

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LEMTRADA 12 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje alemtuzumabum 12 mg v 1,2 ml (10 mg/ml).

Alemtuzumab je monoklonální protilátka produkovaná v suspenzní kultuře savčích buněk (ovariální buňky křečika čínského) v živném médiu technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý nebo lehce nažloutlý koncentrát s pH 7,0 – 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LEMTRADA je indikován k léčbě dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) v aktivním stádiu onemocnění definovaném klinickými příznaky nebo nálezem daným zobrazovacími metodami (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem LEMTRADA má být zahájena a sledována neurologem se zkušenostmi v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou (RS). Musí být k dispozici odborníci a vybavení potřebné k rychlé diagnóze a zvládnutí nejčastějších nežádoucích účinků, především autoimunitně podmíněných stavů a infekcí.

Je třeba mít k dispozici prostředky na zvládnutí hypersenzitivity a/nebo anafylaktických reakcí.

Pacienti léčení přípravkem LEMTRADA musí dostat Kartu pacienta a Příručku pro pacienta a musí být informováni o rizicích přípravku LEMTRADA (viz také příbalová informace).

Dávkování

Doporučená dávka alemtuzumabu je 12 mg/den podávaná intravenózní infuzí ve 2 úvodních léčebných cyklech, v případě potřeby až ve 2 dalších léčebných cyklech.

Úvodní léčba ve 2 léčebných cyklech:

- První léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 60 mg).
- Druhý léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných 12 měsíců po prvním léčebném cyklu.

V případě potřeby je možné zvážit až další dva léčebné cykly (viz bod 5.1):

- Třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných nejméně 12 měsíců po předchozím léčebném cyklu u pacientů s aktivní RS definovanou klinickými nebo zobrazovacími metodami (viz bod 5.1).

Zmeškané dávky nemají být podány ve stejný den jako plánovaná dávka.

Následné sledování pacientů

Léčba se doporučuje jako úvodní léčba ve 2 léčebných cyklech (viz dávkování) v případě potřeby až ve 2 dalších léčebných cyklech s bezpečnostním následným sledováním pacientů od zahájení prvního léčebného cyklu až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi druhého léčebného cyklu. Je-li podáván další třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus, pokračuje následné sledování až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi (viz bod 4.4).

Před léčbou

Pacientům má být po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu bezprostředně před podáním přípravku LEMTRADA podána premedikace kortikosteroidy. V klinických studiích byli pacienti po dobu prvních 3 dnů každého léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA premedikováni 1000 mg methylprednisolonu.

Před podáním přípravku LEMTRADA lze zvážit premedikaci antihistaminiky a/nebo antipyretiky.

Všem pacientům má být podávána perorální profylaxe herpetické infekce zahájená první den každého léčebného cyklu a trvající do uplynutí nejméně 1 měsíce od ukončení léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA (viz také „Infekce“ v bodě 4.4). V klinických studiích byl pacientům podáván aciklovir v dávce 200 mg dvakrát denně nebo jeho ekvivalent.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Klinické studie nezahrnovaly pacienty ve věku nad 61 let a nebylo možné stanovit, zda na léčbu odpovídají jinak než mladší pacienti.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Přípravek LEMTRADA nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku LEMTRADA u dětí s RS ve věku od 0 do 18 let nebyla zatím stanovena. Použití alemtuzumabu k léčbě roztroušené sklerózy u dětí od narození do věku 10 let nemá žádné opodstatnění. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek LEMTRADA musí být před infuzí naředěn. Naředěný roztok se má podávat intravenózní infuzí po dobu přibližně 4 hodin.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV).

Pacienti se závažnou aktivní infekcí až do vyléčení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s neaktivním onemocněním nebo stabilizovaných na stávající léčbě se přípravek LEMTRADA nedoporučuje.

Pacienti léčení přípravkem LEMTRADA musí dostat příbalovou informaci, Kartu pacienta a Příručku pro pacienta. Před léčbou musí být pacienti informováni o jejích rizicích a přínosech a o nutnosti zavázat se ke sledování od zahájení léčby až do uplynutí 48 měsíců po poslední infuzi přípravku LEMTRADA v druhém léčebném cyklu. Je-li podáván další léčebný cyklus, bezpečnostní následné sledování má pokračovat až 48 měsíců po poslední infuzi.

Autoimunita

Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů, včetně imunitní trombocytopenické purpury (ITP), poruch štítné žlázy nebo ojediněle nefropatií (např. onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů) a autoimunitní hepatitidy (AIH). U pacientů s jiným předchozím autoimunitním onemocněním než je RS, je třeba dbát opatrnosti, ačkoliv dostupná data naznačují, že po léčbě přípravkem LEMTRADA nedochází ke zhoršení tohoto již dříve přítomného autoimunitního onemocnění.

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

U 12 (1 %) pacientů léčených v kontrolovaných klinických studiích s RS byly pozorovány závažné případy ITP (což odpovídá roční míře 4,7 případů/1000 pacientoroků). Kromě toho bylo pozorováno 12 dalších závažných případů ITP s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximálně 12 let) (kumulativní roční míra 2,8 případů/1000 pacientoroků). U jednoho pacienta se rozvinula ITP, která proběhla nepozorovaně ještě před zařazením požadavku na měsíční kontroly krve. Pacient zemřel na krvácení do mozku. V 79,5 % případů se nástup ITP obecně objevuje mezi 1. a 4. rokem po první expozici. Nicméně v některých případech se ITP rozvinula po letech. Příznaky ITP mohou zahrnovat (mimo jiné) snadnou tvorbu modřin, petechie, samovolné krvácení sliznic (např. epistaxe, hemoptýza), nepravidelné nebo silnější menstruační krvácení, než je obvyklé. Hemoptýza může rovněž svědčit pro anti-GBM onemocnění (viz níže) a je třeba provést odpovídající diferenciální diagnostiku. Pacientovi je třeba připomenout, aby nadále věnoval pozornost příznakům, které se mohou objevit, a aby při jakýchkoliv pochybách vyhledal okamžitou lékařskou pomoc.

Před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze je vhodné odebrat kompletní krevní obraz s diferenciálem. Po tomto období má být testování prováděno na základě klinických nálezů naznačujících ITP. Kompletní krevní obraz je třeba neprodleně odebrat také tehdy, existuje-li podezření na ITP.

Pokud je nástup ITP potvrzen, je nutné ihned zahájit odpovídající lékařskou intervenci, případně odeslat pacienta neprodleně k odborníkovi. Data z klinických studií s RS ukazují, že dodržování požadavků na sledování krve a edukace ve věci rozpoznávání známek a příznaků ITP vedou k časně detekci a léčbě ITP, kdy většina případů odpovídala na léčbu první linie.

Potenciální riziko spojené s opakovanou léčbou přípravkem LEMTRADA po výskytu ITP není známo.

Nefropatie

V klinických studiích s RS byly pozorovány nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM), u 6 (0,4 %) pacientů s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximálně 12 let); obecně se objevovaly do 39 měsíců po posledním podání přípravku LEMTRADA. V průběhu klinických studií došlo ke 2 případům anti-GBM onemocnění. Oba případy byly závažné, byly zjištěny brzo díky klinickému a laboratornímu monitorování a po léčbě měly pozitivní výsledek.

Mezi klinické manifestace nefropatie může patřit zvýšení sérového kreatininu, hematurie a/nebo proteinurie. Ačkoli to nebylo v klinických studiích pozorováno, při anti-GBM onemocnění může být alveolární krvácení manifestované jako hemoptýza. Hemoptýza může rovněž svědčit pro ITP (viz výše) a je třeba provést odpovídající diferenciální diagnózu. Pacientovi je třeba připomenout, aby nadále věnoval pozornost

příznakům, které se mohou objevit, a aby při jakýchkoliv pochybách vyhledal okamžitou lékařskou pomoc. Anti-GBM onemocnění může vést k selhání ledvin vyžadujícímu dialýzu a/nebo (pokud není rychle léčeno) transplantaci a ponechá-li se neléčeno, může být život ohrožující.

Před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze je vhodné provádět měření hladiny sérového kreatininu. Mikroskopickou analýzu moči je vhodné provádět před zahájením a poté v měsíčních intervalech až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze. Pozorování klinicky významných změn od výchozí hodnoty sérového kreatininu, nevysvětlitelná hematurie a/nebo proteinurie vyžadují další vyhodnocení s ohledem na možné nefropatie, včetně případného okamžitého odeslání pacienta k odborníkovi. Časnou detekcí a léčbou nefropatií lze dosáhnout snížení rizika špatných výsledků. Po tomto období má být testování provedeno na základě klinických nálezů naznačujících nefropatii.

Potenciální riziko spojené s opakovanou léčbou přípravkem LEMTRADA po výskytu nefropatie není známo.

Poruchy štítné žlázy

V klinických studiích s RS byly endokrinní poruchy zahrnující autoimunitní poruchy štítné žlázy pozorovány u 36,8 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximálně 12 let) od první expozice přípravku LEMTRADA. Incidence poruch štítné žlázy byla vyšší u pacientů s anamnézou těchto poruch jak ve skupině léčené přípravkem LEMTRADA, tak ve skupině s interferonem beta 1a (IFNB-1a). U pacientů s poruchou štítné žlázy má být přípravek LEMTRADA podáván pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyší případná rizika. Pozorované autoimunitní poruchy štítné žlázy zahrnovaly hypertyreózu a hypotyreózu. Většina případů byla lehká až středně závažná. Došlo k vážným případům endokrinních poruch u 4,4 % pacientů, přičemž Basedowova choroba (také známá jako Gravesova nemoc), hypertyreóza, hypotyreóza, autoimunitní tyreoiditida a struma se objevily u více než 1 pacienta. Většina případů týkající se štítné žlázy byla zvládnuta konvenční farmakoterapií, nicméně u některých pacientů byla nutná chirurgická intervence. Pacientům, u nichž se rozvinuly potíže se štítnou žlázou, nebyla v klinických studiích opakovaná léčba přípravkem LEMTRADA povolena. Ačkoli jsou zkušenosti omezené, u pacientů, kteří byli opakovaně léčeni, obecně nedocházelo ke zhoršení závažnosti poruchy štítné žlázy. Další léčbu přípravkem LEMTRADA je třeba individuálně zvažovat na základě klinického stavu daného pacienta.

Funkční testy štítné žlázy, např. hladin tyreostimulačního hormonu, mají být provedeny před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce až do uplynutí 48 měsíců od poslední infuze. Po tomto období má být testování prováděno na základě klinických nálezů svědčících pro dysfunkci štítné žlázy.

Onemocnění štítné žlázy představuje zvláštní riziko u těhotných žen (viz bod 4.6).

V klinických studiích se u 74 % pacientů s pozitivními protilátkami proti tyroidální peroxidáze (anti-TPO) na začátku rozvinuly potíže se štítnou žlázou ve srovnání s 38 % pacientů, kteří měli na začátku léčby negativní status. Velká většina (přibližně 80 %) pacientů, u nichž byly po léčbě přítomny potíže se štítnou žlázou, měla na začátku negativní protilátky anti-TPO. Proto se, bez ohledu na stav protilátek anti-TPO před léčbou, mohou u pacientů rozvinout nežádoucí účinky na štítnou žlázu a je nezbytné všechny testy provádět pravidelně, jak bylo popsáno výše.

Cytopenie

Vzácně byla v klinických studiích s RS hlášena podezření na autoimunitní cytopenie, jako je neutropenie, hemolytická anémie a pancytopenie. K monitorování cytopenií mají být použity výsledky kompletního krevního obrazu (viz ITP výše). Pokud je cytopenie potvrzena, je nutné ihned zahájit odpovídající lékařskou intervenci, případně odeslat pacienta k odborníkovi.

Autoimunitní hepatitida a jaterní poškození

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny případy jaterního poškození včetně zvýšení sérových aminotransferáz a autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů). Před léčbou a během léčby má být vyhodnocena funkce jater. Pacienti mají být informováni o riziku jaterního poškození a souvisejících symptomech. V případě těchto symptomů má být léčba znovu zahájena pouze po pečlivém zvážení.

