

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) na infúziu, t.j. v podstate neobsahuje draslík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na infúziu, t.j. v podstate neobsahuje sodík. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LEMTRADA je indikovaná dospelým ako ochorenie modifikujúca monoterapia vysoko aktívnej relaps-remitujúcej sklerózy multiplex (RRSM) u nasledujúcich skupín pacientov:

- pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek úplnému a adekvátnemu liečebnému cyklu aspoň jedným liekom modifikujúcim ochorenie (disease modifying therapy, DMT) alebo
- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relaps-remitujúcou sklerózou multiplex, definovanou 2 alebo viacerými invalidizujúcimi relapsami počas jedného roka a s 1 alebo viacerými gadolíniom sa zvyrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo významným zvýšením počtu T2-lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba LEMTRADOU sa má začať iba pod dohľadom neurológa so skúsenosťami s liečbou pacientov s roztrúsenou sklerózou (sklerózou multiplex, SM) v nemocnici s rýchlo dostupnou intenzívnou starostlivosťou. Musia byť k dispozícii odborníci a zariadenia potrebné na včasnú diagnózu a liečbu

nežiaducích reakcií, najmä ischémie myokardu a infarktu myokardu, cerebrovaskulárnych nežiaducích reakcií, autoimunitných ochorení a infekcií.

Musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov, precitlivenosti a/alebo anafylaktických reakcií.

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka alemtuzumabu je 12 mg/denne podávaná intravenóznou infúziou po dobu dvoch úvodných liečebných cyklov, v prípade potreby s dvomi ďalšími cyklami liečby.

Úvodné 2 cykly liečby:

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

Možno zvážiť až dva ďalšie cykly liečby, podľa potreby (pozri časť 5.1):

- Tretí alebo štvrtý cyklus: 12 mg/deň počas 3 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 36 mg) podávaných aspoň 12 mesiacov po predchádzajúcom liečebnom cykle (pozri časti 4.1, 5.1)

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

Následné sledovanie pacientov

Odporúčaná liečba sa skladá z dvoch úvodných cyklov liečby, a ak je to potrebné až z 2 ďalších cyklov liečby (pozri dávkovanie), a následného sledovania pacientov z hľadiska bezpečnosti lieku od začatia prvého cyklu liečby a počas najmenej 48 mesiacov po podaní poslednej infúzie druhého cyklu liečby. Ak sa podáva tretí alebo štvrtý cyklus, pokračujte v sledovaní z hľadiska bezpečnosti počas najmenej 48 mesiacov od podania poslednej infúzie (pozri časť 4.4).

Premedikácia

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia

Klinické štúdie nezahŕňali žiadnych pacientov starších ako 61 rokov. Nie je určené, či odpovedajú na liečbu inak ako mladší pacienti.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Pacienti so závažnou aktívnou infekciou, až do úplného vyliečenia.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

Pacienti s anamnézou cervikocéfálnej arteriálnej disekcie.

Pacienti s anamnézou cievnej mozgovej príhody.

Pacienti s anamnézou angíny pectoris alebo infarktu myokardu.

Pacienti s koagulopatiou alebo pacienti liečení protidoštičkovou alebo antikoagulačnou liečbou.

Pacienti s iným súbežným autoimunitným ochorením (okrem SM).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Pacientom liečeným LEMTRADOU sa musí poskytnúť písomná informácia pre používateľa, karta pacienta a príručka pre pacientov. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o rizikách a prínosoch a o potrebe následného sledovania od začatia liečby až do uplynutia najmenej 48 mesiacov po poslednom podaní infúzie LEMTRADY druhého cyklu liečby. Ak sa podáva ďalší cyklus, pokračujte v sledovaní z hľadiska bezpečnosti až do uplynutia najmenej 48 mesiacov po podaní poslednej infúzie

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Autoimunita

Liečba môže viesť k tvorbe autoprotilátok a k zvýšeniu rizika autoimunitných stavov, ktoré môžu byť závažné a život ohrozujúce. Hlásené autoimunitné stavy zahŕňajú poruchy štítnej žľazy, imunitnú trombocytopenickú purpuru (ITP), nefropatie, (napr. ochorenie spôsobené protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne), autoimunitnú hepatitídu (AIH), získanú hemofíliu A, trombotickú trombocytopenickú purpuru, sarkoidózu a autoimunitnú encefalitídu. Po uvedení lieku na trh bol u pacientov po liečbe liekom LEMTRADA pozorovaný rozvoj viacnásobných autoimunitných porúch. U pacientov, u ktorých nastane rozvoj autoimunity, je potrebné urobiť vyšetrenie na iné autoimunitne sprostredkované poruchy (pozri časť 4.3). Pacienti a lekári si majú byť vedomí možnosti neskoršieho nástupu autoimunitných porúch po 48 mesiacoch sledovania.

