmeny mozgovej parenchymálnej frakcie	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Združené primárne koncové body: ARR a SAD. Štúdia bola vyhlásená za úspešnú, ak sa dosiahli aspoň dva združené primárne koncové body.</p> <p>2 Čas nástupu SAD bol definovaný ako nárast aspoň o 1 bod na rozšírenej mierke stavu nespôsobilosti (Expanded disability status scale, EDSS) v porovnaní so skóre EDSS na začiatku liečby ≥ 1,0 (1,5 bodový nárast u pacientov s hodnotou EDSS na začiatku liečby 0) pretrvávajúci 6 mesiacov.</p>				

Obrázok 1: Obdobie do 6. mesiaca pretrvávajúceho nárastu nespôsobilosti v štúdiu 2



Závažnosť relapsu

Podporné analýzy štúdie 1 (CAMMS323) s ohľadom na účinok na mieru relapsu ukázali, že podávanie LEMTRADY v dávke 12 mg/denne viedlo k významnému zníženiu počtu pacientov liečených LEMTRADOU, u ktorých sa vyskytol závažný relaps (61 % zníženie, $p=0,0056$), a k významnému zníženiu počtu relapsov, ktoré viedli k liečbe steroidmi (58 % zníženie, $p<0,0001$) v porovnaní s IFNB-1a. Podporné analýzy štúdie 2 (CAMMS32400507) ukázali, že podávanie LEMTRADY v dávke 12 mg/denne viedlo k významnému zníženiu počtu pacientov liečených LEMTRADOU, u ktorých sa vyskytol závažný relaps (48 % zníženie, $p=0,0121$), a k významnému zníženiu počtu relapsov, ktoré viedli k liečbe steroidmi (56 % zníženie, $p<0,0001$) alebo hospitalizácii (55 % zníženie, $p=0,0045$) v porovnaní s IFNB-1a.

Pretrvávajúci pokles nespôsobilosti (Sustained reduction of disability, SRD)

Obdobie po nástup SRD bolo definované ako pokles aspoň o jeden bod na EDSS v porovnaní s počiatočným skóre EDSS ≥ 2 pretrvávajúci aspoň 6 mesiacov. SRD je meradlo pretrvávajúceho zlepšenia nespôsobilosti. 29 % pacientov liečených LEMTRADOU dosiahlo SRD v štúdiu 2, pričom len 13 % pacientov liečených subkutánnym IFNB-1a dosiahlo tento koncový bod. Rozdiel bol štatisticky významný ($p=0,0002$).

Štúdia 3 (fáza 2 štúdie CAMMS223) hodnotila bezpečnosť a účinnosť LEMTRADY u pacientov s RRSM v priebehu 5 rokov. Pacienti mali pri vstupe do štúdie skóre na EDSS medzi 0 až 3,0, vyskytli sa u nich aspoň 2 klinické epizódy SM v predchádzajúcich 2 rokoch a mali ≥ 1 gadolínium sa zvyrazňujúcu léziu. Pacienti ešte neboli liečení na SM. Pacienti boli liečení LEMTRADOU v dávke 12 mg/denne ($N=108$) alebo 24 mg/denne ($N=108$) podávanou raz denne počas 5 dní v 0. mesiaci alebo počas 3 dní v 12. mesiaci, alebo boli liečení subkutánnym IFNB-1a 44 μg ($N=107$) podávaným trikrát týždenne počas 3 rokov. Štyridsaťšesť pacientov podstúpilo tretí cyklus liečby LEMTRADOU v dávke 12 mg/denne alebo 24 mg/denne počas 3 dní v 24. mesiaci.

V treťom roku LEMTRADA znížila riziko 6 mesiacov pretrvávajúceho nárastu nespôsobilosti (SAD) o 76 % (miera rizika 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545], $p<0,0006$) a znížila ARR o 67 % (miera pomeru 0,33 [95 % CI:

0,196, 0,552], $p < 0,0001$) v porovnaní so subkutánnym IFNB-1a. Alemtuzumab podávaný v dávke 12 mg/denne viedol k významne nižšiemu skóre EDSS (zlepšenie v porovnaní s počiatočným skóre) v priebehu 2 rokov následného sledovania v porovnaní s IFNB-1a ($p < 0,0001$).

V 5 roku LEMTRADA znížila riziko SAD o 69 % (miera rizika 0,31 [95 % CI: 0,161, 0,598], $p = 0,0005$) a znížila ARR o 66 % (miera pomeru 0,34 [95 % CI: 0,202, 0,569], $p < 0,0001$) v porovnaní so subkutánnym IFNB-1a.

V otvorenom následnom sledovaní po klinických štúdiách LEMTRADY niektorí pacienti podstúpili dodatočnú liečbu LEMTRADOU "v prípade potreby" na základe podložených dôkazov o návrate aktivity ochorenia SM. V dodatočnom cykle (dodatočných cykloch) liečby sa LEMTRADA podávala v dávke 12 mg/denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 36 mg) aspoň 12 mesiacov po predchádzajúcom cykle liečby. Prínosy a riziká > 2 cyklov liečby neboli úplne stanovené, ale výsledky naznačujú, že bezpečnostný profil sa pri dodatočných cykloch nemení. Ak sa majú dávať dodatočné cykly liečby, treba to urobiť aspoň 12 mesiacov po predchádzajúcom cykle.