Reakce spojené s infuzí (IAR)

V klinických studiích byly reakce spojené s infuzí (IAR) definovány jako jakékoli nežádoucí příhody vyskytující se během 24 hodin od infuze přípravku LEMTRADA. K většině z nich může docházet následkem uvolnění cytokinu během infuze. Většina pacientů léčených přípravkem LEMTRADA v klinických studiích s RS prodělala lehké až středně závažné IAR během a/nebo až do 24 hodin po podání přípravku LEMTRADA 12 mg. Výskyt IAR byl vyšší v léčebném cyklu 1, než v následných cyklech. Ze všech údajů získaných ze sledování, včetně pacientů, kterým byly podány další léčebné cykly, zahrnovaly nejčastější IAR bolest hlavy, vyrážku, pyrexii, nauzeu, kopřivku, pruritus, insomnii, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoii, dysgeuzii, hrudní diskomfort, generalizovanou vyrážku, tachykardii, bradykardii, dyspepsii, závrať a bolest. K závažným nežádoucím účinkům došlo u 3 % pacientů a zahrnovaly případy bolesti hlavy, pyrexie, kopřivky, tachykardie, fibrilace síní, nauzey, hrudního diskomfortu a hypotenze. Klinická manifestace anafylaxe se může jevit stejná jako klinická manifestace reakcí souvisejících s infuzí, ale má sklon být závažnější nebo případně život ohrožující. Reakce připisované anafylaxi bývají oproti reakcím souvisejícím s infuzí hlášeny ojediněle.

Doporučuje se pacienty premedikovat, aby se zmírnil účinek reakcí na infuzi (viz bod 4.2).

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích dostala alespoň před jednou infuzí přípravku LEMTRADA antihistaminika a/nebo antipyretika. K IAR může u pacientů dojít navzdory premedikaci. Během infuze přípravku LEMTRADA a 2 hodiny po jejím ukončení se doporučuje sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou reakce na infuzi. Pokud dojde k IAR, poskytněte v případě potřeby odpovídající symptomatickou léčbu. Pokud není infuze dobře tolerována, lze prodloužit její trvání. Pokud dojde k závažným reakcím na infuzi, zvažte okamžité přerušení podávání intravenózní infuze. V klinických studiích byly anafylaxe a závažné reakce vyžadující přerušení léčby velmi vzácné.

Lékaři mají vzít v úvahu kardiologickou anamnézu pacienta, protože reakce související s infuzí mohou zahrnovat příznaky jako je tachykardie.

Je třeba mít k dispozici prostředky na zvládnutí anafylaxe a závažných nežádoucích účinků.

Další závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA

V postmarketingovém období byly hlášeny případy plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, cévní mozkové příhody (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody) a cervikocefalické (např. vertebrální tepny, karotidy) arteriální disekce. Reakce se mohou vyskytnout po jakémkoliv dávce v průběhu léčby. Ve většině případů byla doba propuknutí během 1–3 dnů od infuze přípravku LEMTRADA. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a mají být poučeni, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků.

Před infuzí přípravku LEMTRADA a pravidelně během ní mají být monitorovány vitální funkce, včetně měření krevního tlaku. Pokud jsou pozorovány klinicky významné změny vitálních funkcí, je třeba podávání infuze ukončit a zvážit další monitorování, včetně EKG.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

V postmarketingovém období byla u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA hlášena HLH. HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivace charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. Je spojován s vysokou mírou mortality, pokud není včas rozpoznán a léčen. Příznaky byly hlášeny během několika měsíců až čtyř let po zahájení léčby. Pacienti, u kterých se objeví včasné projevy patologické imunitní aktivace, mají být ihned vyšetřeni a má být zvážena diagnóza HLH.

Infekce

Infekce se objevily u 71 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg ve srovnání s 53 % pacientů léčených subkutánním interferonem beta-1a [IFNB 1a] (44 µg 3krát týdně) v kontrolovaných klinických studiích s RS trvajícími až 2 roky a byly převážně lehké až středně závažné. Infekce, které se u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA objevovaly častěji než u pacientů na IFNB 1a, zahrnovaly nazofaryngitidu, infekci močových cest, infekci horních dýchacích cest, sinusitidu, herpes labialis, chřipku a bronchitidu. Závažné infekce se v kontrolovaných klinických studiích s RS objevily u 2,7 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA ve srovnání s 1 % pacientů léčených IFNB-1a. Závažné infekce ve skupině s přípravkem LEMTRADA byly následující: apendicitida, gastroenteritida, pneumonie, herpes zoster a zubní infekce. Infekce obecně trvaly obvyklou dobu a byly zvládnuty konvenční farmakoterapií.

Kumulativní roční míra infekcí byla 0,99 s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximum 12 let) po první expozici přípravku LEMTRADA, v porovnání s 1,27 roku u kontrolních klinických studií.

Závažné infekce způsobené virem varicella zoster včetně primární varicelly a reaktivace viru varicella zoster se u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg objevovaly častěji (0,4 %) ve srovnání s léčbou IFNB-1a (0 %). U pacientek léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg byla rovněž hlášena cervikální infekce způsobená lidskými papilomaviry (HPV) včetně cervikální dysplazie a anogenitálních kondylomat (2 %). U pacientek se doporučuje jednou ročně provádět testování HPV.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny cytomegalovirové infekce, včetně případů reaktivace cytomegaloviru. Většina případů se vyskytla během prvních 2 měsíců podávání alemtuzumabu. Před zahájením léčby je vhodné přihlídnout k vyhodnocení imunitního sérostatusu podle místních pokynů.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA a IFNB-1a byla v kontrolovaných klinických studiích hlášena tuberkulóza. U 0,3 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byla hlášena aktivní a latentní tuberkulóza, včetně několika případů diseminované tuberkulózy (nejčastěji v endemických oblastech). V souladu s místními předpisy musí být před zahájením léčby u všech pacientů zhodnocena aktivní i neaktivní („latentní“) infekce tuberkulózou.

Listerióza/listeriózní meningitida byla hlášena u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA zpravidla do jednoho měsíce po podání infuze s přípravkem LEMTRADA. Pro snížení tohoto rizika infekce se pacienti, kterým byla podána infuze s přípravkem LEMTRADA, mají vyvarovat dva týdny před podáním, během podání a po dobu alespoň jednoho měsíce po podání infuze s přípravkem LEMTRADA konzumaci syrového nebo nedostatečně tepelně upraveného masa, měkkých sýrů a nepasterizovaných mléčných výrobků.

V kontrolovaných klinických studiích s RS docházelo u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA mnohem častěji k povrchovým mykotickým infekcím, především pak k orální a vaginální kandidóze (12 %), než u pacientů léčených IFNB-1a (3 %).

U pacientů, kterým byla podána infuze s přípravkem LEMTRADA, byla hlášena pneumonitida. Většina případů nastala během prvního měsíce po léčbě přípravkem LEMTRADA. Pacienti mají být poučeni, aby hlásili příznaky pneumonitidy, které mohou zahrnovat dušnost, kašel, sípání, bolest nebo svírání na hrudi a hemoptýzu.

Zahájení léčby přípravkem LEMTRADA má být odloženo u pacientů s těžkou aktivní infekcí až do jejího úplného zvládnutí. Pacienti používající přípravek LEMTRADA mají být poučeni, aby hlásili příznaky infekcí lékaři.

První den léčby přípravkem LEMTRADA má být zahájena profylaxe perorálním antiherpetikem, která má trvat až do uplynutí nejméně 1 měsíce od ukončení každého léčebného cyklu. V klinických studiích byl pacientům podáván aciklovir v dávce 200 mg dvakrát denně nebo jeho ekvivalent.

Přípravek LEMTRADA nebyl podáván k léčbě RS souběžně s nebo v návaznosti na antineoplastickou nebo imunosupresivní léčbou. Tak jako u ostatní imunomodulační léčby je třeba při zvažování podávání přípravku

LEMTRADA uvážit možné kombinované účinky na pacientův imunitní systém. Souběžné podávání přípravku LEMTRADA s jakoukoli z těchto terapií může zvýšit riziko imunosuprese.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se souvislosti přípravku LEMTRADA a reaktivace viru hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV), neboť pacienti s prokázanou aktivní nebo chronickou infekcí byli z klinických studií vyloučeni. Před zahájením podávání přípravku LEMTRADA je vhodné zvážit zhodnocení stavu pacientů s vysokým rizikem infekce HBV a/nebo HCV. Také je třeba dbát opatrnosti při předepisování přípravku LEMTRADA pacientům, kteří jsou nosiči HBV a/nebo HCV, neboť tyto pacienti mohou být ohroženi nevratným jaterním poškozením kvůli možné reaktivaci viru v důsledku jejich předcházejícího stavu.

Akutní akalkulózní cholecystitida

Přípravek LEMTRADA může zvýšit riziko akutní akalkulózní cholecystitidy. V klinicky kontrolovaných studiích se u 0,2 % RS pacientů léčených přípravkem LEMTRADA rozvinula akutní akalkulózní cholecystitida ve srovnání s 0% pacientů léčených INF-1a. Během postmarketingového používání byly u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA hlášeny další případy akutní akalkulózní cholecystitidy. Doba do nástupu symptomů byla v rozmezí od méně než 24 hodin až 2 měsíců po infuzi přípravku LEMTRADA. Většina pacientů byla léčena konzervativně antibiotiky a uzdravili se bez nutnosti chirurgického zákroku, zatímco další podstoupili cholecystektomii. Symptomy akutní akalkulózní cholecystitidy zahrnují bolest břicha, citlivost břicha, horečku, nauzeu a zvracení. Akutní akalkulózní cholecystitida je stav, který může být spojen s vysokou mírou morbidit a mortality, pokud není včas diagnostikován a léčen. Pacienti s podezřením na akutní akalkulózní cholecystitidu mají být neodkladně vyšetřeni a léčeni.

Malignita

Tak jako u ostatní imunomodulační léčby je třeba postupovat s opatrností při zahájení léčby přípravkem LEMTRADA u pacientů s dříve přítomnou a/nebo stávající malignitou. V současnosti není známo, zda přípravek LEMTRADA představuje větší riziko pro rozvoj malignity štítné žlázy, protože autoimunita proti štítné žláze může být sama o sobě rizikovým faktorem pro malignitu štítné žlázy.

Antikoncepce

U myši byl během březosti a po porodu pozorován placentární přenos a potenciální farmakologická aktivita. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 4 měsíce po léčebném cyklu přípravkem LEMTRADA používat účinná antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

Vakcíny

Doporučuje se, aby požadavky na lokální imunizaci byly u pacientů splněny alespoň 6 týdnů před začátkem léčby přípravkem LEMTRADA. Schopnost vyvolat imunitní odpověď na jakoukoli vakcínu po léčbě přípravkem LEMTRADA nebyla hodnocena.

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami po léčebném cyklu přípravkem LEMTRADA nebyla formálně hodnocena v kontrolovaných klinických studiích s RS a tato léčba nemá být podána pacientům s RS, kteří v nedávné době podstoupili cyklus léčby přípravkem LEMTRADA.

Testování na protilátky proti viru varicella zoster / vakcinace

Tak jako u všech imunitu modulujících léčivých přípravků před zahájením léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA mají být pacienti, kteří dle anamnézy neprodělali plané neštovice nebo nebyli očkovaní proti viru varicella zoster (VZV), otestováni na protilátky proti VZV. Před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA má být u pacientů s negativními protilátkami zvážena vakcinace proti VZV. Aby byl dosažen plný účinek vakcinace proti VZV, je zapotřebí odložit léčbu přípravkem LEMTRADA 6 týdnů po vakcinaci.