Získaná hemofília A

V klinických skúšaní, ako aj po uvedení lieku na trh, boli hlásené prípady získanej hemofílie A (protilátky proti faktoru VIII). U pacientov sa obvykle vyskytujú spontánne podkožné hematómy a rozsiahle pomliaždeniny, avšak môže sa objaviť aj hematória, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie alebo iné krvácavé stavy. U všetkých pacientov s takýmito príznakmi je nevyhnutné vyšetriť koagulačný profil vrátane aPTT. V prípade predĺženého aPTT je potrebné pacienta odporučiť hematológovi. Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch získanej hemofílie A a o nutnosti okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich objaví niektorý z týchto príznakov.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

U pacientov, ktorí boli liečení LEMTRADOU bol po uvedení na trh zaznamenaný vznik TTP, vrátane smrteľného prípadu. TTP je závažný stav, ktorý si vyžaduje urgentné vyšetrenie a rýchlu liečbu a môže sa vyvinúť niekoľko mesiacov po poslednej infúzii LEMTRADY. TTP možno charakterizovať trombocytopéniou, mikroangiopatickou hemolytickou anémiou, neurologickými symptómami, horúčkou a poruchou funkcie obličiek.

Autoimunitná encefalitída

U pacientov, ktorí sa liečili LEMTRADOU boli hlásené prípady autoimunitnej encefalitídy. Autoimunitná encefalitída je charakterizovaná subakútnym nástupom (s rýchlou progresiou v priebehu mesiacov) poruchy pamäti, zmeneným duševným stavom alebo psychiatrickými symptómami, vo všeobecnosti v kombinácii so vzniknutými novými fokálnymi neurologickými nálezmi a záchvatmi. Pacienti s podozrením na autoimunitnú encefalitídu majú podstúpiť neurozobrazovacie vyšetrenie (MRI), EEG, lumbálnu punkciu a sérologické vyšetrenie na vhodné biomarkery (napr. nervové autoprotilátky), aby sa potvrdila diagnóza a vylúčili sa alternatívne etiológie.

Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)

Závažné udalosti ITP sa pozorovali v kontrolovaných klinických štúdiách SM u 12 (1 %) liečených pacientov (zodpovedá ročnému výskytu 4,7 udalostí/1000 patientských rokov). Počas mediánu 6,1 rokov (maximálne 12 rokov) sledovania bolo pozorovaných ďalších 12 závažných udalostí ITP (kumulatívny ročný výskyt 2,8 udalostí/1000 patientských rokov). V kontrolovanej klinickej štúdii pacientov s SM sa u jedného pacienta vyvinula ITP, ktorá nebola odhalená pred zavedením požiadaviek na mesačné monitorovanie krvi a pacient zomrel na intracerebrálne krvácanie. U 79,5 % prípadov dochádza k nástupu ITP počas 4 rokov po prvej expozícii. Avšak, v niektorých prípadoch sa vyskytne ITP v neskorších rokoch. Symptómy ITP môžu zahŕňať (okrem iného) ľahšiu tvorbu krvných podliatin, petechie, spontánne mukokutánne krvácanie (napr. epistaxa, hemoptýza), silnejšie ako zvyčajné alebo nepravidelné menštruačné krvácanie. Hemoptýza môže poukazovať aj na ochorenie anti-GBM (pozri nižšie), a preto sa

musí vykonať vhodná diferenčná diagnóza. Pripomeňte pacientom, aby pozorne sledovali príznaky, ktoré môžu pociťovať, a v prípade akýchkoľvek obáv ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť.

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

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

Nefropatie

Nefropatie, vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (anti-GBM), sa v klinických štúdiách SM pozorovali u 6 (0,4 %) pacientov počas mediánu 6,1 rokov (maximálne 12 rokov) sledovania a vo všeobecnosti sa vyskytli v priebehu 39 mesiacov po poslednom podaní LEMTRADY. V klinických štúdiách sa vyskytli 2 prípady ochorenia anti-GBM. Obidva prípady boli závažné, ale v rámci klinického a laboratórneho monitorovania sa identifikovali včas a výsledok liečby bol pozitívny.

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

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

Poruchy štítnej žľazy

Ochorenia endokrinných žliaz, vrátane autoimunitných porúch štítnej žľazy sa v klinických štúdiách SM pozorovali u 36,8 % pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg s mediánom 6,1 rokov (maximálne 12 rokov) sledovania od prvej expozície LEMTRADY. Výskyt udalostí súvisiacich so štítnou žľazou bol vyšší u pacientov s lekárskou anamnézou porúch štítnej žľazy v skupine liečenej LEMTRADOU aj v skupine liečenej interferónom beta (IFNB-1a). Pozorované autoimunitné poruchy štítnej žľazy zahŕňali hypertyroidizmus alebo hypotyroidizmus. Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná. Závažné endokrinné udalosti sa vyskytli u 4,4 % pacientov, pričom Basedowa choroba (známa aj ako Gravesova choroba), hypertyroidizmus, hypotyroidizmus, autoimúnná tyreoiditída a struma sa vyskytli viac ako u 1 pacienta. Väčšina tyreoidných udalostí bola liečená konvenčnou liečbou, u niektorých

pacientov sa však vyžadoval chirurgický zákrok. Po uvedení lieku na trh sa u niekoľkých pacientov, u ktorých sa vyskytla AIH potvrdená biopsiou, predtým vyvinuli autoimunitné poruchy štítnej žľazy.

