

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 křečička 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 v monoterapii u dospělých pacientů s vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů:

- pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplné a adekvátní léčbě alespoň jedním onemocněním modifikujícím lékem (DMT) nebo
- pacienti s rychle se zhoršující těžkou relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, definovanou 2 nebo více relapsy v jednom roce a s 1 nebo více gadoliniem zvýrazněnou lézí na MRI mozku nebo významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozí nedávno provedenou MRI.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem LEMTRADA má být zahájena a sledována pouze neurologem se zkušenostmi s léčbou pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) v nemocnici s rychle dostupnou intenzivní péčí. Musí být k dispozici odborníci a vybavení potřebné k rychlé diagnóze a zvládnutí nežádoucích účinků, především ischemie myokardu a infarktu myokardu, cerebrovaskulárních nežádoucích účinků, autoimunitně podmíněných stavů a infekcí.

Je třeba mít k dispozici prostředky na zvládnutí syndromu z uvolnění cytokinů, 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 dnech (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 (viz bod 4.1, 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 a po dobu alespoň 48 měsíců po poslední infuzi druhého léčebného cyklu. Je-li podáván další třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus, pokračuje následné sledování alespoň 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 imunodeficiencie (HIV).

Pacienti se závažnou aktivní infekcí až do úplného vyléčení.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí.

Pacienti s anamnézou cervikocofalické arteriální disekce.

Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody.

Pacienti s anamnézou anginy pectoris nebo infarktu myokardu.

Pacienti s koagulopatií, nebo pacienti léčení protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou.

Pacienti s jiným souběžným autoimunitním onemocněním (kromě RS).

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 jejich rizicích a přínosech a o nutnosti zavázat se ke sledování od zahájení léčby až do uplynutí alespoň 48 měsíců po poslední infuzi přípravku LEMTRADA v druhém léčebném cyklu. Je-li podáván další léčebný cyklus, bezpečnostní následné sledování má pokračovat alespoň 48 měsíců po poslední infuzi.

Autoimunita

Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů, které mohou být závažné a život ohrožující. Hlášené autoimunitní stavy zahrnují poruchy štítné žlázy, imunitní trombocytopenickou purpuru (ITP), nefropatii (např. onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů), autoimunitní hepatitidu (AIH) a získanou hemofilii A. Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA pozorován rozvoj vícenásobných autoimunitních poruch. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji autoimunity, je třeba provést vyšetření na jiné autoimunitně zprostředkované poruchy (viz bod 4.3). Pacienti a lékaři si mají být vědomi možnosti pozdějšího nástupu autoimunitních poruch po 48měsíčním období sledování.

Získaná hemofilie A

Případy získané hemofilie A (protilátky proti faktoru VIII) byly hlášeny jak v klinických studiích, tak i v rámci postmarketingovém sledování. U pacientů se obvykle vyskytují spontánní podkožní hematomy a rozsáhlé krevní výrony, nicméně se mohou objevit i hematurie, epistaxe, gastrointestinální krvácení nebo jiné krvácivé stavy. U všech pacientů s takovými příznaky je nezbytné vyšetřit koagulační profil včetně aPTT. V případě prodloužení aPTT má být pacient odeslán k hematologovi. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích získané hemofilie A a o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků.

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 alespoň 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.

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 nebo získanou hemofilii A (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 alespoň 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 alespoň 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.

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). 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. Po uvedení přípravku na trh se u několika pacientů, u nichž se vyskytla AIH potvrzená biopsií, nejprve vyvinuly autoimunitní poruchy štítné žlázy.

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 nebo v případě těhotenství.

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 anemie a pancytopenie. K monitorování cytopenií, včetně neutropenie, 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 autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů a případů vyžadujících transplantaci jater) a jaterního poškození souvisejícího s infekcí (viz bod 4.3). Před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech po dobu alespoň 48 měsíců od poslední infuze mají být provedeny jaterní testy. Pacienti mají být informováni o riziku autoimunitní hepatitidy, jaterního poškození a souvisejících symptomech.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

Během postmarketingového používání byla u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA hlášena HLH (včetně fatálních případů). HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity charakterizované klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. HLH je charakterizována horečkou, hepatomegalií a cytopenií. Je spojována s vysokou mírou mortality, pokud není včas rozpoznána a léčena. Příznaky byly hlášeny během několika měsíců až čtyř let po zahájení léčby. Pacienti mají být informováni o příznacích HLH a době jejich nástupu. Pacienti, u kterých se objeví včasné projevy patologické imunitní aktivity, mají být ihned vyšetřeni a má být zvážena diagnóza HLH.