Doporučené laboratorní testy k monitorování pacientů

Laboratorní testy mají být prováděny v pravidelných intervalech do 48 měsíců po posledním léčebném cyklu přípravkem LEMTRADA, aby se zajistilo zjištění časných známek autoimunitního onemocnění:

- Kompletní krevní obraz s diferenciálem (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech).
- Hladiny sérového kreatininu (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech).
- Mikroskopická analýza moči (před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech).
- Test funkce štítné žlázy, jako je hladina tyreostimulačního hormonu (před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce).

Po tomto období budou jakékoli klinické nálezy naznačující nefropatii nebo dysfunkci štítné žlázy vyžadovat další testování.

Informace získané z používání alemtuzumabu před registrací přípravku LEMTRADA mimo společností sponzorované studie

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny před registrací přípravku LEMTRADA během používání alemtuzumabu k léčbě chronické lymfatické leukémie z B buněk (B-CLL) a také k léčbě dalších poruch, obecně při vyšších a častějších dávkách (např. 30 mg), než jaké jsou doporučeny při léčbě RS. Jelikož jsou tyto reakce hlášeny dobrovolně z populace neupřesněné velikosti, není vždy možné spolehlivě stanovit jejich frekvenci ani určit příčinný vztah k expozici alemtuzumabu.

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní příhody hlášené u pacientů léčených alemtuzumabem zahrnují neutropenii, hemolytickou anemii (včetně jednoho fatálního případu), získanou hemofilii, anti-GBM onemocnění a onemocnění štítné žlázy. U pacientů bez RS léčených alemtuzumabem byly hlášeny závažné a někdy fatální autoimunitní onemocnění, včetně autoimunitní hemolytické anemie, autoimunitní trombocytopenie, aplastické anemie, syndromu Guillain-Barré a chronické zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuropatie. U jednoho onkologického pacienta léčeného alemtuzumabem byl hlášen pozitivní Coombsův test. U jednoho onkologického pacienta léčeného alemtuzumabem byla hlášena fatální příhoda reakce štetu proti hostiteli související s transfuzí.

Reakce spojené s infuzí

U pacientů bez RS léčených alemtuzumabem byly při vyšších a častějších dávkách, než se používají u RS, pozorovány závažné a někdy fatální IAR, včetně bronchospasmu, hypoxie, synkopy, plicních infiltrátů, syndromu akutní respirační tísně, respirační zástavy, infarktu myokardu, arytmií, akutní srdeční insuficience a srdeční zástavy. Rovněž byla hlášena těžká anafylaxe a další hypersenzitivní reakce včetně anafylaktického šoku a angioedému.

Infekce a infestace

U pacientů bez RS léčených alemtuzumabem vyššími a častějšími dávkami, než se používají u RS, byly hlášeny závažné a někdy fatální virové, bakteriální, protozoální a mykotické infekce, včetně těch, které jsou důsledkem reaktivace latentních infekcí. U pacientů s B-CLL s léčbou i bez léčby alemtuzumabem byla hlášena progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Frekvence PML u pacientů s B-CLL léčených alemtuzumabem není vyšší než frekvence z normálního prostředí.

Poruchy krve a lymfatického systému

U pacientů bez RS byly hlášeny vážné krvácivé reakce.

Srdeční poruchy

U pacientů bez RS léčených alemtuzumabem, kteří byli dříve léčeni potenciálně kardiotoxickými látkami, bylo hlášeno městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie a snížená ejekční frakce.

Lymfoproliferativní poruchy spojované s virem Epstein-Barr

Mimo společností sponzorované studie byly pozorovány lymfoproliferativní poruchy spojované s virem Epstein-Barr.

Přípravek LEMTRADA obsahuje draslík a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů s RS nebyly vedeny žádné formální studie lékových interakcí s přípravkem LEMTRADA za použití doporučené dávky. V kontrolované klinické studii u pacientů s RS nedávno léčených beta interferonem a glatiramer-acetátem bylo nutné léčbu přerušit 28 dnů před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Sérové koncentrace byly nízké nebo nedetekovatelné během cca 30 dnů po každé léčebné kúře. Ženy ve fertilním věku proto musí během léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA a dále po dobu 4 měsíců po ukončení každého cyklu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání alemtuzumabu těhotným ženám jsou omezené. Přípravek LEMTRADA lze podávat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos odůvodní možné riziko pro plod.

Je známo, že lidský IgG prostupuje placentární bariérou; alemtuzumab může placentární bariérou prostupovat také, a tím představovat potenciální riziko pro plod. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známo, zda alemtuzumab může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotným ženám, nebo zda může ovlivnit schopnost reprodukce.

Onemocnění štítné žlázy (viz bod 4.4 *Poruchy štítné žlázy*) představuje u těhotných žen zvláštní riziko. Bez léčby hypotyreózy existuje v těhotenství zvýšené riziko spontánního potratu a účinků na plod ve smyslu mentální retardace a nanismu. U matek s Gravesovou nemocí se protilátky proti receptorům tyreostimulačního hormonu matky mohou přenášet do vyvíjejícího se plodu a způsobit přechodnou novorozeneckou Gravesovu nemoc.

Kojení

Alemtuzumab byl detekován v mléce a u mláďat kojících samic myší.

Není známo, zda je alemtuzumab vylučován do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojeneho novorozence/kojence nelze vyloučit. Proto během každého léčebného cyklu přípravkem LEMTRADA a také po dobu 4 měsíců po podání poslední infuze každého léčebného cyklu má být kojení přerušeno. Přínos imunity získané z mateřského mléka však může u kojeneho novorozence/kojence převážet riziko z potenciální expozice alemtuzumabu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné adekvátní klinické bezpečnostní údaje o vlivu přípravku LEMTRADA na fertilitu. V podstudii u 13 pacientů (mužů) léčených přípravkem LEMTRADA (léčených buď 12 mg nebo 24 mg) nebyly zjištěny žádné známky aspermie, azoospermie, konzistentně sníženého počtu spermií, poruch motility ani zvýšení počtu morfologických abnormalit spermií.

Je známo, že CD52 je přítomný v reprodukčních tkáních lidí a hlodavců. Údaje získané ve studiích na zvířatech ukazovaly účinky na fertilitu humanizovaných myší (viz bod 5.3), nicméně potenciální vliv na lidskou fertilitu během období expozice není na základě dostupných údajů znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek LEMTRADA má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Většina pacientů prodělá IAR, které se objeví do 24 hodin od léčby přípravkem LEMTRADA. Některé z IAR (např. závratě) mohou dočasně ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje a je třeba dbát opatrnosti až do jejich odeznění.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu v klinických studiích

Celkem 1 486 pacientů léčených přípravkem LEMTRADA (12 mg nebo 24 mg) představovalo bezpečnostní populaci souhrnné analýzy klinických studií RS s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximum 12 let), s výsledkem 8 635 pacientoroků bezpečnostního následného sledování.

Nejdůležitější nežádoucí účinky jsou autoimunitní (ITP, poruchy štítné žlázy, nefropatie, cytopenie), IAR a infekce. Jsou popsány v bodě 4.4.

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku LEMTRADA ($u \geq 20$ % pacientů) byly vyrážka, bolest hlavy, pyrexie a infekce dýchacích cest.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Níže uvedená tabulka je založena na souhrnných bezpečnostních údajích všech pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg během všech dostupných následných sledování v klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů (SOC) a preferované terminologie (PT) MedDRA. Frekvence jsou definovány dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky ve studii 1, 2, 3 a 4 pozorované u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, herpetická infekce ¹	Infekce herpes zoster ² , infekce dolních cest dýchacích, gastroenteritida, orální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, chřipka, ušní infekce, pneumonie, vaginální infekce, zubní infekce	Onychomykóza, gingivitida, mykotická infekce kůže, tonzilitida, akutní sinusitida, celulitida, pneumonitida, tuberkulóza, cytomegalovirová infekce		Listerióza/listeriózní meningitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnují cysty a polypy)		Kožní papilom			
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie, leukopenie, včetně neutropenie	Lymfadenopatie, imunitní trombocytopenická purpura, trombocytopenie, anémie, snížený	Pancytopenie, hemolytická anémie	Hemofagocytická lymfohistiocytóza	

		hematokrit, leukocytóza			
Poruchy imunitního systému		Syndrom uvolňování cytokinů*, hypersenzitivita včetně anafylaxe*			
Endokrinní poruchy	Basedowova choroba, hypertyreóza, hypotyreóza,	Autoimunitní tyreoiditida včetně subakutní tyreoiditidy, struma, pozitivní protilátky proti štítné žláze			
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy		Insomnie*, úzkost, deprese			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	Relaps RS, závrat*, hypestezie, parestezie, tremor, dysgeuzie*, migréna*	Smyslové poruchy, hyperestezie, tenzní bolest hlavy		Cévní mozková příhoda, (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody)***, cervikocofalická arteriální disekce**
Poruchy oka		Konjunktivitida, endokrinní oftalmopatie, rozmazané vidění	Diplopie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolest uší		
Srdeční poruchy	Tachykardie*	Bradykardie*, palpitace*	Fibrilace síní*		Infarkt myokardu**
Cévní poruchy	Zrudnutí*	Hypotenze*, hypertenze*			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe*, kašel, epistaxe, škytavka, orofaryngeální bolest, astma	Pocit sevření hrdla*, podráždění v krku		Plicní alveolární krvácení**
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*	Bolest břicha, zvracení, průjem, dyspepsie*, stomatitida	Zácpa, gastroesofageální reflux, krvácení z dásní, sucho v ústech, dysfagie, gastrointestinální poruchy, hematochezie		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Cholecystitida včetně akalkulózní cholecystitidy a akutní		

			akalkulózní cholecystitidy		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kopřivka*, vyrážka*, pruritus*, generalizovaná vyrážka	Erytém*, ekchymóza, alopecie, hyperhidróza, akné, kožní léze, dermatitida	Puchýř, noční poty, otok obličeje, ekzém		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie, svalová slabost, artralgie, bolest zad, bolest v končetině, svalové spazmy, bolest krku, muskuloskeletální bolest	Muskuloskeletální ztuhlost, diskomfort končetin		
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie, hematurie	Nefrolitiáza, ketonurie, nefropatie včetně anti-GBM onemocnění		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie, nepravidelná menstruace	Cervikální dysplazie, amenorea		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie*, únava*, třesavka*	Hrudní diskomfort*, zimnice*, bolest*, periferní edém, astenie, příznaky připomínající chřipku, malátnost, bolest v místě infuze			
Vyšetření		Zvýšený kreatinin v krvi	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, snížený počet erytrocytů, pozitivní test na bakterie, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení objemu buněk		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Kontuze, reakce spojené s infuzí			

¹Herpetické infekce zahrnují: herpes úst, herpes simplex, herpes genitalis, herpetické infekce, genitální herpes simplex, herpetická dermatitida, herpes simplex oka, sérologicky pozitivní herpes simplex.

²Infekce herpes zoster zahrnují: herpes zoster, diseminované kožní infekce herpes zoster, herpes zoster oka, oční herpes, neurologické infekce herpes zoster, meningitida herpes zoster.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Termíny označené hvězdičkou (*) v tabulce 1 zahrnují nežádoucí účinky uváděné jako reakce spojené s infuzí.

Termíny označené dvěma hvězdičkami (**) v tabulce 1 zahrnují nežádoucí účinky pozorované během postmarketingového sledování, které se objevily ve většině případů během 1–3 dnů od infuze přípravku LEMTRADA, po jakékoliv dávce v průběhu léčby

Neutropenie

Během 2 měsíců po infuzi přípravku LEMTRADA byly hlášeny případy závažné (včetně fatální) neutropenie.

Bezpečnostní profil v dlouhodobém následném sledování

Typ nežádoucích účinků včetně jejich závažnosti pozorovaných ve skupinách léčených přípravkem LEMTRADA ve všech dostupných následných sledováních včetně pacientů, kteří absolvovali další léčebné cykly, byl podobný jako u pacientů v aktivně kontrolovaných studiích. Výskyt IAR byl vyšší v léčebném cyklu 1 než v následných cyklech.