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

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

V klinických štúdiách sa u 74 % pacientov s pozitívnymi protilátkami proti tyreoidálnej peroxidáze (anti-TPO) na začiatku liečby, v porovnaní s 38 % pacientov, ktorí mali na začiatku liečby negatívny status, vyvinula udalosť súvisiaca so štítnou žľazou. Veľká väčšina (približne 80 %) pacientov, u ktorých sa po liečbe vyvinula udalosť súvisiaca so štítnou žľazou, mala na začiatku liečby negatívny výsledok testov na prítomnosť protilátok proti TPO. Preto sa u pacientov môže vyvinúť nežiaduca udalosť súvisiaca so štítnou žľazou bez ohľadu na stav protilátok proti TPO pred liečbou a testy sa im musia vykonávať pravidelne, ako je opísané vyššie.

Cytopénie

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

Autoimunitná hepatitída a poškodenie pečene

U pacientov liečených LEMTRADOU boli hlásené prípady autoimunitnej hepatitídy (vrátane fatálnych prípadov a prípadov vyžadujúcich transplantáciu pečene) a poškodenia pečene súvisiace súvisiaceho s infekciou (pozri časť 4.3). Pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch počas najmenej 48 mesiacov po poslednej infúzii sa majú robiť testy funkcie pečene. Pacienti majú byť informovaní o riziku autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a o súvisiacich príznakoch.

Hemofagocytárna lymfohistiocytóza (HLH)

Po uvedení lieku na trh bola u pacientov liečených LEMTRADOU hlásená HLH (vrátane fatálnych prípadov). HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi extrémneho systémového zápalu. HLH je charakterizovaná horúčkou, hepatomegáliou a cytopéniou. Je spájaná s vysokou mierou mortality, ak sa včas nerozpozna a nelieči. Príznaky boli hlásené v priebehu niekoľkých mesiacov až štyroch rokov po začatí liečby. Pacienti majú byť informovaní o príznakoch HLH a čase ich nástupu. Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivácie, majú byť okamžite vyšetrení a má sa zvážiť diagnóza HLH.

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

V klinických štúdiách boli reakcie súvisiace s podávaním infúzie (IARs) definované ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytne v priebehu 24 hodín od infúzneho podania LEMTRADY. Väčšina nežiaducich udalostí môže byť spôsobená uvoľnením cytokínov počas podávania infúzie. Väčšina pacientov liečených LEMTRADOU v klinických štúdiách SM pociťovala mierne až stredne ťažké IARs v priebehu a/alebo do 24 hodín od podania 12 mg LEMTRADY. Výskyt IARs bol v 1. cykle vyšší ako v nasledujúcich cykloch. Počas všetkých dostupných sledovaní, vrátane pacientov, ktorí dostávali ďalšie

cykly liečby, najčastejšie IARs zahŕňali bolesť hlavy, vyrážku, pyrexiu, nauzeu, urtikáriu, pruritus, nespavosť, triašky, sčervenanie, dyspnoe, dysgeúziu, nepríjemný pocit na hrudníku, generalizovanú vyrážku, tachykardiu, bradykardiu, dyspepsiю, závraty a bolesť. Závažné reakcie sa vyskytli u 3 % pacientov a zahŕňali prípady bolesti hlavy, pyrexie, urtikárie, tachykardie, atriálnej fibrilácie, nauzey, nepríjemného pocitu na hrudníku a hypotenzie. Klinické prejavy anafylaxie sa môžu podobat' klinickým prejavom reakcií súvisiacich s podávaním infúzie, ale zvyknú byť závažnejšie alebo potenciálne život ohrozujúce. Reakcie prisudzované anafylaxii sa hlásili zriedkavo v porovnaní s reakciami súvisiacimi s podávaním infúzie.

Bezprostredne pred infúznym podaním LEMTRADY sa pacientom odporúča podávať premedikáciu na zmiernenie účinkov reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (pozri časť 4.2).

Väčšine pacientov v kontrolovaných klinických skúšaní sa podávali antihistaminiká a/alebo antipyretiká pred aspoň jednou infúziou LEMTRADY. Napriek premedikácii sa u pacientov môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s podávaním infúzie. Odporúča sa pozorovať reakcie na infúziu najmenej počas 2 hodín po infúznom podaní LEMTRADY. Podľa stavu pacienta sa má zvážiť predĺžený čas pozorovania (hospitalizácia). Ak sa vyskytnú závažné reakcie na infúziu, musí sa podávanie intravenózne infúzie okamžite prerušiť. Musí sa zabezpečiť dostupná starostlivosť na zvládnutie anafylaxie a závažných reakcií (pozri nižšie).

Stilova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (Adult Onset Still's disease, AOSD)

U pacientov liečených LEMTRADOU bolo počas postmarketingového používania zaznamenaná Stilova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (AOSD). AOSD je zriedkavý zápalový stav, ktorý vyžaduje okamžité zhodnotenie a liečbu. Pacienti s AOSD môžu mať kombináciu nasledujúcich prejavov a príznakov: horúčka, artritída, vyrážka a leukocytóza, ak nie je prítomná infekcia, malignita, ani iné reumatické ťažkosti. Ak nie je možné použiť alternatívnu etiológiu pre prejavy a príznaky, zvážte prerušenie alebo ukončenie liečby LEMTRADOU.