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, insomni, třesavku, zrudnutí, únavu, dyspnoi, 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 alespoň 2 hodiny po jejím ukončení se doporučuje sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou reakce na infuzi. S ohledem na stav pacienta má být zvážena prodloužená doba pozorování (hospitalizace). Pokud dojde k závažným reakcím na infuzi, musí být podávání intravenózní infuze okamžitě přerušeno. Musí být zajištěna dostupná péče ke zvládnutí anafylaxe a závažných nežádoucích účinků.

Další závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA

V postmarketingovém období byly hlášeny vzácné, závažné, někdy fatální a neočekávané nežádoucí účinky postihující různé orgánové systémy. Ve většině případů byla doba propuknutí během 1–3 dnů od infuze přípravku LEMTRADA. Reakce se objevily po podání jakékoli dávky a také po 2. cyklu léčby. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a o době jejich propuknutí. Pacienti mají být poučeni, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví některý z těchto příznaků a musí být informováni o jejich možném opožděném propuknutí.

Hemoragická mozková příhoda

Několik pacientů, u nichž byla tato příhoda hlášena, bylo mladších 50 let a neměli v anamnéze hypertenzi, poruchy krvácení nebo souběžnou léčbu antikoagulancii nebo inhibitory trombocytů. U některých pacientů došlo před krvácením ke zvýšení krevního tlaku oproti výchozímu stavu.

Ischemie myokardu a infarkt myokardu

Několik pacientů, u nichž byla tato příhoda hlášena, bylo mladších 40 let a neměli rizikové faktory pro ischemickou chorobu srdeční. U některých pacientů byly zjištěny přechodně abnormality krevního tlaku a/nebo tepové frekvence během infuze.

Cervikocefalická arteriální disekce

V prvních dnech po infuzi přípravku LEMTRADA nebo později v prvním měsíci po infuzi byly hlášeny případy cervikocefalické arteriální disekce, včetně vícenásobných disekcí.

Plicní alveolární krvácení

Hlášené případy časově spojených příhod nesouvisely s onemocněním anti-GBM (Goodpastureův syndrom).

Trombocytopenie

Hlášené případy trombocytopenie se vyskytly během prvních dnů po infuzi (na rozdíl od ITP). Často spontánně odezněly a byly relativně mírné, i když jejich závažnost a výsledky nebyly v mnoha případech známy.

Perikarditida

Byly hlášeny vzácné případy perikarditidy, perikardiálního výpotku a jiných perikardiálních příhod, jak v rámci akutní reakce na infuzi, tak s pozdějším nástupem.

Pokyny k infuzi pro snížení závažných reakcí časově spojených s infuzí přípravku LEMTRADA

- Vyšetření před infuzí:
 - Proveďte základní EKG vyšetření a stanovení vitálních funkcí, včetně tepové frekvence a krevního tlaku.
 - Proveďte laboratorní testy (kompletní krevní obraz s diferenciálním počtem leukocytů, sérové aminotransferázy, sérový kreatinin, funkční testy štítné žlázy a mikroskopické vyšetření moči).
- Během infuze:
 - Provádějte kontinuální/časté (nejméně jednou za hodinu) sledování tepové frekvence, krevního tlaku a celkového klinického stavu pacientů
 - Infuzi přerušte:
 - V případě závažné nežádoucí příhody.
 - Pokud pacient vykazuje klinické příznaky svědčící o rozvoji závažné nežádoucí příhody spojené s infuzí (myokardiální ischemie, hemoragická mozková příhoda, cervikocefalická arteriální disekce nebo plicní alveolární krvácení).
- Po infuzi:
 - Minimálně po dobu 2 hodin po infuzi přípravku LEMTRADA se doporučuje sledování reakcí na infuzi. Pacienti s klinickými příznaky svědčícími o rozvoji závažné nežádoucí příhody časově spojené s infuzí (ischemie myokardu, hemoragická cévní mozková příhoda, cervikocefalická arteriální disekce nebo plicní alveolární krvácení) mají být pečlivě sledováni až do úplného vymizení příznaků. Doba sledování má být podle potřeby

- prodloužena (hospitalizace). Pacienti mají být poučeni o možném opožděném propuknutí reakcí spojených s infuzí a instruováni, aby hlásili příznaky a vyhledali náležitou lékařskou péči.
- Počet trombocytů má být stanoven bezprostředně po infuzi 3. a 5. den prvního infuzního cyklu a dále bezprostředně po infuzi 3. den každého dalšího cyklu. Klinicky významnou trombocytopenii je třeba sledovat až do vymizení. V případě potřeby je třeba zvážit odeslání k hematologovi, který zajistí náležitou péči.