Imunogenita

Tak ako u všetkých terapeutických proteínov, existuje možnosť imunogenity. Údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testov sa považovali za pozitívne na protilátky proti alemtuzumabu na základe enzymatickej imunisorbentnej analýzy (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) a boli potvrdené konkurenčnou väzbovou analýzou. Pozitívne výsledky sa ďalej hodnotili s použitím analýzy prietokovou cytometriou na potvrdenie inhibície *in vitro*. Pacientom v kontrolovaných klinických štúdiách SM sa odobrali vzorky séra 1, 3 a 12 mesiacov po každom cykle liečby na určenie protilátok proti alemtuzumabu. Približne 85 % pacientov, ktorým sa podávala LEMTRADA, malo počas štúdie pozitívny test na protilátky proti alemtuzumabu, pričom 92 % týchto pacientov malo pozitívny test aj na protilátky, ktoré inhibovali viazanie LEMTRADY *in vitro*. U týchto pacientov sa protilátky proti alemtuzumabu vytvorili do 15 mesiacov po prvej expozícii. Nepozorovala sa žiadna súvislosť medzi prítomnosťou protilátok proti alemtuzumabu alebo inhibičných protilátok proti alemtuzumabu a znížením účinnosti, zmenou farmakodynamiky alebo výskytom nežiaducich reakcií vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie.

Výskyt protilátok je vo veľkej miere závislý od citlivosti a špecifickosti analýzy. Okrem toho môže pozitívny výskyt protilátky (vrátane inhibičnej protilátky) v analýze ovplyvniť niekoľko faktorov vrátane metodológie analýzy, manipulácie so vzorkou, načasovania odberu vzoriek, súbežných druhov liečby a základného ochorenia. Z týchto dôvodov môže byť porovnávanie výskytu protilátok proti LEMTRADY s výskytom protilátok proti iným produktom zavádzajúce.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky zo štúdií s alemtuzumabom u detí od narodenia do veku menej ako 10 rokov pri liečbe sklerózy multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s LEMTRADOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s RISM (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika LEMTRADY sa hodnotila u celkového počtu 216 pacientov s RISM, ktorí dostávali intravenózne infúzie v dávke 12 mg/denne alebo 24 mg/denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a potom počas 3 po sebe nasledujúcich dní 12 mesiacov po prvom cykle liečby. Sérové koncentrácie sa v rámci cyklu liečby zvýšili s každou nasledujúcou dávkou, pričom najvyššie pozorované koncentrácie sa dosiahli po poslednom podaní infúzie v rámci cyklu liečby. Podávanie 12 mg/denne viedlo k priemernej hodnote C_{max} 3014 ng/ml v 5. deň prvého cyklu liečby a 2 276 ng/ml v 3. deň druhého cyklu liečby. Alfa polčas rozpadu predstavoval približne 4 – 5 dní a bol porovnateľný medzi cyklami, čo viedlo k nízkym alebo nedetekovateľným koncentráciám séra počas približne 30 dní po každom cykle liečby.

Alemtuzumab je proteín, ktorého očakávanou metabolickou cestou je degradácia malých peptidov a jednotlivých aminokyselín prostredníctvom v rozsiahlej miere distribuovaných proteolytických enzýmov. Klasické štúdie biontransformácie sa neuskutočnili.

Z dostupných údajov sa nedajú vyvodit' závery týkajúce sa účinku na farmakokinetiku LEMTRADY v závislosti od rasy a pohlavia. Farmakokinetika LEMTRADY nebola skúmaná u pacientov vo veku 55 rokov a starších.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

Neuskutočnili sa žiadne štúdie, ktoré by hodnotili karcinogénny alebo mutagénny potenciál alemtuzumabu.

Fertilita a reprodukcia

Liečba alemtuzumabom podávaným intravenózne v dávkach do 10 mg/kg/denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní (AUC predstavuje 7,1 násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dennej dávke) nemala žiadny účinok na fertilitu a reprodukčnú výkonnosť samcov huCD52 transgénnych myší. Počet normálnych spermii sa v porovnaní s kontrolami významne znížil (<10 %) a percento abnormálnych spermii (s oddelenými hlavičkami alebo bez hlavičiek) sa významne zvýšilo (až na 3 %). Tieto zmeny však fertilitu neovplyvnili, a preto sa považovali za nezávažné.

U samíc myší, ktorým sa intravenózne podával alemtuzumab v dávke do 10 mg/kg/denne (AUC predstavuje 4,7 násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dennej dávke) počas 5 po sebe nasledujúcich dní pred spolužitím s divým typom samcov myší, sa priemerný počet corpora lutea a implantačných miest na myš významne znížil v porovnaní s myšami liečenými nosičom. Znížený gestačný nárast hmotnosti v porovnaní s kontrolnými skupinami s nosičom sa pozoroval u gravidných myší, ktorým sa podávala dávka 10 mg/kg/denne.

Štúdia reprodukčnej toxicity u gravidných myší vystavených intravenóznym dávkam alemtuzumabu až do 10 mg/kg/denne (AUC predstavuje 2,4 násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 12 mg/denne) počas 5 po sebe nasledujúcich dní počas gestácie ukázala významné zvýšenie počtu samíc so všetkými zárodkami mŕtvymi alebo resorbovanými, ako aj súbežné zníženie počtu samíc so životaschopnými plodmi. Nezistili sa žiadne externé malformácie, malformácie mäkkého tkaniva, kostrové malformácie alebo ich variácie pri dávkach do 10 mg/kg/denne.

U myší sa počas gestácie a následného pôrodu pozoroval placentárny transfer a potenciálna farmakologická aktivita alemtuzumabu. V štúdiách na myšiach sa pozorovali zmeny v počte lymfocytov u mláďat, ktoré boli počas gestácie vystavené alemtuzumabu v dávkach 3 mg/kg/denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní (AUC predstavuje 0,6 násobok expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 12 mg/denne). Kognitívny, fyzický a sexuálny vývoj mláďat vystavených alemtuzumabu počas laktácie nebol pri dávkach alemtuzumabu do 10 mg/kg/denne ovplyvnený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného (E339)
Dihydrát dinátriumedetátu
Chlorid draselný (E508)
Dihydrogénfosforečnan draselný (E340)
Polysorbát 80 (E433)
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Koncentrát

3 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 8 hodín pri teplote 2°C – 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa odporúča zriedený roztok ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom čas použitia nemá byť dlhší ako 8 hodín pri teplote 2°C – 8°C a liek sa má chrániť pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Koncentrát

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LEMTRADA sa dodáva v 2 ml injekčnej liekovke z číreho skla so zátkou z butylovej gumy a s hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: škatuľka s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah injekčnej liekovky sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby.