Iné závažné reakcie v časovej spojitosti s infúziou LEMTRADY

Po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé, závažné, niekedy fatálne a neočakávané nežiaduce udalosti postihujúce rôzne orgánové systémy. Vo väčšine prípadov došlo k reakcii v priebehu 1 až 3 dní od podania infúzie LEMTRADY. Reakcie sa objavili po podaní ktorejkoľvek dávky a aj po 2. cykle liečby. Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch a o čase ich výskytu. Pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov a musia byť informovaní o ich možnom oneskorenom výskyte.

Hemoragická mozgová príhoda

Niekoľko pacientov, u ktorých bola táto príhoda hlásená, bolo mladších ako 50 rokov a nemali v anamnéze hypertenziu, poruchy krvácania alebo súbežnú liečbu antikoagulanciami alebo inhibítormi krvných doštičiek. U niektorých pacientov sa pred krvácaním zvýšil krvný tlak oproti východiskovému stavu.

Ischémia myokardu a infarkt myokardu

Niekoľko pacientov, u ktorých bola táto príhoda hlásená, bolo mladších ako 40 rokov a nemali rizikové faktory pre ischemickú chorobu srdca. U niektorých pacientov boli zistené prechodné abnormality krvného tlaku a/alebo tepovej frekvencie počas infúzie.

Cervikocefálna arteriálna disekcia

V prvých dňoch po infúzii lieku LEMTRADA alebo neskôr v prvom mesiaci po infúzii boli hlásené prípady cervikocoefálnej arteriálnej disekcie, vrátane viacnásobných disekcií.

Plúcne alveolárne krvácanie

Hlásené prípady časovo súvisiacich udalostí nesúviseli s ochorením anti-GBM (Goodpastureov syndróm).

Perikarditída

Boli hlásené zriedkavé prípady perikarditídy, perikardiálnej efúzie a iných perikardiálnych udalostí ako súčasť akútnej reakcie na infúziu a s neskorším nástupom.

Trombocytopénia

Hlásené prípady trombocytopénie sa vyskytli v priebehu prvých dní po infúzii (na rozdiel od ITP).

Prípady boli často samolimitujúce a relatívne mierne, aj keď ich závažnosť a výsledky neboli v mnohých prípadoch známe.

Pneumonitída

U pacientov, ktorí dostávali infúziu LEMTRADY bola hlásená pneumonitída. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvého mesiaca po liečbe LEMTRADOU. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili príznaky pneumonitídy, ktoré môžu zahŕňať dýchavičnosť, kašeľ, sipot, bolesť na hrudi alebo tlak a hemoptýzu.

Pokyny k infúzii na zníženie závažných reakcií časovo súvisiacich s infúziou lieku LEMTRADA

- Vyšetrenie pred infúziou:
 - Urobte základné EKG vyšetrenie a stanovenie vitálnych funkcií, vrátane tepovej frekvencie a krvného tlaku.
 - Urobte laboratórne testy (kompletný krvný obraz s diferenciálnym počtom leukocytov, sérové transaminázy, sérový kreatinín, funkčné testy štítnej žľazy a mikroskopické vyšetrenie moču).
- Počas infúzie:
 - Robte kontinuálne/časté (najmenej raz za hodinu) sledovanie tepovej frekvencie, krvného tlaku a celkového klinického stavu pacientov.
 - Infúziu prerušte:
 - v prípade závažnej nežiaducej udalosti.
 - ak má pacient klinické príznaky naznačujúce rozvoj závažnej nežiaducej udalosti súvisiacej s infúziou (ischémia myokardu, hemoragická mozgová príhoda, cervikocoefálna arteriálna disekcia alebo plúcne alveolárne krvácanie).
- Po infúzii:
 - Najmenej počas 2 hodín po infúzii lieku LEMTRADA sa odporúča sledovanie reakcií na infúziu. Pacienti s klinickými príznakmi naznačujúcimi rozvoj závažnej nežiaducej udalosti časovo súvisiacej s infúziou (ischémia myokardu, hemoragická cievná mozgová príhoda, cervikocoefálna arteriálna disekcia alebo plúcne alveolárne krvácanie) majú byť starostlivo sledovaní až do úplného vymiznutia príznakov. Čas sledovania má byť podľa potreby predĺžený (hospitalizácia). Pacienti majú byť poučení o možnom oneskorenom výskyte reakcií spojených s infúziou a inštruovaní, aby nahlásili príznaky a okamžite vyhľadali náležitú lekársku starostlivosť.
 - Počet trombocytov sa má stanoviť bezprostredne po infúzii 3. a 5. deň prvého infúzneho cyklu a ďalej bezprostredne po infúzii 3. deň každého ďalšieho cyklu. Klinicky významnú trombocytopéniu je potrebné sledovať až do vymiznutia. V prípade potreby je nutné zvážiť odporúčenie k hematológovi, ktorý zabezpečí liečbu.

Infekcie

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

Kumulatívny ročný výskyt infekcií bol 0,99 počas mediánu 6,1 rokov (maximálne 12 rokov) sledovania od prvého vystavenia LEMTRADE, v porovnaní s 1,27 v kontrolovaných klinických štúdiách.