U pacientů pokračujících z kontrolovaných klinických studií, kteří po počátečních 2 léčebných cyklech nedostávali žádný další přípravek LEMTRADA, byla míra (případ na osobu/rok) většiny nežádoucích účinků srovnatelná nebo snižena v letech 3–6 ve srovnání s rokem 1 a 2. Míra výskytu nežádoucích účinků postihujících štítnou žlázu byla nejvyšší ve třetím roce a poté klesala.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dva pacienti s RS v kontrolovaných klinických studiích nedopatřením dostali až 60 mg přípravku LEMTRADA (tj. celkovou dávku pro úvodní léčebný cyklus) v jedné infuzi a prodělali závažné reakce (bolest hlavy, vyrážka a buď hypotenze, nebo sinusová tachykardie). Dávky přípravku LEMTRADA vyšší než testované v klinických studiích mohou zvyšovat intenzitu a/nebo trvání nežádoucích účinků souvisejících s infuzí nebo zvyšovat jejich účinek na imunitu.

Antidotum při předávkování alemtuzumabem není známo. Léčba zahrnuje přerušení podávání léčivého přípravku a podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA34.

Mechanismus účinku

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka odvozená z rekombinantní DNA zaměřená proti povrchovému glykoproteinu CD52 o hmotnosti 21–28 kD. Alemtuzumab je protilátka typu IgG1 kappa s lidskou variabilní částí a konstantními oblastmi. Oblasti určující komplementaritu pocházejí z myši (potkaní) monoklonální protilátky. Protilátka má molekulární hmotnost přibližně 150 kD.

Alemtuzumab se váže na CD52, povrchový antigen přítomný ve vysokých hladinách na T (CD3⁺) a B (CD19⁺) lymfocytech a v nižších hladinách na NK buňkách, monocitech a makrofágích. Na neutrofilech,

plazmatických buňkách nebo kmenových buňkách kostní dřeně je CD52 detekován jen velmi málo nebo vůbec. Alemtuzumab účinkuje prostřednictvím buněčné cytolyzy závislé na protilátkách a komplementem zprostředkované lýzy po navázání na buněčný povrch T a B lymfocytů.

Mechanismus, jakým přípravek LEMTRADA uplatňuje svůj účinek u RS, není zcela vysvětlen. Výzkumy však ukazují na imunomodulační účinky prostřednictvím deplece a repopulace lymfocytů, včetně:

- Alterací v počtu, proporcích a vlastnostech některých podskupin lymfocytů po léčbě.
- Zvýšeného zastoupení podskupin regulačních T buněk.
- Zvýšeného zastoupení paměťových T a B lymfocytů.
- Přechodných účinků na složky vrozené imunity (tj. neutrofilů, makrofágy, NK buňky).

Snížení hladiny cirkulujících B a T buněk prostřednictvím přípravku LEMTRADA a následná repopulace mohou snížit riziko relapsu, což v konečném důsledku zpozdí progresi onemocnění.

Farmakodynamické účinky

Přípravek LEMTRADA ničí cirkulující T a B lymfocyty po každém léčebném cyklu; nejnižší hodnoty byly pozorovány 1 měsíc po léčebném cyklu (nejčasnější časový bod po léčbě ve studiích fáze 3). U lymfocytů dochází v průběhu času k repopulaci s obnovou B buněk dokončenou obvykle do 6 měsíců. Počty CD3⁺ a CD4⁺ lymfocytů narůstají směrem k normálu pomaleji, ale obecně se do 12 měsíců po léčbě nevrátí k výchozí hodnotě. Přibližně 40 % pacientů mělo celkový počet lymfocytů na spodním limitu normálu (LLN) za 6 měsíců po každém léčebném cyklu a přibližně 80 % pacientů mělo celkový počet lymfocytů na LLN za 12 měsíců po každém cyklu léčby.

Neutrofilů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a NK buňky jsou přípravkem LEMTRADA ovlivněny pouze přechodně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost alemtuzumabu byly hodnoceny u pacientů s RRRS ve 3 randomizovaných, pro hodnotitele zaslepených klinických studiích s aktivním komparátorem a v 1 nekontrolované, pro hodnotitele zaslepené následné studii.

Design studie/demografické údaje pro studie 1, 2, 3 a 4 jsou uvedeny v tabulce 2

Tabulka 2: Design studií 1,2, 3 a 4 výchozí charakteristiky			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Název studie	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Design studie	Kontrolovaná, randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená	Kontrolovaná, randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená, se zaslepenou dávkou	Kontrolovaná, randomizovaná, pro hodnotitele zaslepená
Anamnéza onemocnění	Pacienti s aktivní RS, definovanou alespoň 2 relapsy během předchozích 2 let.		Pacienti s aktivní RS, definovanou alespoň 2 relapsy během předchozích 2 let a 1 nebo více lézemi zvyšujícími kontrast
Trvání	2 roky		3 roky [‡]
Studijní populace	Dosud neléčení pacienti	Pacienti s neadekvátní odpovědí na předchozí léčbu*	Dosud neléčení pacienti
Výchozí charakteristiky			
Průměrný věk (roky)	33	35	32
Průměrné trvání/medián trvání onemocnění	2,0/1,6 roku	4,5/3,8 roku	1,5/1,3 roku
Průměrné trvání předchozí léčby RS (≥ 1 použité léčivo)	Žádné	36 měsíců	Žádné
% dostávajících ≥ 2 předchozí léčby RS	Neuplatňuje se.	28 %	Neuplatňuje se.
Průměrné skóre EDSS na počátku	2,0	2,7	1,9
	Studie 4		
Název studie	CAMMS03409		
Design studie	Nekontrolovaná, pro hodnotitele zaslepená, následná studie		
Studijní populace	Pacienti, kteří se účastnili CAMMS223, CAMMS323, nebo CAMMS32400507 (viz výchozí charakteristiky výše)		
Trvání prodloužení	4 roky		

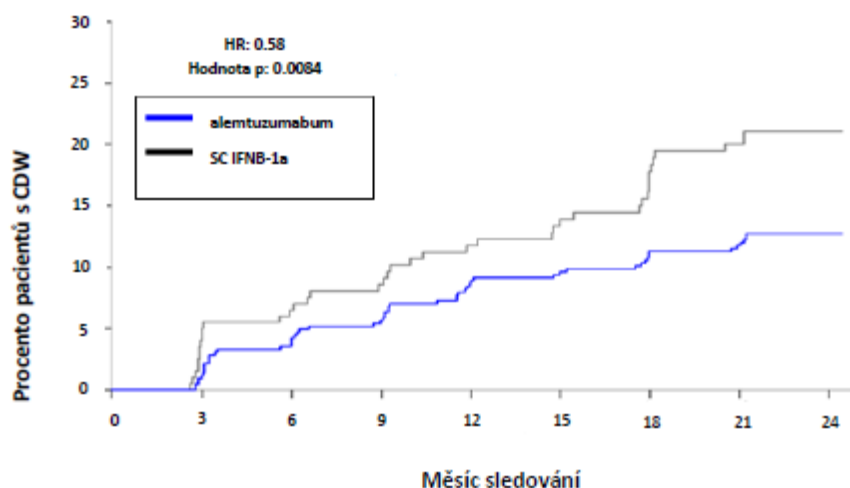
* Definováno jako pacienti, kteří prodělali alespoň 1 relaps během léčby beta interferonem nebo glatiramer-acetátem poté, co byli na léčbě tímto léčivým přípravkem nejméně 6 měsíců.

‡ Primární cílový parametr studie byl stanoven na 3 roky. Další sledování poskytlo údaje s mediánem 4,8 roku (maximálně 6,7)

Výsledky ze studií 1 a 2 jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studií 1 a 2				
	Studie 1		Studie 2	
Název studie	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	LEMTRADA 12 mg (n = 376)	SC IFNB-1a (n = 187)	LEMTRADA 12 mg (n = 426)	SC IFNB-1a (n = 202)
Klinické cílové parametry				
Výskyt relapsu ¹				
Roční výskyt relapsů (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)
Poměr frekvence (95% CI) Snížení rizika	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Postižení ¹ (Potvrzené zhoršení postižení [CDW] ²)				
Pacienti s 6měsíčním CDW (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)
Poměr rizik (95% CI)	0,70 (0,40; 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p = 0,0084)	
Pacienti, kteří jsou ve 2. roce bez relapsu (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)	46,7 % (39,5; 53,5)
Změna od základní hodnoty v EDSS ve 2. Roce ³ (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)
MRI cílové parametry (0–2 roky)				
Medián % změny v objemu léze T2 dle MRI	-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 nebo zvětšujícími se lézemi T2 během 2. roku	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Pacienti s lézemi zvýrazněnými gadoliníem během 2. roku	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Pacienti s novými T1 hypointenzivními lézemi během 2. roku	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %
Medián % změny frakce mozkového parenchymu	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
1 Koprimary cílové parametry: ARR a CDW. Studie byla prohlášena za úspěšnou, pokud byl splněn alespoň jeden ze dvou koprimary cílových parametrů. 2 CDW byla definována jako zvýšení alespoň 1 bodu na škále EDSS z jejího základního skóre ≥ 1,0 (zvýšení 1,5 bodu u pacientů se základní EDSS 0), které se udrželo po dobu 6 měsíců. 3 Odhadováno pomocí smíšeného modelu pro opakovaná měření.				

Obrázek 1: Doba do 6měsíčního potvrzeného zhoršení postižení ve studii 2



Závažnost relapsu

V souladu s účinkem na četnost relapsů podpůrné analýzy ze studie 1 (CAMMS323) ukázaly, že přípravek LEMTRADA 12 mg/den vedl u jím léčených pacientů k významně nižšímu počtu závažných relapsů (61% snížení, $p = 0,0056$) a významně nižšímu počtu relapsů, jež následně vedly k léčbě steroidy (58% snížení, $p < 0,0001$), v porovnání s IFNB-1a.

Podpůrné analýzy ze studie 2 (CAMMS32400507) ukázaly, že přípravek LEMTRADA 12 mg/den vedl u jím léčených pacientů k významně nižšímu počtu závažných relapsů (48% snížení, $p = 0,0121$) a významně nižšímu počtu relapsů, jež následně vedly k léčbě steroidy (56% snížení, $p < 0,0001$) nebo hospitalizaci (55% snížení, $p = 0,0045$), v porovnání s IFNB-1a.

Potvrzené zlepšení postižení (CDI)

Doba do nástupu CDI byla definována jako snížení alespoň jednoho bodu na škále EDSS z jejího základního skóre ≥ 2 , které se udrželo alespoň po dobu 6 měsíců. CDI je měřítkem pro trvalé zlepšení postižení. Ve studii 2 dosáhlo CDI 29 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA, zatímco u pacientů léčených subkutánně IFNB-1a dosáhlo tohoto cílového parametru pouze 13 %. Rozdíl byl statisticky významný ($p = 0,0002$).

Studie 3 (studie fáze 2 CAMMS223) hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku LEMTRADA u pacientů s RRRS v průběhu 3 let. Pacienti měli při vstupu do studie EDSS od 0–3,0, nejméně 2 klinické epizody RS v předchozích 2 letech a ≥ 1 gadoliniem zvýrazněnou lézi. Pacienti předtím nedostávali léčbu na RS. Pacienti byli léčeni přípravkem LEMTRADA 12 mg/den ($n = 108$) nebo 24 mg/den ($n = 108$) podávaným jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů v 0. měsíci a po dobu 3 dnů v 12. měsíci nebo subkutánně IFNB-1a 44 μ g ($n = 107$) podávaným 3krát týdně po 3 roky. Čtyřicet šest pacientů podstoupilo třetí cyklus léčby přípravkem LEMTRADA 12 mg/den nebo 24 mg/den po dobu 3 dnů ve 24. měsíci.