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 trvajících 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 byla hlášena infekce virem Epstein-Barr (EBV), včetně reaktivace a závažných a někdy i fatálních případů EBV hepatitidy.

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 tuberkulózy.

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.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů s RS byly po léčbě alemtuzumabem vzácně hlášeny případy PML (včetně fatálních). U pacientů léčených alemtuzumabem se musí sledovat výskyt jakýchkoliv příznaků, které mohou naznačovat PML. Mezi významné rizikové faktory patří předchozí léčba imunosupresivy, zejména jiná léčba RS se známým rizikem vzniku PML.

Nález PML na MRI mohou být patrné před klinickými známkami nebo příznaky. Před zahájením léčby a po opakovaném podání alemtuzumabu má být provedeno MRI a vyhodnoceno na známky svědčící pro PML. Podle potřeby má být provedeno další vyhodnocení, včetně vyšetření mozkomíšního moku (CSF) na přítomnost DNA JC viru a opakovaná neurologická vyšetření. Lékař musí především sledovat příznaky svědčící pro PML, kterých si pacient nemusí všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky). Pacientům by se rovněž mělo doporučit, aby o své léčbě informovali své příbuzné nebo pečovatele, kteří si mohou všimnout příznaků, které si pacient neuvědomuje. PML je nutno zvážit jako diferenciální diagnózu u každého pacienta s RS léčeného alemtuzumabem, který vykazuje neurologické příznaky a/nebo má nové léze na mozku zjištěné pomocí MRI.

Jestliže je u pacienta diagnostikována PML, nesmí být léčba alemtuzumabem zahájena nebo znovu zahájena.

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 INFIB-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 morbiditity 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 zvažena 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

Klinické vyšetření a laboratorní testy mají být prováděny v pravidelných intervalech alespoň do 48 měsíců po posledním léčebném cyklu přípravkem LEMTRADA, aby se zajistilo zjištění časných známek autoimunitních onemocnění:

- Kompletní krevní obraz s diferencíálem, sérové aminotransferázy a 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).

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.

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 myši.

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 převážit 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 myši (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 ≥ 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, infekce virem Epstein-Barrové (EBV) (včetně reaktivace)
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, anemie, snížený hematokrit, leukocytóza	Pancytopenie, hemolytická anemie, získaná hemofilie A	Hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH)	
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, závratě*, hypestezie, parestezie, tremor,	Smyslové poruchy, hyperstezie, tenzní bolest hlavy		Hemoragická mozková příhoda**, cervikocofalická arteriální disekce**

		dysgeuzie*, migréna*			
Poruchy oka		Konjunktivitida, endokrinní oftalmopatie, rozmazané vidění	Diplopie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolest uší		
Srdeční poruchy	Tachykardie*	Bradykardie*, palpitace*	Fibrilace síní*		Ischemie myokardu**, 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**
Gastrointesti nální 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 aspartátaminotran sferázy, zvýšená hladina alaninaminotransf erázy	Cholecystitida včetně akalkulózní cholecystitidy a akutní akalkulózní cholecystitidy		Autoimunitní hepatitida, hepatitida (související s infekcí EBV)
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 reprodukčních		Menoragie, nepravidelná menstruace	Cervikální dysplazie, amenorea		

o systému a prsu					
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 snižená 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 přerušování podávání léčivého přípravku a podpurnou 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, monocytech a makrofázích. 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. neutrofile, 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		

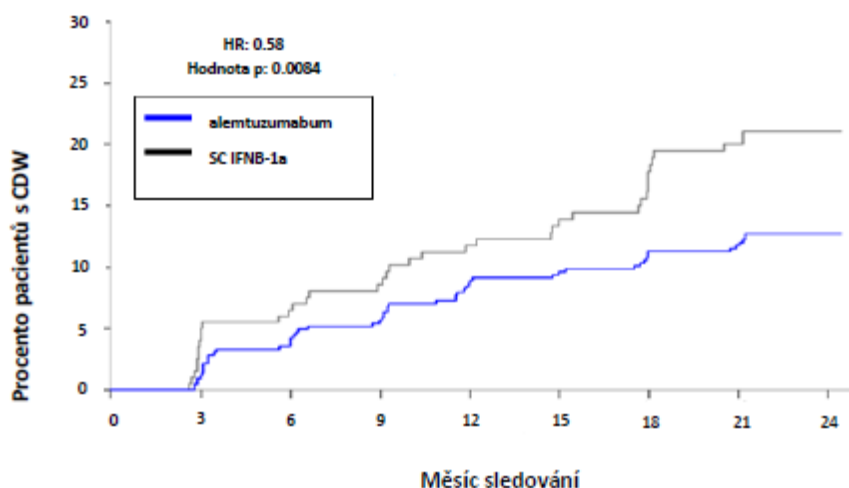
* Definováno jako pacienti, kteří prodělali alespoň 1 relaps během léčby beta interferonem nebo glatiramer-acetátem poté, co byli na léčbě tímto léčivým přípravkem nejméně 6 měsíců.