Nepoužívajte, ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený.

Injekčnou liekovkou pred použitím netraste.

Na intravenózne podanie natiahnite 1,2 ml LEMTRADY z injekčnej liekovky do striekačky pomocou aseptickú techniky. Vstreknite do 100 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na infúziu alebo do roztoku glukózy (5 %) na infúziu. Tento liek sa nesmie riediť s inými rozpúšťadlami. Kvôli zmiešaniu roztoku sa má vak jemne prevrátiť.

Potrebné je dbať na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku, pretože LEMTRADA neobsahuje žiadne antibakteriálne konzervačné látky. Odporúča sa zriedený liek ihneď použiť. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/869/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
NEMECKO

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Veľká Británia

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodne s príslušným vnútroštátnym orgánom na vzdelávacom programe pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii po dohode s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi v každom členskom štáte, kde sa LEMTRADA uvedie na trh, sa pred uvedením aj po uvedení LEMTRADY na trh uistí, že všetkým lekárom, ktorí plánujú predpisovať LEMTRADU, sa poskytol aktualizovaný vzdelávací balík pre lekárov obsahujúci nasledujúce prvky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára
- Príručku pre pacientov
- Pohotovostnú kartu pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Opis rizík súvisiacich s používaním LEMTRADY, konkrétne:
 - Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)
 - Nefropatie vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM)
 - Poruchy funkcie štítnej žľazy
2. Odporúčania, ako zmierniť tieto riziká prostredníctvom vhodného poradenstva s pacientom, monitorovania a riadenia.
3. Časť „Často kladené otázky“

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Zoznamy testov, ktoré sa majú vykonať pri prvom skríningu pacienta
2. Cyklus očkovania, ktorý sa má ukončiť 6 týždňov pred začatím liečby
3. Premedikácia, všeobecné zdravie a kontroly tehotenstva a antikoncepcie tesne pred začatím liečby
4. Monitorovanie aktivít počas liečby a 4 roky po poslednej liečbe
5. Osobitnú zmienku o skutočnosti, že pacient bol informovaný o rizikách závažných autoimunitných ochorení, infekcií a malignitách a o opatreniach, ako ich minimalizovať, a že týmto informáciám porozumel

Príručka pre pacientov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Opis rizík súvisiacich s používaním LEMTRADY, konkrétne:
 - Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)

- Nefropatie vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM)
 - Poruchy funkcie štítnej žľazy
 - Závažné infekcie
2. Opis znakov a príznakov autoimunitných rizík
 3. Opis najvhodnejšieho postupu v prípade, že sa prejavia znaky a príznaky týchto rizík (napr. Ako kontaktovať svojho lekára)
 4. Odporúčania na plánovanie monitorovania

Pohotovostná karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí v ktoromkoľvek čase ošetrojú pacienta vrátane stavov núdze, že pacient je liečený LEMTRADOU
2. Skutočnosť, že liečba LEMTRADOU môže zvýšiť riziko vzniku:
 - Imunitnej trombocytopenickej purpury (ITP)
 - Nefropatií vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM)
 - Porúch funkcie štítnej žľazy
 - Závažných infekcií
3. Kontaktné údaje lekára predpisujúceho LEMTRADU

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/BALENIE 1 INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát
alemtuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 12 mg alemtuzumabu v 1,2 ml (10 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

E339, dihydrát dinátriumedetátu, E508, E340, E433, chlorid sodný, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka
12 mg/1,2 ml

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Podajte do 8 hodín po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHEADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke-a netraste.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Genzyme Therapeutics Ltd
4620 Kingsgate
Cascade Way
Oxford Business Park South
Oxford
OX4 2SU
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/869/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje>

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK/INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

LEMTRADA 12 mg sterilný koncentrát
alemtuzumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát alemtuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je LEMTRADA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná LEMTRADA
3. Ako sa podáva LEMTRADA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať LEMTRADU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je LEMTRADA a na čo sa používa

LEMTRADA obsahuje liečivo alemtuzumab, ktoré sa používa na liečbu typu sklerózy multiplex (SM) u dospelých nazývanej relapsujúca remitentná SM (RRSM). LEMTRADA nelieči SM, ale môže znížiť počet relapsov SM. Môže tiež pomôcť spomaliť alebo odstrániť niektoré znaky a príznaky SM. V klinických štúdiách mali pacienti liečení LEMTRADOU menej relapsov a bola menšia pravdepodobnosť, že by pocítovali zhoršenie nespôsobilosti v porovnaní s pacientmi liečenými beta-interferónom podávaným formou injekcie viackrát za týždeň.

Čo je skleróza multiplex

SM je autoimunitné ochorenie, ktoré ovplyvňuje centrálny nervový systém (mozog a miechu). Pri SM váš imunitný systém omylom napáda ochrannú vrstvu (myelín) okolo nervových vlákien, čo spôsobuje zápal. Príznaky, ktoré vzniknú pri zápale, sa často nazývajú "atak" alebo "relaps". U pacientov s RRSM sa relapsy vyskytujú po obdobiach bez príznakov.

Príznaky, ktoré pocítujete, závisia od toho, ktorá časť centrálného nervového systému je postihnutá. Poškodenie nervov počas zápalu môže byť reverzibilné, ale ako ochorenie postupuje, poškodenie môže narastať a stať sa trvalým.