Po 3 letech přípravek LEMTRADA snížil riziko 6měsíčního CDW o 76 % (poměr rizik 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545], $p < 0,0006$) a dále snížil ARR o 67 % (poměr výskytu 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552], $p < 0,0001$) v porovnání se subkutánním IFNB-1a. Přípravek LEMTRADA 12 mg/den vedl k významně nižšímu skóre EDSS (zlepšení ve srovnání se základní hodnotou) v průběhu 2 let sledování ve srovnání s IFNB-1a ($p < 0,0001$).

Dlouhodobé údaje o účinnosti

Studie 4 byla multicentrická, otevřená, pro hodnotitele zaslepená rozšiřující studie účinnosti a bezpečnosti fáze 3 pro pacienty s RRRS, kteří se účastnili studie 1, 2 nebo 3 (předchozích studií fáze 2 a 3) pro posouzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku LEMTRADA. Studie zachycuje účinnost a bezpečnost s mediánem 6 let od vstupu do studií 1 a 2. Pacienti v rozšiřující studii (studie 4) byli způsobilí k tomu, aby dostali další léčebné cykly přípravku LEMTRADA na základě dokumentace obnovené aktivity onemocnění, definované jako výskyt ≥ 1 relapsu RS a/nebo ≥ 2 nových nebo zvětšujících se mozkových nebo spinálních lézí zjištěných magnetickou rezonancí. Další cykly léčby přípravkem LEMTRADA byly podávány takto:

12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka činila 36 mg) alespoň 12 měsíců po předchozím léčebném cyklu.

Celkem 91,8 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg ve studiích 1 a 2 bylo zařazeno do studie 4. Studii dokončilo 82,7 % těchto pacientů. Přibližně polovina (51,2 %) pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg/den ve studii 1 a 2, kteří byli zařazeni do studie 4, dostávala během prvních 6 let následného sledování pouze počáteční dva léčebné cykly přípravku LEMTRADA a žádnou jinou léčbu modifikující onemocnění.

Celkem 46,6 % pacientů původně léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg/den ve studii 1 nebo 2 byly podávány další léčebné cykly na základě zdokumentované aktivity onemocnění RS (relaps a/nebo MRI) a rozhodnutí ošetřujícího lékaře o zahájení další léčby. Žádné charakteristiky při vstupu do studie neidentifikovaly pacienty, kterým by byl později podán jeden nebo více dalších léčebných cyklů.

Během 6 let od úvodní léčby přípravkem LEMTRADA vykazovali následně sledovaní pacienti výskyt relapsů RS, tvorbu lézí na mozku na MRI a ztrátu objemu mozku v souladu s léčebnými účinky přípravku LEMTRADA během studie 1 a 2 jakož i převážně stabilní nebo zlepšené skóre invalidity. Včetně sledování ve studii 4, měli pacienti původně léčení přípravkem LEMTRADA ve studii 1 a 2 ARR 0,17 a 0,23; CDW bylo pozorováno u 22,3 % a 29,7 %, zatímco 32,7 % a 42,5 % dosáhlo CDI. V každém roce studie 4 vykazovali i nadále pacienti z obou studií malé riziko vzniku nových lézí T2 (27,4 % – 33,2 %) nebo gadolinium vychytávajících lézí (9,4 % – 13,5 %) a průměrná roční procentuální změna frakce parenchymu mozku se pohybovala v rozmezí 0,19 % – 0,09 %.

Mezi pacienty, kterým byl podán jeden nebo dva další léčebné cykly přípravkem LEMTRADA, bylo pozorováno zlepšení ve výskytu relapsů, MRI aktivitě a průměrném skóre invalidity po první nebo druhé opakované léčbě přípravkem LEMTRADA (léčebný cyklus 3 a 4) ve srovnání s výsledky v předchozím roce. U těchto pacientů došlo k poklesu ARR z 0,79 v roce před zahájením léčebného cyklu 3 na 0,18 o rok později a průměrného skóre EDSS z 2,89 na 2,69. Procentuální podíl pacientů s novými nebo zvětšujícími se lézemi T2 klesl z 50,8 % v roce před zahájením léčebného cyklu 3 na 35,9 % o rok později a podíl pacientů s novými gadolinium vychytávajícími lézemi klesl z 32,2 % na 11,9 %. Stejná zlepšení ARR, průměrné EDSS a lézí T2 a gadolinium vychytávajících lézí byla pozorována po léčebném cyklu 4 ve srovnání s předchozím rokem. Tato zlepšení byla následně zachována, avšak nelze dosáhnout žádných pevných závěrů, pokud jde o dlouhodobější účinnost (např. 3 a 4 roky po dalších léčebných cyklech) protože mnoho pacientů dokončilo studii před dosažením těchto časových bodů.

Přínosy a rizika 5 nebo více léčebných cyklů nebyly zcela prokázány.

Imunogenicita

Tak jako u všech léčebných proteinů existuje i zde možnost imunogenicity. Údaje odráží procento pacientů, jejichž výsledky testů pomocí enzymové imunoanalýzy na pevné fázi (ELISA) byly považovány za pozitivní na protilátky proti alemtuzumabu a byly potvrzeny analýzou s využitím kompetitivní vazby. Pozitivní vzorky byly dále hodnoceny na známky inhibice *in vitro* pomocí analýzy průtokovou cytometrií. Pacienti v klinických studiích s RS měli vzorky séra odebrané 1, 3 a 12 měsíců po každém léčebném cyklu, aby bylo možné stanovit protilátky proti alemtuzumabu. Přibližně 85 % pacientů dostávajících přípravek LEMTRADA bylo během studie v testech pozitivní na protilátky proti alemtuzumabu, ≥90 % těchto pacientů bylo v testech rovněž pozitivní na protilátky, které inhibovaly navázání alemtuzumabu *in vitro*. U pacientů, u nichž se vytvořily protilátky proti alemtuzumabu, se tak stalo za 15 měsíců od úvodní expozice. V průběhu 2 léčebných cyklů neexistovala souvislost přítomnosti protilátek proti alemtuzumabu nebo inhibičních protilátek proti alemtuzumabu a snížení účinnosti, změny ve farmakodynamice ani výskytu nežádoucích účinků, včetně reakcí spojených s infuzí. Vysoký titr protilátek proti alemtuzumabu pozorovaný u některých pacientů byl spojen s neúplným vyčerpáním leukocytů po třetím nebo čtvrtém léčebném cyklu. Nebyl však zjištěn žádný jednoznačný dopad protilátek proti alemtuzumabu na klinickou účinnost nebo bezpečnostní profil přípravku LEMTRADA.

Incidence protilátek je významně závislá na citlivosti a specifitě analýzy. Dále může být pozorovaná incidence positivity protilátek (včetně inhibičních protilátek) v analýze ovlivněna několika faktory, včetně metodologie analýzy, manipulace se vzorkem, načasováním odběru vzorku, souběžně podávanými léky

a základním onemocněním. Z těchto důvodů může být srovnání incidence protilátek proti přípravku LEMTRADA s incidencí protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s alemtuzumabem u dětí od narození do věku 10 let k léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem LEMTRADA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě RRRS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti alemtuzumabu byly vyhodnoceny celkem u 216 pacientů s RRRS, kteří dostávali intravenózní infuze buď s 12 mg/den, nebo s 24 mg/den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů a následně po dobu 3 po sobě jdoucích dnů 12 měsíců po úvodním cyklu léčby. Sérové koncentrace narůstají s každou následující dávkou v průběhu léčebného cyklu, přičemž nejvyšší pozorované koncentrace se vyskytují po poslední infuzi každého cyklu léčby. Podávání dávky 12 mg/den vedlo k průměrné C_{max} 3014 ng/ml 5. den úvodního léčebného cyklu a 2276 ng/ml 3. den druhého léčebného cyklu. Alfa poločas se blížil 4–5 dnům a byl srovnatelný mezi jednotlivými cykly vedoucími k nízkým nebo nedetekovatelným sérovým koncentracím během cca 30 dnů po každém léčebném cyklu.

Alemtuzumab je protein, jehož očekávanou metabolickou cestou je degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny prostřednictvím široce rozšířených proteolytických enzymů. Klasické biotransformační studie nebyly provedeny.

Z dostupných údajů nelze učinit závěry týkající se vlivu rasy a pohlaví na farmakokinetiku alemtuzumabu. Farmakokinetika alemtuzumabu při léčbě RRRS nebyla u pacientů ve věku 55 let a starších zjišťována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze a mutagenese

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení kancerogenních nebo mutagenních účinků alemtuzumabu.

Fertilita a reprodukce

Intravenózní léčba alemtuzumabem při dávkách až 10 mg/kg/den podávaná po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (AUC 7,1násobně převyšující expozici při doporučené denní dávce u člověka) neměla žádný vliv na fertilitu ani reprodukční schopnost u huCD52 transgenních samců myši. Počet normálních spermií byl významně snížen (< 10 %) vzhledem ke kontrolám a procento abnormálních spermií (oddělené hlavičky nebo bez hlaviček) bylo výrazně zvýšené (až 3 %). Tyto změny však neovlivnily fertilitu a nebyly proto považovány za nepříznivé.

U samic myši, jimž byly podávány dávky alemtuzumabu až 10 mg/kg/den intravenózně (AUC 4,7násobně převyšující expozici při doporučené denní dávce u člověka) po dobu 5 po sobě jdoucích dnů před kohabitací s „wild-type“ samcem, byl průměrný počet žlutých tělísek a míst implantace na jednu myš výrazně snížen ve srovnání se zvířaty léčenými vehikulem. U březích myši s dávkami 10 mg/kg/den byl v průběhu březosti pozorován snížený přírůstek tělesné hmotnosti vzhledem ke kontrolám s vehikulem.

Studie reprodukční toxicity u březích myši vystavených intravenózním dávkám alemtuzumabu až 10 mg/kg/den (AUC 2,4násobně převyšující expozici u člověka při doporučené dávce 12 mg/den) po dobu 5 po sobě jdoucích dnů během období březosti vedly k výrazně zvýšenému počtu samic, jejichž všechny zárodky zemřely nebo zanikly, spolu se souběžným snížením počtu samic se životaschopnými plody. Při

dávkách až 10 mg/kg/den nebyly pozorovány žádné vnější malformace, malformace měkkých tkání ani kosterní malformace či odchylky.

U myši byl během období březosti a po porodu pozorován placentární přenos a potenciální farmakologická aktivita alemtuzumabu. Ve studiích na myších byly pozorovány změny v počtu lymfocytů u mláďat vystavených alemtuzumabu během období březosti při dávkách 3 mg/kg/den podávaných po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (AUC je 0,6násobně převyšující expozici u člověka při doporučené denní dávce 12 mg/kg). Kognitivní, fyzický a sexuální vývoj mláďat vystavených alemtuzumabu během kojení nebyl ovlivněn při dávkách alemtuzumabu až do 10 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
Dinatrium-edetát
Chlorid draselný (E508)
Dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
Polysorbát 80 (E433)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Koncentrát
3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a přípravek musí být ochráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Koncentrát

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek LEMTRADA je dodáván v číré 2ml skleněné injekční lahvičce s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým těsněním s plastovým odtrhávacím víčkem.

Velikosti balení: krabice s 1 injekční lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obsah injekční lahvičky je třeba před podáním zkontrolovat, zda se v něm nevytvořily částice nebo nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo pokud má koncentrát změněnou barvu, výrobek nepoužívejte.

Před použitím injekční lahvičku neprotřepávejte.

K intravenóznímu podání: za použití aseptické techniky natáhněte z injekční lahvičky 1,2 ml přípravku LEMTRADA do stříkačky. Vstříkněte do 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukózy (5 %). Tento léčivý přípravek nesmí být ředěn jinými rozpouštědly. Roztok promíchejte opatrným otočením vaku.

Je třeba dbát, aby byla zachována sterilita připraveného roztoku. Doporučuje se naředěný výrobek podat okamžitě. Všechny injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/869/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 2. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk
CB9 8PU
Velká Británie

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Prozatímní opatření

Léčba nových pacientů může být zahájena pouze u dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, která je vysoce aktivní navzdory úplné a adekvátní léčbě nejméně dvěma jinými, léčbu modifikujícími přípravky, nebo u dospělých pacientů s vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, kde jsou všechny další léčbu modifikující přípravky kontraindikovány nebo jinak nevhodné.