‡ Primární cílový parametr studie byl stanoven na 3 roky. Další sledování poskytl 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)	
Klinické cílové parametry	LEMTRADA 12 mg (n = 376)	SC IFNB-1a (n = 187)	LEMTRADA 12 mg (n = 426)	SC IFNB-1a (n = 202)
Výskyt relapsu¹				
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)	
Postižení¹ (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 gadolinie zvládnutou lézí. 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 μg ($n = 107$) 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 ($p < 0,0001$).

V podskupině pacientů s RRRS se 2 nebo více relapsy v předchozím roce a alespoň 1 Gd-zvládnutou T1 lézí na začátku studie činila roční míra recidiv 0,26 (95% CI: 0,20, 0,34) ve skupině léčené přípravkem LEMTRADA ($n = 205$) a 0,51 (95% CI: 0,40, 0,64) ve skupině užívající IFNB-1a ($n = 102$) ($p < 0,0001$). Tato analýza zahrnuje pouze údaje ze studií fáze 3 (CAMMS324 a CAMMS323) vzhledem k rozdílům v algoritmech MR zobrazení mezi studiemi fáze 2 a fáze 3. Tyto výsledky byly získány z post hoc analýzy a mají být interpretovány s obezřetností.

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 imunanalýzy 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 titer 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 specificitě analýzy. Dále může být pozorovaná incidence pozitivita 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 mutageneze

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 transgenických 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 krabičce, 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 čiré 2ml skleněné injekční lahvičce s butylovou gumovou zátkou a hliníkovým těsněním s plastovým odtrhávacím víčkem.

Velikosti balení: krabička 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/výrobců 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 (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR 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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) 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 význačného 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**

Vzdělávací program

Před uvedením na trh v jednotlivých členských státech se MAH 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. Léčba přípravkem LEMTRADA má být zahájena a sledována pouze neurologem se zkušenostmi v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) v nemocnici s pohotovostní intenzivní péčí.
2. 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,
 - jiné sekundární autoimunitní onemocnění nebo onemocnění imunitního systému, včetně HLH, AIH a získané hemofilie A,
 - závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA, včetně ischemie myokardu, hemoragické mozkové příhody, cervikocefalické arteriální disekce a plicního alveolárního krvácení.
3. Doporučení, jak tato rizika omezit prostřednictvím správného poradenství, monitorování a vedení pacienta.
4. 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. pokyny k infuzi (před, během a po) ke snížení rizika závažných reakcí v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA,
5. monitorování činností v průběhu léčby a alespoň 48 měsíců po jejím ukončení,
6. 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,
 - jiné sekundární autoimunitní onemocnění nebo onemocnění imunitního systému, včetně HLH, AIH a získané hemofilie A,
 - závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA, včetně ischemie myokardu, hemoragické mozkové příhody, cervikocofalické arteriální disekce a plicního alveolárního krvácení.
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:
 - Reakce zprostředkované imunitním systémem, jako jsou poruchy štítné žlázy, imunitní trombocytopenická purpura (ITP), nefropatie, včetně onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM), autoimunitní hepatitida (AIH), získaná hemofilie A a HLH,
 - závažné infekce.
 - závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA, včetně ischemie myokardu, hemoragické mozkové příhody, cervikocofalické arteriální disekce a plicního alveolárního krvácení.
3. Kontaktní údaje na lékaře předepisujícího přípravek LEMTRADA.

- **Povinnost provést poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Pro stanovení incidence mortality u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA ve srovnání s odpovídající populací pacientů, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky poregistrační studie bezpečnosti porovnávající přípravek LEMTRADA s adekvátním komparátorem.	Q3 2024
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky studie o používání léčiv pro posouzení compliance s terapeutickými indikacemi a účinnosti opatření k minimalizaci rizika kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních nežádoucích příhod v těsné časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA a imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků.	Q3 2024

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 nevyléčí, 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. Přípravek LEMTRADA se používá, pokud je onemocnění RS vysoce aktivní i přes léčbu alespoň jedním dalším lékem na RS nebo pokud dojde k rychlému rozvoji RS.