Ako funguje LEMTRADA

LEMTRADA upravuje reakcie vášho imunitného systému tak, že mu zabráňuje v napádaní nervového systému.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná LEMTRADA

Nepoužívajte LEMTRADU:

- ak ste alergický na alemtuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste infikovaný vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podá LEMTRADU. Po cykle liečby LEMTRADOU môžete byť vystavený vyššiemu riziku vzniku ďalších autoimunitných ochorení alebo sa u vás môžu vyskytnúť závažné infekcie. Je dôležité, aby ste chápali tieto riziká a taktiež to, ako ich sledovať. Dostanete kartu pacienta a príručku pre pacientov s ďalšími informáciami. Je dôležité, aby ste počas liečby a 4 roky po podaní poslednej infúzie LEMTRADY uchovávali kartu pacienta, pretože vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť mnoho rokov po ukončení liečby. Ak podstupujete nejakú liečbu, aj takú, ktorá sa netýka sklerózy multiplex (SM), ukážte kartu pacienta lekárovi.

Pred začatím liečby LEMTRADOU vám lekár urobí krvné testy. Tieto testy sa robia preto, aby sa zistilo, či vám môže byť podaná LEMTRADA. Pred začatím liečby LEMTRADOU sa váš lekár bude chcieť uistiť, či netrpíte určitými ochoreniami alebo poruchami.

• Autoimunitné ochorenia

Liečba LEMTRADOU môže zvýšiť riziko vzniku autoimunitných ochorení. Ide o ochorenia, pri ktorých váš imunitný systém omylom napáda vaše telo. Informácie o niektorých špecifických ochoreniach, ktoré sa pozorovali u pacientov s SM liečených LEMTRADOU, sú uvedené nižšie.

Autoimunitné ochorenia sa môžu vyskytnúť mnoho rokov po liečbe LEMTRADOU. Preto sa počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie musia robiť pravidelné krvné testy a testy moču. Testovanie je potrebné aj vtedy, ak sa cítite dobre a príznaky SM sú pod kontrolou. Okrem toho na určité znaky a príznaky by ste si mali dávať pozor. Podrobné informácie o znakoch a príznakoch, testoch a opatreniach, ktoré musíte urobiť, sú opísané v časti 4 – *autoimunitné ochorenia*.

Viac užitočných informácií o týchto autoimunitných ochoreniach (a o tom, ako sa testuje ich výskyt) môžete nájsť v **príručke pre pacientov, ktorým je podávaná LEMTRADA**.

○ Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)

Menej často sa u pacientov vyvinula **porucha krvácanosti** spôsobená nízkou hladinou krvných doštičiek nazývaná imunitná trombocytopenická purpura (ITP). Toto ochorenie sa musí diagnostikovať a liečiť čo najskôr, lebo v opačnom prípade môžu byť účinky **závažné alebo dokonca smrteľné**. Znaky a príznaky ITP sú opísané v časti 4.

○ Ochorenie obličiek (ako je ochorenie anti-GBM)

Zriedkavo sa u pacientov vyskytli autoimunitné problémy **s obličkami**, ako je ochorenie spôsobené protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM). Znaky a príznaky ochorenia obličiek sú opísané v časti 4. Ak sa ochorenie nelieči, môže viesť k zlyhaniu obličiek, ktoré si vyžaduje dialýzu alebo transplantáciu, a môže spôsobiť smrť.

○ Poruchy funkcie štítnej žľazy

Veľmi často sa u pacientov vyskytla autoimunitná porucha funkcie **štítnej žľazy** ovplyvňujúca jej schopnosť vytvárať alebo kontrolovať hormóny, ktoré sú dôležité pre metabolizmus.

Liečba LEMTRADOU môže vyvolať rôzne typy porúch funkcie štítnej žľazy vrátane:

- **Zvýšenej aktivity štítnej žľazy** (hypertyroidizmus), kedy štítna žľaza produkuje príliš veľké množstvo hormónov
- **Zníženej aktivity štítnej žľazy** (hypotyroidizmus), kedy štítna žľaza neprodukuje dostatočné množstvo hormónov.

Znaky a príznaky porúch funkcie štítnej žľazy sú opísané v časti 4.

Ak sa u vás vyvinie porucha funkcie štítnej žľazy, pravdepodobne budete po zvyšok života potrebovať liečbu liekmi na kontrolu poruchy funkcie štítnej žľazy a v niektorých prípadoch možno bude potrebné štítnu žľazu odstrániť.

Je veľmi dôležité, aby sa porucha funkcie štítnej žľazy primerane liečila, najmä ak otehotníte po liečbe LEMTRADOU. Neliečená porucha štítnej žľazy môže poškodiť nenarodené dieťa alebo dieťa po narodení.

o **Ďalšie autoimunitné ochorenia**

Zriedkavo sa u pacientov vyskytli autoimunitné ochorenia súvisiace s **červenými krvinkami alebo bielymi krvinkami**. Tieto ochorenia sa dajú zistiť z krvných testov, ktoré budete pravidelne podstupovať po liečbe LEMTRADOU. Ak sa u vás vyskytne niektoré z týchto ochorení, lekár vám to oznámi a urobí príslušné opatrenia na jeho liečbu.

• **Reakcie na infúziu**

U väčšiny pacientov liečených LEMTRADOU sa vedľajšie účinky vyskytnú počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie. Lekár vám môže dať ďalší liek (lieky) na zníženie rizika vzniku reakcií na infúziu (pozri časť 4 – *reakcie na infúziu*).

• **Infekcie**

Pacienti liečení LEMTRADOU sú vystavení vyššiemu riziku vzniku **závažnej infekcie** (pozri časť 4 – *infekcie*). Infekcie možno zvyčajne liečiť štandardnými liekmi.

Aby sa znížila možnosť vzniku infekcie, lekár skontroluje, či by iné lieky, ktoré užívate, nemohli mať vplyv na váš imunitný systém. Preto **je dôležité informovať lekára o všetkých liekoch, ktoré užívate**.

Ak trpíte infekciou pred začatím liečby LEMTRADOU, **váš lekár môže zvážiť odloženie liečby dovtedy, kým infekcia nebude pod kontrolou alebo kým neustúpi**.