Závažné infekcie vírusom varicella zoster vrátane primárnej varicelly a reaktívacie vírusu varicella zoster sa v klinických štúdiách častejšie vyskytli u pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg (0,4 %) v porovnaní s IFNB-1a (0 %). U pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg bola hlásená aj cervikálna infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) vrátane cervikálnej dysplázie (2 %) a anogenitálnych bradavíc. U žien sa odporúča každý rok urobiť skrining HPV.

U pacientov liečených LEMTRADOU boli hlásené infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV) vrátane prípadov reaktívacie CMV. Väčšina prípadov sa vyskytla počas dvoch mesiacov po začatí podávania alemtuzumabu. Pred začatím terapie sa má zvážiť vyhodnotenie imunitného sérologického stavu podľa miestnych usmernení.

U pacientov liečených liekom LEMTRADA bola hlásená infekcia Epsteinov-Barrovej (EBV) vírusom, vrátane reaktívacie a závažných a niekedy fatálnych prípadov EBV hepatitídy.

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

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

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

Začatie liečby LEMTRADOU sa má odložiť u pacientov so závažnou aktívnou infekciou, až do vymiznutia príznakov. Pacienti liečení LEMTRADOU majú byť poučení, aby hlásili príznaky infekcií lekárovi.

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

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

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

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

U pacientov so SM po liečbe s alemtuzumabom boli hlásené zriedkavé prípady PML (vrátane fatálnych). U pacientov liečených alemtuzumabom musia byť sledované akékoľvek prejavy, ktoré môžu naznačovať PML. K rizikovým faktorom osobitného významu patrí imunosupresívna liečba v minulosti, najmä iná liečba SM so známym rizikom vzniku PML.

MRI nálezy môžu byť zjavné skôr ako sa objavia klinické prejavy a príznaky. Pred začatím liečby alemtuzumabom a opakovaným podaním alemtuzumabu je potrebné urobiť vyšetrenie pomocou magnetickej rezonancie a vyhodnotiť prejavy, ktoré zodpovedajú PML. Ďalšie posúdenie, vrátane vyšetrenia cerebrospinálneho moku na prítomnosť DNA JC vírusu a opakované neurologické vyšetrenia sa majú vykonať podľa potreby. Lekár má venovať osobitnú pozornosť príznakom pripomínajúcim PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické príznaky). Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o liečbe informovali svojich príbuzných alebo ošetrovateľov, pretože oni môžu spozorovať príznaky, ktorých si pacient nie je vedomý. PML sa má brať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u pacientov so SM, ktorí užívajú alemtuzumab a vyskytujú sa u nich neurologické príznaky a/alebo nové lézie na mozgu na MRI.

Ak sa diagnostikuje PML, liečba s alemtuzumabom sa nesmie začať alebo obnovovať.

Akútna akalkulózna cholecystitída

LEMTRADA môže zvyšovať riziko akútnej akalkulóznej cholecystitídy. V kontrolovaných klinických štúdiách sa u 0,2 % pacientov s SM liečených LEMTRADOU rozvinula akútna akalkulózna cholecystitída, v porovnaní s 0 % pacientov liečených s IFNB-1a. Počas používania po uvedení na trh boli hlásené ďalšie prípady akútnej akalkulóznej cholecystitídy u pacientov liečených LEMTRADOU. Čas do nástupu symptómov sa pohyboval od menej ako 24 hodín do 2 mesiacov od podania infúzie LEMTRADY. Väčšina pacientov bola liečená konzervatívne antibiotikami a zotavila sa bez nutnosti chirurgického zákroku, kým ostatní podstúpili cholecystektómiu. Príznaky akútnej akalkulóznej

cholecystitídy zahrňali bolesť brucha, citlivosť brucha, horúčku, nauzeu a vracanie. Akútna akalkulózna cholecystitída je stavom, ktorý môže súvisieť s vysokou mierou chorobnosti a úmrtnosti, ak nie je včasne diagnostikovaná a liečená. Ak existuje podozrenie na akútnu akalkulóznu cholecystitídu, je potrebné ju bezodkladne vyšetriť a liečiť.

Malignita

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

Antikoncepcia

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

Vakcíny

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

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

Testovanie/vakcinácia protilátkami proti vírusu varicella zoster

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

Odporúčané laboratórne testy na monitorovanie pacientov

Klinické vyšetrenia a laboratórne testy sa majú vykonávať v pravidelných intervaloch najmenej 48 mesiacov po poslednom cykle liečby LEMTRADOU s cieľom monitorovať prvé prejavy autoimunitných ochorení:

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

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

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

Autoimunitné ochorenie

Autoimunitné udalosti hlásené u pacientov liečených alemtuzumabom zahŕňajú neutropéniu, hemolytickú anémiu (vrátane fatálneho prípadu), získanú hemofiliu, ochorenie anti-GBM a ochorenie štítnej žľazy. U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom bol hlásený závažný a niekedy fatálny autoimunitný fenomén vrátane autoimunitnej hemolytickej anémie, autoimunitnej trombocytopenie, aplastickej anémie, Guillainov-Barrého syndrómu a chronickej zápalovej demyelinizujúcej polyradikuloneuropatie. U onkologického pacienta liečeného alemtuzumabom sa tiež pozoroval pozitívny Coombsov test. U onkologického pacienta liečeného alemtuzumabom bola taktiež hlásená fatálna s transfúziou spojená reakcia štepú voči hostiteľovi.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

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

Infekcie a nákazy

U pacientov bez SM liečených alemtuzumabom pri vyšších a častejších dávkach ako pri liečbe SM boli hlásené závažné a niekedy fatálne vírusové, bakteriálne, protozoálne a mykotické infekcie vrátane infekcií spôsobených reaktiváciou latentných infekcií.