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným státním úřadem na vzdělávacím programu pro zdravotnické pracovníky a pacienty. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí dle smlouvy s příslušnými státními úřady v jednotlivých členských státech, kde bude přípravek LEMTRADA uveden na trh, aby při uvedení na trh a po něm všichni lékaři, kteří chtějí přípravek LEMTRADA předepisovat, dostali aktualizovaný edukační balíček pro lékaře obsahující následující prvky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Kontrolní seznam pro předepisující lékaře
- Příručka pro pacienta
- Karta pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující klíčové informace:

1. Popis rizik spojených s používáním přípravku LEMTRADA, jmenovitě:
 - imunitní trombocytopenická purpura (ITP),
 - nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM),
 - poruchy štítné žlázy.
2. Doporučení, jak tato rizika omezit prostřednictvím správného poradenství, monitorování a vedení pacienta.
3. Část Často kladené otázky.

Kontrolní seznam pro předepisující lékaře bude obsahovat následující klíčové body:

1. seznam testů, které je třeba provést při úvodním screeningu pacienta,
2. plán očkování, který je třeba dokončit 6 týdnů před zahájením léčby,
3. kontrola premedikace, celkového zdravotního stavu, těhotenství a antikoncepce těsně před léčbou,
4. monitorování činností v průběhu léčby a 4 roky po jejím ukončení,
5. odkaz na skutečnost, že byl pacient informován o riziku závažných autoimunitních onemocnění, infekcí a malignit, plně těmito rizikům rozumí a že byl také poučen, jak je minimalizovat.

Příručka pro pacienta bude obsahovat následující klíčové informace:

1. Popis rizik spojených s používáním přípravku LEMTRADA, jmenovitě:
 - imunitní trombocytopenická purpura (ITP),
 - nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM),
 - poruchy štítné žlázy,
 - závažné infekce.
2. Popis známek a příznaků autoimunitních rizik

3. Popis optimálního postupu, pokud se zámky a příznaky těchto rizik objeví (např. jak se spojit s lékařem)
4. Doporučení pro plánování rozvrhu sledování

Karta pacienta bude obsahovat následující klíčové informace:

1. Varovné oznámení určené pro zdravotnického pracovníka, který bude pacienta ošetřovat (a to za jakýchkoli okolností, včetně akutních stavů), že pacient podstoupil léčbu přípravkem LEMTRADA.
2. Léčba přípravkem LEMTRADA může zvyšovat riziko rozvoje následujících onemocnění:
 - imunitní trombocytopenická purpura (ITP),
 - nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM),
 - poruchy štítné žlázy,
 - závažné infekce.
3. Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího přípravek LEMTRADA.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL/BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

LEMTRADA 12 mg koncentrát pro infuzní roztok
alemtuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje alemtuzumabum 12 mg v 1,2 ml (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

E339, dinatrium-edetát, E508, E340, E433, chlorid sodný, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

12 mg/1,2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Podejte do 8 hodin po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/869/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR-2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR-DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK/INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

LEMTRADA 12 mg sterilní koncentrát
alemtuzumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

LEMTRADA 12 mg koncentrát pro infuzní roztok alemtuzumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek LEMTRADA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LEMTRADA podán
3. Jak se přípravek LEMTRADA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek LEMTRADA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek LEMTRADA a k čemu se používá

Přípravek LEMTRADA obsahuje léčivou látku alemtuzumab, která se používá k léčbě jedné z forem roztroušené sklerózy (RS) u dospělých pacientů zvané relaps-remitentní roztroušená skleróza (RRRS). Přípravek LEMTRADA onemocnění RS nevyлéčí, ale může snížit počet relapsů. Tento přípravek může rovněž pomoci zpomalit nebo zvrátit některé známky a příznaky RS. V klinických studiích měli pacienti léčení přípravkem LEMTRADA méně relapsů s nižší pravděpodobností výskytu zhoršení postižení v porovnání s pacienty léčenými interferonem beta aplikovaným injekčně několikrát týdně.

Co je roztroušená skleróza?

RS je autoimunitní onemocnění, které postihuje centrální nervový systém (tzn. mozek a míchu). U RS Váš imunitní systém chybně útočí na ochrannou vrstvu (myelin) obalující nervová vlákna a způsobuje zánět. Jakmile začne tento zánět způsobovat příznaky, jsou tyto často označovány jako „ataka“ nebo „relaps“. U pacientů s RRRS je relaps následován obdobím zotavení.

Příznaky, které zažíváte, se mohou lišit v závislosti na tom, která část centrálního nervového systému je zasažena. Poškození nervů způsobené tímto zánětem bývá reverzibilní (zvratné), ale v průběhu onemocnění se s přibývajícími relapsy může stát trvalým.

Jak přípravek LEMTRADA účinkuje

Přípravek LEMTRADA upravuje funkci imunitního systému a brání mu napadat nervový systém.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LEMTRADA podán

NEPOUŽÍVEJTE přípravek LEMTRADA:

- jestliže jste alergický(á) na alemtuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV),
- jestliže trpíte závažnou infekcí.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku LEMTRADA se poraďte se svým lékařem. Po absolvování cyklu léčby přípravkem LEMTRADA u Vás může existovat vyšší riziko rozvoje dalších autoimunitních onemocnění nebo závažných infekcí. Je důležité těmto rizikům rozumět a rozpoznat jejich případný výskyt. Dostanete Kartu pacienta a pokyny pro pacienta s dalšími informacemi. Je důležité, abyste si Kartu pacienta ponechal(a) po celou dobu léčby a dále také po dobu 4 let od poslední infuze přípravku LEMTRADA, neboť nežádoucí účinky se mohou objevit i po mnoha letech od ukončení léčby. Pokud budete podstupovat jakoukoli jinou léčbu (i jiného onemocnění než RS), ukažte svému lékaři Kartu pacienta.

Před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA Vám lékař provede krevní testy. Pomocí nich se zjistí, zda jste pro jeho podávání vhodnými kandidáty. Před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA se Váš lékař rovněž bude muset ujistit, že netrpíte některými jinými onemocněními.

• Autoimunitní onemocnění

Léčba přípravkem LEMTRADA může zvyšovat riziko rozvoje autoimunitních onemocnění. Jde o onemocnění, při kterých Váš imunitní systém chybně útočí na Vaše vlastní tělo. Informace o některých konkrétních onemocněních, které byly pozorovány u pacientů s RS léčených přípravkem LEMTRADA, jsou uvedeny níže.

Autoimunitní onemocnění se mohou objevit i po uplynutí mnoha let od ukončení léčby přípravkem LEMTRADA. Z tohoto důvodu je nutné po dobu 4 let od poslední infuze přípravku pravidelně testovat vzorky krve a moči. Toto testování je nezbytné i v případě, že se cítíte dobře a příznaky RS jsou pod kontrolou. Dále existují určité známky a příznaky, které musíte sledovat sám(sama). Podrobnosti o těchto známkách a příznacích, o testování a o činnostech, které musíte provést, jsou popsány v bodě 4 – *autoimunitní onemocnění*.

Více užitečných informací o těchto autoimunitních onemocněních (a o jejich testování) naleznete v **Příručce pro pacienty používající přípravek LEMTRADA**.

○ Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Často se u pacientů objevila **krvácivá porucha** způsobená nízkou hladinou krevních destiček zvaná imunitní trombocytopenická purpura (ITP). Tuto poruchu je nutné odhalit a léčit včas, neboť by jinak mohlo dojít k **závažným nebo i smrtelným následkům**. Známky a příznaky ITP jsou popsány v bodě 4.

○ Poruchy ledvin (jako např. onemocnění s anti-GBM protilátkami)

Vzácně se u pacientů objevily autoimunitní problémy související s **ledvinami**, jako např. onemocnění ledvin s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (onemocnění s anti-GBM protilátkami). Známky a příznaky onemocnění ledvin jsou popsány v bodě 4. Pokud není léčeno, může způsobit selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo transplantaci a může vést k úmrtí.

○ Poruchy štítné žlázy

Velmi často se u pacientů objevilo autoimunitní onemocnění **štítné žlázy** ovlivňující schopnost žlázy tvořit nebo řídit tvorbu hormonů, které jsou důležité pro metabolismus.

Přípravek LEMTRADA může způsobovat různé typy poruch štítné žlázy, včetně následujících:

- **Nadměrně aktivní štítná žláza** (hypertyreóza), kdy štítná žláza produkuje příliš mnoho hormonu
- **Málo aktivní štítná žláza** (hypotyreóza), kdy štítná žláza neprodukuje dostatečné množství hormonu.

Známky a příznaky onemocnění štítné žlázy jsou popsány v bodě 4.

Pokud se u Vás rozvine porucha štítné žlázy, je vysoce pravděpodobné, že budete muset být po zbytek života léčen(a) pomocí přípravků upravujících funkci štítné žlázy; v některých případech může být nezbytné štítnou žlázu odstranit.

Správná léčba poruchy štítné žlázy je velmi důležitá, a to zejména v případě, že po podávání přípravku LEMTRADA otěhotníte. Neléčená porucha štítné žlázy může poškodit ještě nenarozené dítě a může ublížit i dítěti po porodu.

- **Zánět jater**

U některých pacientů se po podání přípravku LEMTRADA objevil zánět jater. Pokud se u Vás objeví jeden nebo více z následujících příznaků, oznamte to svému lékaři: pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, únava, ztráta chuti k jídlu, žluté zabarvení kůže nebo očí, tmavá moč nebo krvácení nebo modřiny tvořící se snadněji než obvykle.

- **Jiná autoimunitní onemocnění**

Méně často se u pacientů objevila autoimunitní onemocnění spojená se stavem **červených nebo bílých krvinek**. Tato onemocnění je možné diagnostikovat pomocí krevních testů, které budete pravidelně absolvovat po léčbě přípravkem LEMTRADA. Pokud se u Vás některá z těchto poruch objeví, lékař Vás o tom bude informovat a provede příslušná léčebná opatření.

- **Reakce na infuzi**

U většiny pacientů léčených přípravkem LEMTRADA se objeví nežádoucí účinky v průběhu infuze nebo během 24 hodin po jejím ukončení. Váš lékař Vám podá další léčivé přípravky, které slouží k minimalizaci těchto reakcí (viz bod 4 – *reakce na infuzi*).

- **Další závažné reakce, které se objevily krátce po infuzi přípravku LEMTRADA**

Někteří pacienti měli závažné nebo život ohrožující reakce po infuzi přípravku LEMTRADA, včetně krvácení do plic, srdečního infarktu, cévní mozkové příhody nebo trhlín ve stěnách krevních cév zásobujících mozek. Reakce se mohou vyskytnout po jakémkoliv dávce v průběhu léčby. Ve většině případů se reakce objevily během 1–3 dnů od podání infuze. Váš lékař bude sledovat Vaše životní funkce, včetně krevního tlaku, před a během infuze. Pokud se u Vás vyskytne některý z následujících příznaků, ihned vyhledejte pomoc: potíže s dýcháním, bolest na hrudi, ochrnutí části obličeje, náhlá těžká bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, potíže s řečí nebo bolest krku.

- **Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza**

Léčba přípravkem LEMTRADA může zvýšit riziko nadměrné aktivace bílých krvinek spojené se zánětem (hemofagocytyjící lymfohistiocytóza), která může být smrtelná, pokud není zjištěna a léčena včas. Pokud se u Vás objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, modřiny nebo kožní vyrážka, ihned kontaktujte svého lékaře.

- **Infekce**

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA existuje vyšší riziko výskytu **závažných infekcí** (viz bod 4 *Infekce*). Obecně lze tyto infekce léčit standardními prostředky.