Pacienti liečení LEMTRADOU sú vystavení vyššiemu riziku vzniku infekcie herpes (napr. **bolestivé vriedky na pere**). Pacientom, ktorí v minulosti mali infekciu herpes, zvyčajne hrozí vyššie riziko, že u nich opäť vznikne. Je tiež možné, že infekcia herpes vznikne po prvýkrát. Odporúča sa, aby vám lekár predpísal liek na zníženie možnosti vzniku tejto infekcie herpes, ktorý sa má užívať v dňoch, kedy ste liečený LEMTRADOU a jeden mesiac po liečbe.

Okrem toho infekcie môžu viesť k **abnormalitám cervixu** (krčka maternice). Preto sa odporúča, aby sa u všetkých pacientok každoročne vykonal skrining, ako je ster z krčka maternice. Váš lekár vám vysvetlí, ktoré testy bude potrebné urobiť.

U pacientov liečených LEMTRADOU je tiež vyššie riziko vzniku infekcie listeriózy/*Listeria meningitis*. Aby sa znížilo riziko, vyhnite sa príjmu surového alebo nedostatočne tepelne upraveného mäsa, mäkkých syrov a nepasterizovaných mliečnych výrobkov, aspoň počas jedného mesiaca po liečbe LEMTRADOU.

Ak žijete v oblasti, v ktorej sa často vyskytujú infekcie **tuberkulózy**, môže vám hroziť vyššie riziko vzniku infekcie tuberkulózy. Váš lekár zabezpečí skrining tuberkulózy.

Ak ste nosičom infekcie **hepatitídy B alebo hepatitídy C** (tieto infekcie ovplyvňujú pečeň), pred začatím liečby LEMTRADOU je potrebná mimoriadna opatrnosť, pretože nie je známe, či liečba môže viesť k aktivácii infekcie hepatitídy, ktorá vám môže následne poškodiť pečeň.

• **Predtým diagnostikovaná rakovina**

Ak vám v minulosti bola diagnostikovaná rakovina, povedzte o tom svojmu lekárovi.

• **Očkovacie látky**

Nie je známe, či LEMTRADA ovplyvňuje odpoveď na očkovaciu látku. Ak ste nedostali štandardné požadované očkovania, váš lekár zváži, či ich máte dostať pred začatím liečby LEMTRADOU. Váš lekár

predovšetkým zväži očkovanie proti ovčím kiahňam, ak ste ho nikdy nedostali. Akékoľvek očkovanie je potrebné vykonať aspoň 6 týždňov pred začatím liečby LEMTRADOU.

Ak ste v poslednom čase boli liečený LEMTRADOU, niektoré druhy očkovacích látok vám NESMÚ byť podané (**živé vírusové vakcíny**).

Deti a dospievajúci

LEMTRADA nie je určená na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože u pacientov so SM mladších ako 18 rokov nebola skúmaná.

Iné lieky a LEMTRADA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve plánujete užívať ďalšie lieky (vrátane očkovacích látok alebo bylinných liekov), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Okrem LEMTRADY môžu váš imunitný systém a teda aj vašu schopnosť bojovať proti infekciám ovplyvniť aj iné druhy liečby (vrátane liečby SM alebo liečby iných ochorení). Ak užívate takéto lieky, môže vás lekár požiadať, aby ste pred začatím liečby LEMTRADOU prestali užívať tieto lieky.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas každého cyklu liečby LEMTRADOU a počas 4 mesiacov po každom cykle liečby.

Ak otehotniete po liečbe LEMTRADOU a počas tehotenstva sa u vás vyskytne porucha funkcie štítnej žľazy, je potrebná mimoriadna opatrnosť. Poruchy funkcie štítnej žľazy môžu poškodiť dieťa (pozri časť 2 *Upozornenia a opatrenia – autoimunitné ochorenia*).

Dojčenie

Nie je známe, či LEMTRADA môže prejsť do materského mlieka a ovplyvniť dieťa, ale je to možné. Odporúča sa, aby ste počas každého cyklu liečby LEMTRADOU a počas 4 mesiacov po každom cykle liečby nedojčili. Materské mlieko však môže mať aj prínos (chráni dieťa pred infekciami), preto ak plánujete dojsť svoje dieťa, obráťte sa na svojho lekára. Môže vám môže poradiť, čo je pre vás a vaše dieťa vhodné.

Plodnosť

Počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby sa môže LEMTRADA nachádzať vo vašom organizme. Jej vplyv na plodnosť počas tohto obdobia nie je známy. Ak plánujete otehotnieť, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mnohí pacienti pociťujú vedľajšie účinky počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie LEMTRADY a niektoré z týchto vedľajších účinkov, napríklad závrat, môžu spôsobiť, že nebude bezpečné viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás vyskytne takýto vedľajší účinok, prestaňte vykonávať tieto aktivity, až kým sa nebudete cítiť lepšie.

LEMTRADA obsahuje draslík a sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol **draslíka** (39 mg) na infúziu, t.j. prakticky neobsahuje draslík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol **sodíka** (23 mg) na infúziu, t.j. prakticky neobsahuje sodík.

3. Ako sa podáva LEMTRADA

Lekár vám vysvetlí, ako vám bude podaná LEMTRADA. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.

V prvom cykle liečby budete dostávať jednu infúziu denne počas 5 dní (1. cyklus).