Poruchy krvi a lymfatického systému

U pacientov bez SM boli hlásené ťažké krvácavé reakcie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Lymfoproliferatívne poruchy súvisiace s Epsteinov-Barrovej vírusom

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

LEMTRADA obsahuje sodík a draslík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu v klinických štúdiách

Celkový počet 1 486 pacientov liečených LEMTRADOU (12 mg alebo 24 mg) predstavoval bezpečnostnú populáciu v združenej analýze SM klinických štúdií s mediánom sledovania 6,1 rokov (maximálne 12 rokov), čo predstavuje 8635 patientských rokov následného sledovania bezpečnosti a mediánom následného sledovania 24 mesiacov.

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

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri liečbe LEMTRADOU (vyskytujúce sa u ≥ 20 % pacientov) boli vyrážka, bolesti hlavy, pyrexia a infekcie dýchacích ciest.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie uvedená tabuľka je založená na združených údajoch o bezpečnosti od všetkých pacientov liečených LEMTRADOU 12 mg počas všetkých dostupných sledovaní v klinických štúdiách. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (System organ class, SOC) a uprednostňovaného výrazu (Preferred term, PT) Lekárskeho slovníka pre regulačné aktivity (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie v štúdií 1, 2,3 a 4 pozorované u pacientov liečených LEMTRADOU v dávke 12 mg a zo sledovaní po uvedení na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, herpetická vírusová infekcia ¹ ,	Infekcia herpes zoster ² , infekcie dolných dýchacích ciest, gastroenteritída, orálna kandidóza, vulvovaginálna kandidóza, chrípka, infekcia ucha, pneumónia, vaginálna infekcia, infekcia zubov	Onychomykóza, gingivitída, mykotická dermatitída, tonzilitída, akútna sinusitída, celulitída, tuberkulóza, infekcia vyvolaná cytomegalovírusom		Listerióza/listé riová meningitída, infekcia Epsteinov- Barrovej vírusom (EBV) (vrátane reaktivácie)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaný ch novotvarov (cysty a polypy)		Kožný papilóm			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia, leukopénia, vrátane neutropénie	Lymfadenopatia, idiopatická trombocytopenická purpura, trombocytopénia, anémia, hematokrit, leukocytóza	Pancytopenia, hemolytická anémia, získaná hemofília A	Hemofagocyt árna lymfohistioc ytóza (HLH), trombotická trombocytop enická purpura (TTP)	
Poruchy imunitného systému		Syndróm uvoľňovania cytokínov*, precitlivosť vrátane anafylaxie*	Sarkoidóza		
Poruchy endokrinného systému	Basedova choroba, hypertyroidizmus, hypotyroidizmus	Autoimunitná tyroiditída, vrátane subakútnej tyroiditída, struma, pozitívne anti- tyroidné protilátky			
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy		Nespavosť*, úzkosť, depresia			

Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*	Relaps SM, závraty*, hypoestézia, parastézia, tremor, dysgeúzia*, migréna*	Senzorické poruchy, hyperestézia, tenzná bolesť hlavy, autoimunitná encefalitída		Hemoragická cievna mozgová príhoda**, cervikocéfálna arteriálna disekcia**
Poruchy oka		Konjunktivitída, endokrinná oftalmopatia, zahmlené videnie	Diplopia		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia*	Bradykardia*, palpitácie*	Atriálna fibrilácia*		Ischémia myokardu**, infarkt myokardu**
Poruchy ciev	Sčervenanie*	Hypotenzia*, hypertenzia *			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe*, kašeľ, epistaxia, štikútanie, orofaryngeálna bolesť, astma	Zovretie hrdla*, podráždenie hrdla, pneumonitída		Plúcne alveolárne krvácanie**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Bolesť brucha, vracanie, hnačka, dyspepsia*, stomatitída	Zápcha, gastro-ezofageálne refluxné ochorenie, gingiválne krvácanie, sucho v ústach, dysfágia, gastrointestinálne ťažkosti, hematochézia		
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená aspartát aminotransferáza, zvýšená alanín aminotransferáza	Cholecystitída, vrátane akalkulóznej cholecystitídy a akútnej akalkulóznej cholecystitídy		Autoimunitná hepatitída, hepatitída (súvisiaca s infekciou EBV)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária*, vyrážka*, pruritus*, generalizovaná vyrážka*	Erytém*, ekchymóza, alopecia, hyperhidróza, akné, kožné lézie, dermatitída	Pluzgier, nočné potenie, opuch tváre, ekzém, vitiligo, ložisková alopecia		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy		Myalgia, slabosť svalov, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín, svalové kŕče,	Muskuloskeletárna stuhnutosť, nepríjemný pocit v končatinách		Stilova choroba s nástupom ochorenia