Váš lékař ověří, zda jiné užívané přípravky nemohou v tomto ohledu ovlivňovat Váš imunitní systém. Proto **je důležité, abyste svému lékaři řekl(a) o všech přípravcích, které užíváte.**

Informujte rovněž svého lékaře, pokud máte před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA závažnou infekci, protože **Váš lékař odloží začátek léčby do doby, než bude tato infekce pod kontrolou nebo zcela vyléčená.**

Pacienti léčení přípravkem LEMTRADA mají větší riziko rozvoje herpetické infekce (např. **oparu rtu**). Obecně platí, že jakmile má pacient herpetickou infekci, je u něj zvýšené riziko rozvoje další infekce. Je také možné, že k rozvoji herpetické infekce dojde poprvé. Doporučuje se, aby Vám lékař předepsal léky ke snížení pravděpodobnosti rozvoje herpetické infekce, které je třeba užívat po dobu léčby přípravkem LEMTRADA a jeden měsíc po léčbě.

Dále je možný výskyt infekcí, které mohou mít za následek **abnormality děložního čípku**. Proto se doporučuje, aby všechny ženy absolvovaly pravidelné roční screeningové vyšetření, jakým je např. stěr z čípku. Váš lékař Vám sdělí, které testy budete muset absolvovat.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny infekce virem zvaným **cytomegalovirus**. Většina případů se vyskytla během prvních 2 měsíců podávání alemtuzumabu. Pokud máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo zduřelé lymfatické uzliny, ihned se obraťte na svého lékaře.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA existuje vyšší riziko vzniku **listeriové infekce** (bakteriální infekce způsobené požitím kontaminovaných potravin). Infekce způsobená listerií může způsobit vážné onemocnění, včetně meningitidy (zánět mozkových blan), ale může být léčena vhodnými léky. Pro snížení tohoto rizika byste se měl(a) vyhnout dva týdny před podáním, během podání a po dobu alespoň jednoho měsíce po podání přípravku LEMTRADA konzumaci syrového nebo nedostatečně tepelně upraveného masa, měkkých sýrů a nepasterizovaných mléčných výrobků.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byla hlášena pneumonitida (zánět plicní tkáně). Většina případů nastala během prvního měsíce po ukončení léčby přípravkem LEMTRADA. Máte nahlásit svému lékaři příznaky jako je dušnost, kašel, sípání, bolest nebo svírání na hrudi nebo vykašlávání krve, protože by mohly být způsobeny pneumonitidou.

Pokud žijete v oblasti, kde se často vyskytují **tuberkulózní infekce**, může u Vás existovat vyšší riziko výskytu této infekce. Váš lékař Vám naplánuje screeningové vyšetření na tuberkulózu.

Pokud jste přenašeč(ka) **žloutenky typu B nebo C** (nemoci postihující játra), bude před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA nutné dbát zvláštní opatrnosti, neboť není známo, zda léčba nemůže toto onemocnění aktivovat a žloutenka pak může následně poškodit játra.

- **Zánět žlučníku**

Přípravek LEMTRADA může zvýšit riziko vzniku zánětu žlučníku. Může se jednat o vážný zdravotní stav, který může být život ohrožující. Pokud máte příznaky jako je bolest žaludku nebo žaludeční potíže, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení, sdělte to svému lékaři.

- **Dříve diagnostikované nádorové onemocnění**

Pokud Vám v minulosti bylo diagnostikováno nádorové onemocnění, informujte o tom svého lékaře.

- **Očkování**

Není známo, zda přípravek LEMTRADA může ovlivnit Vaši odpověď na očkování. Pokud nemáte dokončené standardní očkovací schéma dle kalendáře, Váš lékař rozhodne, zda je máte podstoupit ještě před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA. Lékař rovněž zváží, zda Vás bude třeba očkovat proti planým neštovicím, pokud jste je dosud neprodělal(a). Veškerá očkování je nutné provést minimálně 6 týdnů před zahájením cyklu léčby přípravkem LEMTRADA.

Pokud Vám byl v nedávné době podán přípravek LEMTRADA, **NESMÍTE** podstoupit určité typy očkování (**živé virové vakcíny**).

Děti a dospívající

Přípravek LEMTRADA není určen k použití u dětí ani dospívajících mladších 18 let, neboť jeho účinek nebyl u pacientů s RS mladších 18 let studován.

Další léčivé přípravky a přípravek LEMTRADA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (včetně jakéhokoli očkování nebo rostlinných přípravků).

Kromě přípravku LEMTRADA existují i další formy léčby (včetně léčby RS nebo jiných onemocnění), které mohou ovlivňovat imunitní systém a mít vliv na schopnost bojovat s infekcemi. Pokud užíváte takový lék, lékař Vás může před zahájením léčby přípravkem LEMTRADA požádat o jeho vysazení.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí v průběhu každého cyklu léčby přípravkem LEMTRADA a po dobu 4 měsíců po každém cyklu používat účinnou antikoncepci.

Pokud po léčbě přípravkem LEMTRADA otěhotníte a během těhotenství se u Vás rozvine porucha štítné žlázy, je nutná zvláštní pozornost. Poruchy štítné žlázy mohou být škodlivé pro dítě (viz bod 2 *Upozornění a opatření – autoimunitní onemocnění*).

Kojení

Není známo, zda přípravek LEMTRADA přechází do mateřského mléka, ale existuje možnost, že tomu tak je. Proto se nedoporučuje v průběhu každého cyklu léčby přípravkem LEMTRADA ani po dobu 4 měsíců po dokončení každého cyklu kojit. Kojení však může být přínosné (mateřské mléko pomáhá chránit dítě před infekcemi), proto pokud plánujete své dítě kojit, obraťte se na svého lékaře. Poradí Vám, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší.

Plodnost

Přípravek LEMTRADA může v průběhu cyklu léčby a také po dobu následujících 4 měsíců přetrvávat ve Vašem těle. Není známo, zda přípravek LEMTRADA má během této doby vliv na plodnost. Pokud v této době plánujete otěhotnět, promluvte si se svým lékařem. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku LEMTRADA na mužskou fertilitu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Mnoho pacientů může mít nežádoucí účinky v průběhu infuze nebo do 24 hodin od podání přípravku LEMTRADA a při některých z nich (např. závratích) může být nebezpečné řídit dopravní prostředky či obsluhovat stroje. Pokud se u Vás takové účinky objeví, těmito činnostem se vyhněte, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek LEMTRADA obsahuje draslík a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol **draslíku** (39 mg) v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol **sodíku** (23 mg) v jedné infuzi, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek LEMTRADA podává

Lékař Vám vysvětlí, jak Vám bude přípravek LEMTRADA podáván. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře.

Úvodní léčba bude sestávat z jedné infuze denně po dobu 5 dní (cyklus 1) a 1 infuze denně po dobu 3 dní o jeden rok později (cyklus 2).

Mezi těmito dvěma cykly nebudete přípravek LEMTRADA dostávat. Dva léčebné cykly mohou snížit aktivitu RS až po dobu 6 let.

Někteří pacienti, kteří mají po prvních dvou léčebných cyklech příznaky nebo známky onemocnění RS, mohou dostat další jeden nebo dva léčebné cykly, sestávající z jedné infuze denně po dobu 3 dnů. Tyto další léčebné cykly mohou být podávány 12 nebo více měsíců po předchozí léčbě.

Maximální denní dávku představuje jedna infuze.

Přípravek LEMTRADA bude podáván formou infuze do žíly. Každá infuze bude trvat přibližně 4 hodiny. Ve sledování nežádoucích účinků a pravidelném testování je však třeba pokračovat po dobu 4 let po poslední infuzi.

Schéma uvedené níže srozumitelně ilustruje dobu trvání účinků léčby a dobu nutného sledování.



*POZNÁMKA Studie sledující pacienty po dobu 6 let po podání první infuze (cyklus 1) prokázala, že většina pacientů nepotřebuje další léčbu po 2 úvodních léčebných cyklech.

Sledování po ukončení léčby přípravkem LEMTRADA

Po podání přípravku LEMTRADA budete muset podstoupit pravidelné testování, které slouží k zajištění včasné diagnózy a léčby možných nežádoucích účinků. Tato testování je nutné pravidelně provádět po dobu 4 let po podání poslední infuze. Blíže jsou popsána v bodě 4 – *nejdůležitější nežádoucí účinky*.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku LEMTRADA, než jste měl(a)

U pacientů, kterým bylo omylem podáno více přípravku LEMTRADA v jedné infuzi, se objevily závažné nežádoucí účinky jako např. bolesti hlavy, vyrážka, nízký krevní tlak nebo zvýšená srdeční frekvence. Podání vyšší než doporučené dávky může mít za následek závažnější nebo déle trvající reakce na infuzi (viz bod 4) nebo silnější účinek na imunitní systém. V těchto případech je nutné přerušit podávání přípravku LEMTRADA a příznaky léčit.

Vynechaná dávka přípravku LEMTRADA

Je nepravděpodobné, že by Vaše dávka byla vynechána, protože Vám ji bude podávat zdravotnický pracovník. Nicméně je třeba mít na paměti, že v případě vynechání dávky nesmí být tato dávka podána ve stejný den jako plánovaná dávka.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejdůležitější **nežádoucí účinky** jsou **autoimunitní poruchy** popsané v bodě 2, mezi které patří:

- **ITP (krvácivá porucha)**, (častá – může se objevit až u 1 pacienta z 10): může se projevovat jako malé rozptýlené tečky na kůži červené, růžové nebo fialové barvy; snadno se tvořícími modřinami; obtížně zastavitelným krvácením z řezných ran; silnějším, delším nebo častějším menstruačním krvácením, než je obvyklé, krvácením mimo menstruační cyklus; krvácením z dásní nebo nosu, které je u pacienta nové nebo jej lze hůře zastavit; nebo vykašláváním krve.
- **poruchy ledvin** (vzácné – mohou se objevit až u 1 pacienta z 1 000): mohou se projevovat jako krev v moči (moč má červené nebo „čajové“ zbarvení), otoky končetin nebo chodidel. Může také způsobit poškození plic vedoucí k vykašlávání krve.

Pokud se u Vás objeví známky nebo příznaky krvácivých poruch nebo poruch ledvin, ihned tyto příznaky nahlaste svému lékaři. Pokud Váš lékař není dostupný, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

- **poruchy štítné žlázy** (velmi časté – mohou se objevit u více než 1 pacienta z 10): mohou se projevovat jako nadměrné pocení; nevysvětlitelný pokles nebo nárůst tělesné hmotnosti; otoky očí; nervozita; rychlý srdeční tep; pocit chladu; zhoršující se únava; nebo zácpa (u pacienta nová).
- **poruchy červené a bílé krevní řady** (méně časté – mohou se objevit až u 1 pacienta ze 100) diagnostikované z krevních testů.

Tyto závažné nežádoucí účinky se mohou objevit i mnoho let po ukončení léčby přípravkem LEMTRADA. **Pokud se u Vás některé známky nebo příznaky objeví, ihned o nich informujte svého lékaře.** Budete rovněž podstupovat pravidelné testy vzorků krve a moči, aby mohly být tyto poruchy včas zjištěny a **rychle léčeny.**

Souhrn testů na autoimunitní poruchy:

Test	Kdy?	Jak dlouho?
Krevní test (pro diagnostiku všech výše uvedených důležitých závažných nežádoucích účinků)	Před zahájením léčby a každý měsíc po jejím ukončení	Po dobu 4 let po poslední infuzi přípravku LEMTRADA
Testy moči (dodatečný test pro diagnostiku poruch ledvin)	Před zahájením léčby a každý měsíc po jejím ukončení	Po dobu 4 let po poslední infuzi přípravku LEMTRADA

Pokud se u Vás po tomto období projeví příznaky ITP, poruchy ledvin nebo štítné žlázy, Váš lékař provede další testy. Je zapotřebí, abyste nadále po dobu čtyř let sledoval(a) známky a příznaky nežádoucích účinků, jak je podrobně uvedeno v pokynech pro pacienta, a máte s sebou nadále nosit Kartu pacienta.