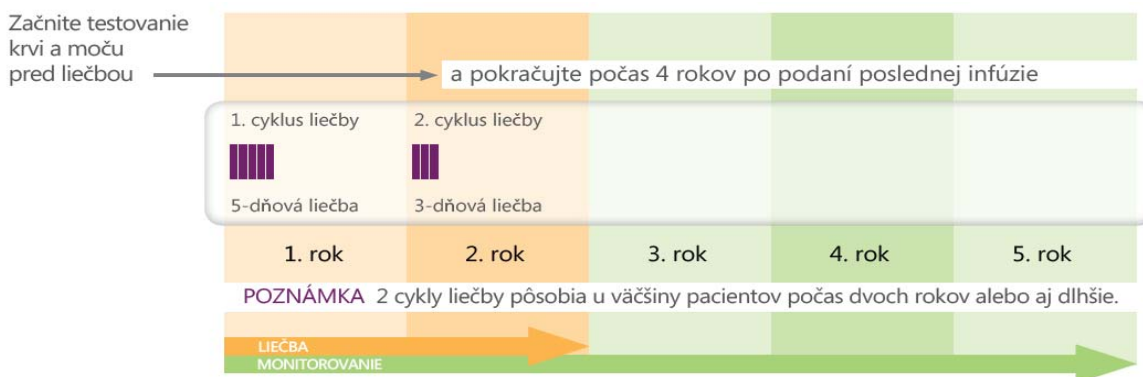
O rok neskôr budete dostávať jednu infúziu denne počas 3 dní (2. cyklus).

Medzi týmito dvoma cyklami nebudete dostávať LEMTRADU.

Maximálna denná dávka je jedna infúzia.

LEMTRADA vám bude podaná infúziou do žily. Každá infúzia trvá približne 4 hodiny. Dva cykly liečby znižujú aktivitu SM u väčšiny pacientov na 2 roky. Monitorovanie vedľajších účinkov a pravidelné testovanie musí pokračovať 4 roky po podaní poslednej infúzie.

Na lepšie pochopenie trvania účinkov liečby a dĺžky požadovaného následného sledovania si pozrite nižšie uvedený diagram.



Následné sledovanie po liečbe LEMTRADOU

Ak vám bola podaná LEMTRADA, budete musieť podstupovať pravidelné testy, aby sa zabezpečilo rýchle odhalenie a liečba možných vedľajších účinkov. Tieto testy sa musia robiť počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie a sú opísané v časti 4 – *najdôležitejšie vedľajšie účinky*.

Ak sa vám podá viac LEMTRADY, ako sa má

U pacientov, ktorým sa nedopatrením podala vyššia dávka LEMTRADY v jednej infúzii, sa vyskytli závažné reakcie, ako je bolesť hlavy, vyrážka, nízky krvný tlak alebo zvýšený srdcový rytmus. Dávky vyššie, ako je odporúčaná dávka, môžu mať za následok závažnejšie a dlhšie trvajúce reakcie na infúziu (pozri časť 4) alebo silnejší účinok na imunitný systém. Liečba spočíva v ukončení podávania LEMTRADY a liečení príznakov.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj LEMTRADA môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najdôležitejšie vedľajšie účinky sú **autoimunitné ochorenia** opísané v časti 2, ktoré zahŕňajú:

- **ITP (porucha krvácanosti)**, (menej časté – môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí): môže sa prejavovať ako malé, červené, ružové alebo purpurové roztrúsené bodky na koži; ľahšia tvorba krvných podliatin; krvácanie z reznej rany, ktoré sa ťažšie zastavuje; menštruačné cykly, ktoré sú dlhšie alebo častejšie ako zvyčajne; medzimenštruačné krvácanie; krvácanie z ďasien alebo nosa, ktoré sa zastavuje dlhšie ako zvyčajne, alebo vykašľavanie krvi
- **poruchy funkcie obličiek**, (zriedkavé – môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí): môžu sa prejavovať ako krv v moči (moč môže byť červenej alebo čajovej farby) alebo ako opuch nôh alebo chodidiel. Môžu tiež viesť k poškodeniu pľúc, ktorého dôsledkom je vykašľavanie krvi.

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto znakov alebo príznakov krvácania alebo poruchy funkcie obličiek, okamžite kontaktujte svojho lekára a povedzte mu o vašich príznakoch. Ak sa vám nepodarí kontaktovať svojho lekára, okamžite vyhľadajte lekársku pohotovostnú službu.

- **poruchy funkcie štítnej žľazy** (veľmi časté – môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí): môžu sa prejavovať ako nadmerné potenie; nevysvetliteľný úbytok alebo nárast váhy; opuch očí; nervozita; rýchle búšenie srdca; pocit chladu; zhoršujúca sa únava alebo nový výskyt zápchy.
- **poruchy súvisiace s červenými a bielymi krvinkami** (zriedkavé – môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí) zistia sa z krvných testov.

Všetky z týchto závažných vedľajších účinkov sa môžu objaviť mnoho rokov po liečbe LEMTRADOU. **Ak spozorujete akýkoľvek z týchto znakov alebo príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára a povedzte mu o nich.** Na zabezpečenie **rýchlej liečby** týchto stavov budete pravidelne podstupovať krvné testy a testy moču.

Súhrn testov, ktoré podstúpite v súvislosti s autoimunitnými ochoreniami:

Test	Kedy?	Ako dlho?
Krvný test (na zistenie všetkých dôležitých závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie)	Pred začatím liečby a potom každý mesiac po ukončení liečby	Počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie LEMTRADY
Test moču (dodatkový test na zistenie porúch funkcie obličiek)	Pred začatím liečby a každý mesiac po liečbe	Počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie LEMTRADY

Ak po tomto časte spozorujete príznaky ITP, poruchy funkcie obličiek alebo štítnej žľazy, lekár urobí ďalšie vyšetrenia. Po uplynutí štyroch rokov naďalej dávajte pozor na znaky a príznaky vedľajších účinkov, ako je uvedené v príručke pre pacientov, a máte naďalej pri sebe nosiť kartu pacienta.