a spojivového tkaniva		bolesť krku, muskuloskeletárna a bolesť			v dospelosti (AOSD)
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria, hematúria	Nefrolitiáza, ketonúria, nefropatia, vrátane ochorenia anti-GBM		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Menorágia, nepravidelná menštruácia	Cervikálna dysplázia, amenorea		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia*, únava*, triašky*	Nepříjemný pocit na hrudníku*, bolesť*, periférny edém, asténia, ochorenie podobné chrípke, malátnosť, bolesť v mieste vpichu			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie kreatinínu v krvi	Znížená hmotnosť, zvýšená hmotnosť, znížený počet červených krviniek, pozitívny bakteriálny test, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený priemerný objem bunky		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Kontúzia, reakcie súvisiace s infúziou			

¹Herpetické vírusové infekcie, vrátane PT: orálny herpes, herpes simplex, genitálny herpes, herpetická vírusová infekcia, genitálny herpes simplex, herpes dermatitis, oftalmologický herpes simplex, séropozitívny herpes simplex.

²Herpes zoster infekcie, vrátane PT: herpes zoster, herpes zoster rozšírený na koži, oftalmologický herpes zoster, očný herpes, neurologické infekcie herpes zoster, meningeálny herpes zoster.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Výrazy označené hviezdíčkou (*) uvedené v tabuľke 1 odkazujú na nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené ako reakcie súvisiace s podávaním infúzie.

Výrazy označené dvomi hviezdíčkami (**) uvedené v tabuľke 1 odkazujú na nežiaduce reakcie pozorované po uvedení lieku na trh, ktoré sa vo väčšine prípadov objavili počas 1 až 3 dní od infúzie LEMTRADY po ktorejkoľvek dávke počas liečebného cyklu.

Neutropénia

Počas 2 mesiacov od infúzie LEMTRADY boli hlásené prípady závažnej (vrátane smrteľnej) neutropénie.

Bezpečnostný profil s dlhodobým následným sledovaním

Typ nežiaducich reakcií, vrátane závažnosti a stupňa závažnosti, pozorovaný v skupinách liečených LEMTRADOU počas všetkých dostupných sledovaní zahŕňajúcich pacientov, ktorí dostávali ďalšie cykly liečby, bol podobný tým v aktívne kontrolovaných štúdiách. Výskyt IARs bol vyšší v cykle 1 ako v nasledujúcich cykloch.

U pacientov pokračujúcich z kontrolovaných klinických štúdií, ktorí po úvodných dvoch liečebných cykloch nedostávali žiadnu ďalšiu LEMTRADU, bol výskyt (udalosti na osobu-rok) väčšiny nežiaducich reakcií porovnateľný alebo znížený v 3. až 6. roku v porovnaní s 1. a 2. rokom. Výskyt nežiaducich reakcií štítnej žľazy bol vyšší v treťom roku a potom klesal.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, Monoklonálne protilátky, ATC kód:L04AG06.

Mechanizmus účinku

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

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

Spôsob, akým LEMTRADA uplatňuje svoj terapeutický účinok pri SM, nie je úplne objasnený. Výskum

však naznačuje imunomodulačné účinky prostredníctvom deplécie a repopulácie lymfocytov vrátane:

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Neutrofily, monocyty, eozinofily, bazofily a NK bunky (prirodzené zabíjače) sú LEMTRADOU ovplyvnené len prechodne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť alemtuzumabu u SM sa hodnotila u pacientov s RRSM v 3 randomizovaných, pre posudzovateľa zaslepených klinických štúdiách s aktívnym komparátorom a v 1 nekontrolovanom, pre posudzovateľa zaslepenom predĺžení štúdie.