Dalším **důležitým nežádoucím účinkem** je **zvýšené riziko vzniku infekcí** (informace o frekvenci výskytu infekcí u pacientů viz níže). Ve většině případů jsou tyto infekce mírné, ale mohou se vyskytnout i **závažné infekce**.

Pokud zpozorujete některou z následujících známek infekce, ihned se obraťte na svého lékaře:

- horečka a/nebo třesavka
- zduřelé lymfatické uzliny

Za účelem snížení rizika vzniku některých infekcí může Váš lékař zvážit očkování proti planým neštovicím a/nebo další očkování, která bude považovat za nezbytná (viz bod 2: *Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LEMTRADA podán – Očkování*). Lékař Vám může rovněž předepsat léky na opar (viz bod 2: *Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LEMTRADA podán – Infekce*).

Nejčastější nežádoucí účinky jsou **reakce na infuzi** (informace o frekvenci těchto nežádoucích účinků viz níže), které se objevují během podávání infuze nebo do 24 hodin po jejím podání. Ve většině případů jsou tyto reakce mírné, ale mohou se vyskytnout i závažné reakce. Ojedinele se mohou objevit i alergické reakce.

Pro omezení výskytu reakcí na infuzi Vám Váš lékař podá před každou z prvních 3 infuzí v rámci cyklu léčby přípravkem LEMTRADA další léky (kortikosteroidy). Před podáním infuze nebo při výskytu příznaků mohou být použity další formy léčby k omezení těchto reakcí. V průběhu infuze a po dobu 2 hodin po jejím dokončení budete pod kontrolou. V případě závažných reakcí může být infuze zpomalena nebo přerušena.

Více informací o těchto případech naleznete v **Pokynech pro pacienta užívajícího přípravek LEMTRADA.**

Nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit, jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

- **reakce na infuzi**, které se mohou vyskytnout během podávání infuze nebo do 24 hodin po jejím dokončení: změny srdeční frekvence, bolesti hlavy, vyrážka, vyrážka po celém těle, horečka, kopřivka, třesavka, svědění, zarudnutí obličeje a krku, pocit únavy, pocit na zvracení;
- **infekce**: infekce dýchacích cest jako např. nachlazení a záněty dutin, infekce močových cest, herpetické infekce (např. opar);
- snížení počtu bílých krvinek (lymfocytů, leukocytů, neutrofilů);
- poruchy funkce štítné žlázy jako je zvýšená či snížená funkce štítné žlázy.

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- **reakce na infuzi**, které se mohou vyskytnout během podávání infuze nebo do 24 hodin po jejím dokončení: porucha trávení, nepříjemný pocit na hrudi, bolest, závratě, změny chuti, problémy se spaním, ztížené dýchání nebo dušnost, nízký krevní tlak, bolest v místě infuze;
- **infekce**: kašel, infekce ucha, příznaky připomínající chřipku, zánět průdušek, zápal plic, moučnivka v ústech nebo v pochvě, pásový opar, opar na rtu, zduřelé nebo zvětšené lymfatické uzliny, chřipka, infekce herpes zoster (pásový opar), infekce zubu;
- zvýšení počtu bílých krvinek jako jsou neutrofily, eozinofily (různé typy bílých krvinek), anemie, snížení procentuálního počtu červených krvinek, snadná nebo nadměrná tvorba modřin nebo krvácení, otok lymfatických uzlin;
- nadměrná imunitní reakce;
- bolesti zad, krku nebo paží či nohou, bolesti svalů, křeče svalů, bolesti kloubů, bolesti úst nebo krku;
- zánět úst/dásní/jazyka;
- celkový pocit nemoci, slabost, zvracení, průjem, bolesti břicha, střevní chřipka, škytavka;
- abnormální jaterní testy;
- pálení žáhy;
- abnormality zjištěné při vyšetřeních: krev nebo bílkovina v moči, snížení srdeční frekvence, nepravidelná srdeční frekvence nebo abnormální srdeční tep, vysoký krevní tlak, poruchy funkce ledvin, bílé krvinky v moči;
- pohmožděniny;
- relaps (opětovné objevení příznaků) RS;
- chvění, ztráta citlivosti, pocit pálení nebo svědění;
- autoimunitně nadměrně nebo málo aktivní štítná žláza, protilátky štítné žlázy nebo struma (zvětšení štítné žlázy v krku);
- otok paží a/nebo nohou;
- problémy se zrakem; zánět spojivek, onemocnění očí spojené s onemocněním štítné žlázy;
- pocit točení nebo ztráta rovnováhy, migréna;
- pocit úzkosti, deprese;
- abnormálně silná, prodloužená nebo nepravidelná menstruace;
- akné, červené zbarvení kůže, nadměrné pocení, změna barvy kůže, kožní léze, zánět kůže;
- krvácení z nosu, tvorba modřin;
- vypadávání vlasů;
- astma;
- bolest svalů a kostí, nepříjemné pocity na hrudi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- **infekce**: střevní chřipka, zánět dásní, mykóza (plísňové onemocnění) nehtů, zánět mandlí, akutní zánět vedlejších dutin nosních, bakteriální kožní infekce, zánět plic, cytomegalovirová infekce;
- atletická noha;
- abnormální nález ve výtěru z pochvy;
- zvýšená citlivost, poruchy citlivosti jako je necitlivost, brnění a bolest, tenzní bolest hlavy;
- dvojité vidění;
- bolest v uchu;
- obtížné polykání, podráždění hrdla, produktivní kašel;
- snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení počtu červených krvinek, zvýšení hladiny cukru v krvi, zvýšení velikosti červených krvinek;

- zácpa, zpětný tok žaludeční kyseliny do jícnu, sucho v ústech;
- krvácení z konečníku;
- krvácení z dásní;
- snížená chuť k jídlu;
- puchýře, noční pocení, otok obličeje, ekzém;
- ztuhlost, neklid rukou nebo nohou;
- ledvinové kameny, vylučování ketonových látek v moči, onemocnění ledvin;
- snížený/oslabený imunitní systém;
- tuberkulóza;
- zánět žlučníku se žlučovými kameny nebo bez nich;
- bradavice.

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000)

- nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (hemofagocytující lymfohistiocytóza)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- listerióza (infekční onemocnění vyvolané listerií)/listeriózní meningitida (zánět mozkových blan způsobený listerií).
- krvácení do plic
- srdeční infarkt
- cévní mozková příhoda
- trhliny ve stěnách karotických nebo vertebrálních tepen (krevních cév zásobujících mozek)

Kartu pacienta a tuto příbalovou informaci ukažte každému lékaři, který se podílí na Vaší léčbě, nikoli jen svému neurologovi.

Tyto informace naleznete rovněž v Kartě pacienta a v Pokynech pro pacienta, které Vám předal Váš lékař.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek LEMTRADA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Z důvodu možného rizika mikrobiální kontaminace je doporučeno přípravek použít ihned po naředění. Nemí-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při 2 °C až 8 °C, za předpokladu, že je přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LEMTRADA obsahuje

Léčivou látkou je alemtuzumab.

Jedna lahvička obsahuje alemtuzumabum 12 mg v 1,2 ml.

Dalšími složkami jsou:

- dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
- dinatrium-edetát
- chlorid draselný (E508)
- dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
- polysorbát 80 (E433)
- chlorid sodný
- voda pro injekci

Jak přípravek LEMTRADA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek LEMTRADA je čirý, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) dodávaný ve skleněné lahvičce se zátkou.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgie

Výrobce

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Velká Británie
Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland
Sanofi Belgium
Tel: +49 (0) 6102 3674 451

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

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

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ísland

Vistorhf.
Sími: +354 535 7000

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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 Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Pro edukaci pacientů ohledně možných nežádoucích účinků a pokynů, co dělat v případě výskytu určitých nežádoucích účinků, jsou k dispozici následující materiály pro minimalizaci možných rizik:

- 1 Karta pacienta: Pacient tuto kartu předloží dalším zdravotnickým pracovníkům a informuje je tak, že mu byl podán přípravek LEMTRADA
- 2 Pokyny pro pacienta: Obsahují podrobné informace o autoimunitních reakcích, infekcích a další informace.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Informace o minimalizaci možných rizik – autoimunitní stavy

- Je mimořádně důležité, aby pacient pochopil nutnost provádění pravidelného testování (po dobu 4 let po poslední infuzi přípravku), a to i v případě, že je pacient asymptomatický a RS je dobře kontrolován.
- Ve spolupráci s pacientem naplánujte pravidelné sledování a dodržujte je.
- U nespolupracujících pacientů může být nutný další pohovor, kde zdůrazníte rizika vynechání naplánovaných testů.
- Sledujte výsledky testů a hledejte příznaky nežádoucích účinků.
- Projděte si Pokyny pro pacienta a příbalovou informaci přípravku LEMTRADA spolu s pacientem. Připomeňte pacientovi, aby nezapomínal sledovat příznaky související s autoimunitními stavy a aby v případě jakýchkoli obav vyhledal lékařskou pomoc.

K dispozici jsou rovněž výukové materiály pro zdravotnické pracovníky:

- Pokyny k přípravku LEMTRADA pro zdravotnické pracovníky.
- Školící modul k přípravku LEMTRADA.
- Kontrolní seznam pro předepisování přípravku LEMTRADA.

Další informace si přečtete v souhrnu údajů o přípravku (k dispozici na výše uvedené webové stránce agentury EMA).

Informace o přípravě přípravku LEMTRADA k podání a o sledování pacientů

- Těsně před podáním infuze přípravku LEMTRADA je nutné pacienty první 3 dny cyklu léčby premedikovat kortikosteroidy. Rovněž je možné před podáním přípravku LEMTRADA zvážit premedikaci podáním antihistaminik a/nebo antipyretik.
- Všem pacientům je nutné v průběhu cyklu léčby a po dobu 1 měsíce po cyklu podávat perorální antivirotika proti viru herpes simplex. V klinických studiích bylo pacientům podáváno 200 mg acikloviru dvakrát denně (nebo ekvivalentní dávka).
- Proveďte vstupní testy a screening dle popisu v Souhrnu údajů o přípravku, bod 4.

- Obsah injekční lahvičky je nutné před podáním zkontrolovat – ujistěte se, že neobsahuje částice nebo nedošlo ke změně zbarvení. Pokud koncentrát obsahuje částice nebo pokud vykazuje změnu zbarvení, přípravek nepoužívejte.
PŘED POUŽITÍM INJEKČNÍ LAHVIČKY NEPROTŘEPÁVEJTE.
- Asepticky odeberte 1,2 ml přípravku LEMTRADA z injekční lahvičky a vstříkněte jej do 100 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9% roztok) nebo do infuzního roztoku glukózy (5% roztok). Roztok promíchejte opatrným převrácením infuzního vaku. Je nutné dávat pozor na zajištění sterility připraveného roztoku.
- Infuzní roztok přípravku LEMTRADA aplikujte intravenózní infuzí po dobu přibližně 4 hodin.
- Do infuzního roztoku přípravku LEMTRADA se nesmí přidávat žádné další léčivé přípravky, ani se tyto přípravky nesmí podávat přes stejnou intravenózní linku.
- Doporučuje se přípravek použít ihned po naředění z důvodu možného rizika mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při 2 °C až 8 °C, za předpokladu, že je přípravek chráněn před světlem.
- Dodržujte postupy pro správnou manipulaci a likvidaci. Veškerý rozlitý nebo odpadní materiál je nutné zlikvidovat v souladu s místními požadavky.
- Po každé infuzi je u pacienta nutné po dobu 2 hodin sledovat výskyt reakcí souvisejících s infuzí. V případě potřeby je možné zahájit symptomatickou léčbu – viz Souhrn údajů o přípravku. Pacienta testujte každý měsíc na výskyt autoimunitních poruch, a to až do uplynutí 4 let od poslední infuze přípravku. Další informace naleznete v Pokynech k přípravku LEMTRADA pro zdravotnické pracovníky nebo si přečtete Souhrn údajů o přípravku, který je k dispozici na výše uvedené webové stránce agentury EMA.