Ďalším dôležitým vedľajším účinkom je **zvýšené riziko vzniku infekcií** (informácie o tom, ako často sa u pacientov vyskytujú infekcie nájdete nižšie). Vo väčšine prípadov ide o mierne infekcie, ale môžu sa vyskytnúť aj **závažné infekcie**.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z týchto znakov infekcie, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**

- horúčka a/alebo zimnica
- opuchnuté žľazy

Na zníženie rizika vzniku niektorých infekcií váš lekár môže zvážiť očkovanie proti ovčím kiahňam a/alebo iný druh očkovania, ktoré môže považovať za potrebné (pozri časť 2: *Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná LEMTRADA – Očkovacie látky*). Lekár vám tiež môže predpísať liek na liečbu bolestivých vriedkov na pere (pozri časť 2: *Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná LEMTRADA – Infekcie*).

Najčastejšie vedľajšie účinky sú reakcie na infúziu (informácie o tom, ako často sa u pacientov vyskytujú, nájdete nižšie), ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie. Vo väčšine prípadov ide o mierne reakcie, ale môžu sa vyskytnúť aj závažné reakcie. Príležitostne sa môžu vyskytnúť aj alergické reakcie.

Na zníženie rizika vzniku reakcií na infúziu vám lekár môže podať lieky (kortikosteroidy) pred každou z prvých troch infúzií cyklu liečby LEMTRADOU. Na obmedzenie vzniku týchto reakcií možno podať pred infúziou alebo vtedy, ak pocítite príznaky takýchto reakcií, aj ďalšie lieky. Okrem toho vás budú počas

infúzie a 2 hodiny po ukončení podávania infúzie monitorovať. V prípade vzniku závažných reakcií možno infúziu spomaliť alebo dokonca zastaviť.

Ďalšie informácie o týchto udalostiach nájdete v **príručke pre pacientov, ktorým je podávaná LEMTRADA**.

Môžu sa u vás vyskytnúť nasledujúce **vedľajšie účinky**

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- **Reakcie na infúziu**, ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie: bolesť hlavy, vyrážka, horúčka, nevoľnosť, žihľavka, svrbenie, začervenanie tváre a krku, pocit únavy
- **Infekcie**: infekcie dýchacích ciest ako nádcha a infekcia prínosových dutín, zápal močového mechúra (cystitída)
- Znížený počet bielych krviniek (lymfocytov)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- **Reakcie na infúziu**, ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie: zmeny v srdcovej frekvencii, poruchy trávenia, zima, nepríjemný pocit na hrudníku, bolesť, závraty, zmena chuti, ťažkosti so spánkom, ťažkosti s dýchaním alebo namáhavé dýchanie, vyrážka na tele, nízky krvný tlak.
- **Infekcie**: kašeľ, infekcia ucha, ochorenie podobné chrípke, zápal priedušiek (bronchitída), zápal pľúc (pneumónia), aftý v ústach (orálna kandidóza) alebo vaginálna infekcia (vaginálna kandidóza), pásový opar, ovčie kiahne, bolestivé vriedky na pere, opuchnuté alebo zväčšené žľazy
- bolesť v mieste vpichu, bolesť chrbta, krku, rúk alebo nôh, bolesť svalov, svalové kŕče, bolesť kĺbov, bolesť v ústach alebo v krku
- zápal v ústach/zápal ďasien/zápal jazyka
- celkový nepríjemný pocit, slabosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, žalúdočná chrípka
- pálenie záhy
- abnormality, ktoré možno zistiť počas vyšetrení: krv alebo bielkovina v moči, znížená srdcová frekvencia, nepravidelný alebo abnormálny srdcový rytmus, vysoký krvný tlak
- relaps SM
- tras, strata citlivosti, pocity pálenia alebo bodania
- zvýšená alebo znížená aktivita štítnej žľazy alebo opuch štítnej žľazy v krku (struma)
- opuch rúk a/alebo nôh
- problémy s videním
- pocity úzkosti
- nezvyčajne silná, dlhá alebo nepravidelná menštruácia
- akné, začervenanie kože, nadmerné potenie
- krvácanie z nosa, krvné podliatiny
- vypadávanie vlasov

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- **Infekcie**: genitálny herpes, infekcia očí, infekcia zubov
- problémy s krvnými zrazeninami, chudokrvnosť (anémia)
- mykóza nôh
- abnormálny ster z vagíny
- depresia
- zvýšená citlivosť
- problémy s prehĺtaním
- štikútko
- úbytok hmotnosti
- zápcha
- krvácanie ďasien
- abnormálne pečenevé testy
- pľuzgieri

Kartu pacienta a túto písomnú informáciu pre používateľa ukážte svojmu neurológovi, ako aj každému lekárovi, ktorý sa zúčastňuje na vašej liečbe.

Tieto informácie nájdete aj v karte pacienta a príručke pre pacienta, ktoré vám dá váš lekár.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať LEMTRADU

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Odporúča sa použiť liek okamžite po zriedení z dôvodu možného rizika vzniku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, čas použitia nemá byť dlhší ako 8 hodín pri teplote 2°C až 8°C a chránený pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice v tekutine a/alebo ak je tekutina v injekčnej liekovke zafarbená.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LEMTRADA obsahuje

Liečivo je alemtuzumab.

Každá injekčná liekovka obsahuje 12 mg alemtuzumabu v 1,2 ml.

Ďalšie zložky sú:

- dihydrát hydrogénfosforečnanu disodného (E339)
- dihydrát dinátriumedetátu
- chlorid draselný (E508)
- dihydrogénfosforečnan draselný (E340)
- polysorbát 80 (E433)
- chlorid sodný
- voda na injekcie

Ako LEMTRADA vyzerá a obsah balenia

LEMTRADA je číry, bezfarebný až slabožltý infúzny koncentrát (sterilný koncentrát), ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho skla so zátkou.

V každej škatuli je 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Veľká Británia

Výrobca

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Veľká Británia.