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 (zvrátné), ale v průběhu onemocnění se s přibývajícými 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,
- jestliže se u Vás vyskytuje některý z následujících stavů:
 - jiné autoimunitní onemocnění kromě RS,
 - nekontrolovaný vysoký krevní tlak,
 - trhliny ve stěnách krevních cév zásobujících mozek v minulosti,
 - mozková mrtvice v minulosti,
 - srdeční infarkt nebo bolest na hrudi v minulosti,
 - krvácivé stavy v minulosti.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku LEMTRADA se poradte 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. Existují určité známky a příznaky, které musíte sledovat sám(sama). Uvedené stavy se navíc mohou objevit i po 4 letech léčby, proto musíte i nadále sledovat známky a příznaky, i když již nebude nutné provádět každý měsíc testy krve a moči. Podrobnosti o těchto známkách a příznacích, o testování a o činnostech, které musíte provést, jsou popsány v bodech 2 a 4 – *autoimunitní onemocnění*.

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

○ **Získaná hemofilie A**

Méně často se u pacientů vyvinula **porucha krvácení** způsobená protilátkami proti faktoru VIII (protein potřebný pro normální srážení krve), která se označuje jako získaná hemofilie A. Tento stav musí být diagnostikován a okamžitě léčen. Příznaky získané hemofilie A jsou popsány v bodě 4.

○ **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). Znamky 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.

Znamky 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. Zánět jater může být diagnostikován z krevních testů, které budete pravidelně podstupovat po léčbě přípravkem LEMTRADA. 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 trhlin 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, vykašlávání krve, bolest na hrudi, ochrnutí části obličeje, náhlá těžká bolest hlavy, slabost na jedné straně těla, potíže s řečí nebo bolest krku.

• **Hemofagocytující lymfocytóza**

Léčba přípravkem LEMTRADA může zvýšit riziko nadměrné aktivace bílých krvinek spojené se zánětem (hemofagocytující lymfocytóza), 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 se vyskytla infekce způsobená **virem Epstein-Barr** (**EBV**), včetně případů s těžkým a někdy fatálním zánětem jater. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako jsou např. horečka, zduřelé lymfatické uzliny nebo únava.

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.

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.

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA se vyskytly případy vzácné infekce mozku nazývané PML (progresivní multifokální leukoencefalopatie – velmi závažné virové onemocnění mozku). PML byla hlášena u pacientů s dalšími rizikovými faktory, konkrétně s předchozí léčbou RS přípravky s rizikem vzniku PML. PML může v průběhu týdnů nebo měsíců způsobit těžké postižení nebo může vést k úmrtí.

Příznaky PML mohou být podobné relapsu RS a zahrnují progresivní slabost nebo zhoršenou motoriku končetin, poruchy vidění, potíže s řečí nebo změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám chování. Je důležité informovat o Vaší léčbě své příbuzné nebo pečovatele, protože si mohou všimnout příznaků, které si sám (sama) neuvědomíte. Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující PML, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

- **Pneumonitida a perikarditida**

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byla hlášena pneumonitida (zánět plicní tkáně). Většina případů nastala během prvního měsíce po ukončení léčby přípravkem LEMTRADA. U pacientů léčených

přípravkem LEMTRADA byly rovněž hlášeny případy perikardiálního výpotku (nahromadění tekutiny kolem srdce) a perikarditidy (zánět osrdečníku – tenké blány obalující srdce). Nahlaste svému lékaři příznaky jako je dušnost, kašel, sípání, bolest nebo svírání na hrudi nebo vykašlávání krve, protože by mohly být způsobeny pneumonitidou, perikardiálním výpotkem nebo perikarditidou.

- **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, těmto 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:

- **získaná hemofilie A (typ krvácivé poruchy)** (méně časté – mohou se objevit až 1 pacienta ze 100): může se projevovat spontánní tvorbou modřin, krvácením z nosu, bolestí nebo otokem kloubů, jiným krvácením nebo krvácením z ran, k jehož zástavě je zapotřebí delší doba než obvykle.
- **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, získané hemofilie A, 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 neutrofilů, eozinofilů (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;
- autoimunitní onemocnění charakterizované krvácením (získaná hemofilie A).

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;
- mozková mrtvice;
- trhliny ve stěnách karotických nebo vertebrálních tepen (krevních cév zásobujících mozek);
- infekce způsobená virem známým jako virus Epstein-Barrův

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. 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 – 8 °C, za předpokladu, že je přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek LEMTRADA obsahuje

Léčivou látkou je alemtuzumabum.

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 S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

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

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

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

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

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.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

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 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 kontrolována.
- 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 uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 8 hodin při 2 °C – 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.