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien/
Luxemburg/Luxembourg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD
тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme Therapeutics Ltd.
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 6003 400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Pomoc pri vzdelávaní pacientov v súvislosti s možnými vedľajšími účinkami a pokyny, ako postupovať v prípade výskytu určitých vedľajších účinkov, sú uvedené v nasledujúcich materiáloch na minimalizáciu rizika:

- | | |
|---------------------------|---|
| 1 Karta pacienta: | Je určená pre pacienta, ktorý ju môže predložiť iným poskytovateľom zdravotnej starostlivosti a upozorniť na svoju liečbu LEMTRADOU |
| 2 Príručka pre pacientov: | Obsahuje doplňujúce informácie o autoimunitných reakciách, infekciách a ďalšie informácie. |

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Informácia o minimalizácii rizika – autoimunitné ochorenia

- Je mimoriadne dôležité, aby pacient chápal potrebu vykonávania pravidelných testov (počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie), aj keď nemá žiadne príznaky a ochorenie SM je dobre kontrolované.
- Spolu s pacientom musíte naplánovať a manažovať pravidelné monitorovanie.
- Ak ho pacienti nedodržiavajú, možno bude potrebné ďalšie poradenstvo na zdôraznenie rizík zmeškania naplánovaných monitorovacích testov.
- Musíte monitorovať výsledky testov pacientov a pozorne sledovať výskyt príznakov nežiaducich udalostí.

- Spolu s pacientom si prečítajte príručku pre pacientov, ktorým je podávaná LEMTRADA, a písomnú informáciu pre používateľa. Pripomeňte pacientovi, že musí pozorne sledovať výskyt príznakov súvisiacich s autoimunitnými ochoreniami a v prípade akýchkoľvek obáv vyhľadať lekársku pomoc.

K dispozícii sú aj vzdelávacie materiály pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti:

- Príručka na používanie LEMTRADY pre zdravotníckych pracovníkov
- Modul odbornej prípravy na používanie LEMTRADY
- Kontrolný zoznam pre lekára predpisujúceho LEMTRADU

Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (dostupnom na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky uvedenej vyššie).

Informácie o príprave LEMTRADY na podanie a o monitorovaní pacienta

- Pacienti sa majú bezprostredne pred infúznym podaním LEMTRADY premedikovať kortikosteroidmi počas prvých 3 dní každého cyklu liečby. Pred podaním LEMTRADY možno zvážiť aj premedikáciu antihistaminikami a/alebo antipyretikami.
- Počas liečby a 1 mesiac po ukončení liečby sa má všetkým pacientom podávať látka proti orálnemu herpesu. V klinických štúdiách sa pacientom podával aciclovir 200 mg dvakrát denne alebo ekvivalent.
- Na začiatku liečby urobte testy a skrining, ako je opísané v časti 4 súhrnu charakteristických vlastností lieku.
- Obsah injekčných liekoviek sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Nepoužívajte, ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený.
INJEKČNÝMI LIEKOVKAMI PRED POUŽITÍM NETRASTE.
- Pomocou aseptickkej techniky natiahnite 1,2 ml LEMTRADY z injekčnej liekovky a vstreknite ju do 100 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo do infúzneho roztoku glukózy (5 %). Kvôli zmiešaniu roztoku sa má vak jemne prevrátiť. Na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku sa musí postupovať opatrne, pretože neobsahuje žiadne konzervačné látky.
- Infúzny roztok LEMTRADY podávajte intravenóznou infúziou počas približne 4 hodín.
- K infúznemu roztoku LEMTRADY sa nesmú pridávať žiadne iné lieky a ani nemôžu byť súčasne podávané tou istou intravenóznou cestou.
- Odporúča sa použiť liek okamžite po zriadení z dôvodu možného rizika vzniku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom čas použitia nemá byť dlhší ako 8 hodín pri teplote 2°C až 8°C a produkt treba chrániť pred svetlom.
- Musia sa dodržiavať postupy na riadne zaobchádzanie s liekom a jeho likvidáciu. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.
- Po každom podaní infúzie sa u pacienta majú pozorovať reakcie súvisiace s podaním infúzie počas 2 hodín. V prípade potreby možno zahájiť symptomatickú liečbu – pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. Pokračujte v testoch na výskyt autoimunitných ochorení u pacienta každý mesiac počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie. Ďalšie informácie nájdete v príručke na používanie LEMTRADY pre zdravotníckych pracovníkov alebo v súhrne charakteristických vlastností lieku (dostupnom na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky uvedenej vyššie).

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre alemtuzumab, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Listerióza/Listeria meningitis

Lieky, ktoré sú schopné ovplyvňovať imunitný systém ako Lemtrada, sa môžu spájať so zvýšeným rizikom oportúnnych infekcií. Celkovo bolo identifikovaných 5 hlásených prípadov pochádzajúcich z EÚ. U jedného pacienta so sklerózou multiplex, liečeného alemtuzumabom v klinickom skúšaní, ktorý bol zaradený do štúdie CAMMS223, sa objavila listeria meningitis a v spontánných hláseniach po uvedení na trh štyri prípady buď systémovej listeriózy alebo meningitídy vyvolanej *Listeriu monocytogenes*.

Bradykardia ako nežiaduci účinok súvisiaci s infúziou

V klinických skúšaní bolo hlásených sedemdesiatjeden prípadov (u 55 pacientov) bradykardie (z ktorých dva boli posúdené ako závažné, ostatné ako nezávažné). Celkovo bolo v týchto skúšaní vystavených alemtuzumabu 1505 pacientov. Okrem toho, tridsaťdeväť prípadov bradykardie (z ktorých osem bolo posúdených ako závažných, ostatné ako nezávažné) bolo zaznamenaných z hlásení po uvedení alemtuzumabu na trh, od 1. mája 2015. Každý z desiatich závažných prípadov zahŕňajúcich bradykardiu sa vyskytol v súvislosti s reakciami spojenými s infúziou.

Preto, vzhľadom na predložené údaje v hodnotenom PSUR, považuje PRAC tieto zmeny v písomnej informácii o lieku s obsahom alemtuzumabu za oprávnené. Časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušné časti písomnej informácie boli aktualizované.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre alemtuzumab je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho alemtuzumab je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).