Dizajn/demografia štúdií 1, 2, 3 a 4 sú uvedené v tabuľke 2

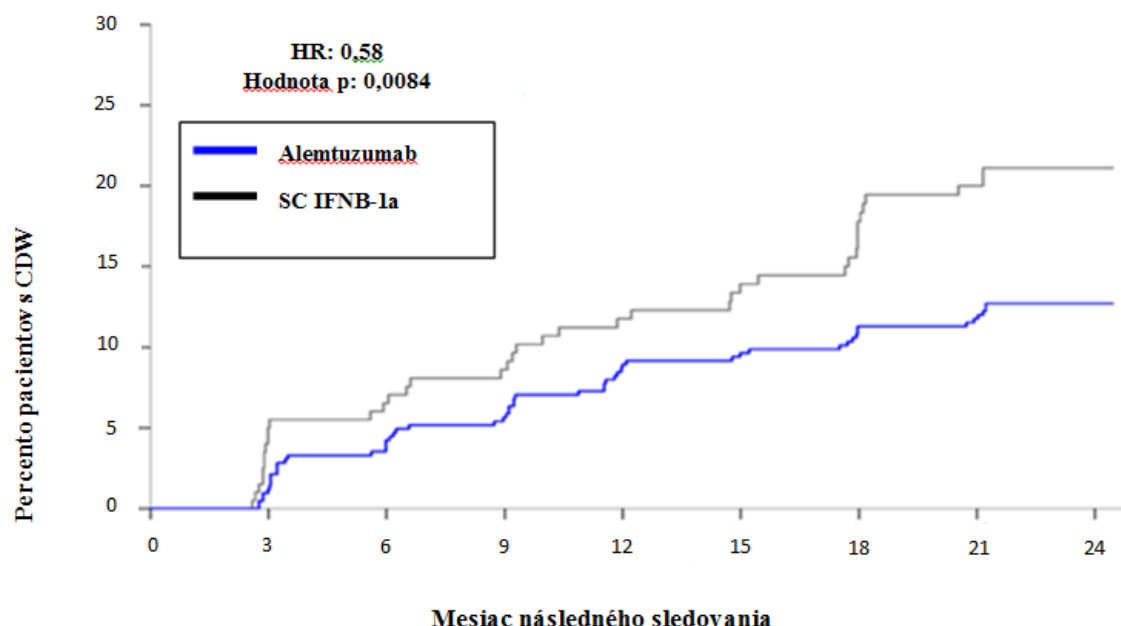
Tabuľka 2: Dizajn štúdie a východisková charakteristika štúdií 1, 2, 3 a 4			
	Štúdia 1	Štúdia 2	Štúdia 3
Názov štúdie	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
Dizajn štúdie	Kontrolovaná, randomizovaná, pre posudzovateľa zaslepená	Kontrolovaná, randomizovaná, pre posudzovateľa zaslepená, so zaslepeným dávkovaním	Kontrolovaná, randomizovaná, pre posudzovateľa zaslepená
Anamnéza ochorenia	Pacienti s aktívnou SM definovanou ako aspoň 2 relapsy v priebehu predchádzajúcich 2 rokov.		Pacienti s aktívnou SM, definovanou aspoň 2 relapsmi v rámci 2 predchádzajúcich rokov a 1 alebo viacerými Gd zvýraznenými léziami
Trvanie	2 roky		3 roky [‡]
Skúmaná populácia	Pacienti bez predchádzajúcej liečby	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu*	Pacienti bez predchádzajúcej liečby
Východisková charakteristika			
Priemerný vek (roky)	33	35	32
Priemerné trvanie/Medián trvania ochorenia	2 roky/1,6 roka	4,5 roka/3,8 roka	1,5/1,3 roka
Priemerné trvanie predchádzajúcej liečby SM (≥ 1 použitý liek)	Žiadne	36 mesiacov	Žiadne
% pacientov, ktorí podstúpili ≥ 2 predchádzajúce liečby SM	Neaplikovateľné	28 %	Neaplikovateľné
Priemerné skóre EDSS na začiatku liečby	2,0	2,7	1,9
	Štúdia 4		
Názov štúdie	CAMMS03409		
Dizajn štúdie	Nekontrolovaná, pre posudzovateľa zaslepená rozšírená štúdia		
Skúmaná populácia	Pacienti, ktorí sa zúčastnili v CAMMS223, CAMMS323 alebo CAMMS32400507 (pozri východiskové charakteristiky vyššie)		
Trvanie predĺženia	4 roky		

- * Definujú sa ako pacienti, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 relaps počas liečby beta interferónom alebo glatiramer acetátom, pričom liečba liekom trvala aspoň 6 mesiacov.
- ‡ Primárny ukazovateľ štúdie bol hodnotený v 3. roku. Ďalšie sledovanie poskytlo údaje počas mediánu 4,8 rokov (maximálne 6,7).

Výsledky pre štúdie 1 a 2 sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Kľúčové klinické ukazovatele a ukazovatele MRI zo štúdií 1 a 2				
	Štúdia 1		Štúdia 2	
Názov štúdie	CAMMS323 (CARE-MS I)		CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
Klinické ukazovatele	LEMTRADA 12 mg (N=376)	SC IFNB-1a (N=187)	LEMTRADA 12 mg (N=426)	SC IFNB-1a (N=202)
Miera relapsu ¹				
Ročná miera relapsov (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)
Pomer rizík (95 % CI) Zníženie rizika	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p<0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p<0,0001)	
Nespôsobilosť ¹ (Potvrdené zhoršenie nespôsobilosti, (Confirmed Disability Worsening, CDW) ²)				
Pacienti s CDW za 6 mesiacov (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)
Pomer rizík (95 % CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p=0,0084)	
Pacienti bez relapsu v 2. roku (95 % CI)	77,6 % (72,9, 81,6) (p<0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p<0,0001)	46,74 % (39,5, 53,5)
Zmena hodnoty na EDSS v porovnaní so začiatkom liečby v 2. roku 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 ukazovatele (0 – 2 roky)				
Medián % zmeny objemu T2 lézií na MRI ²	-9,3 (-19,6, -0,2) (p=0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p=0,14)	-1,2
Pacienti s novými alebo zväčšenými T2 léziami v priebehu 2. roka	48,5 % (p=0,035)	57,6 %	46,2 % (p<0,0001)	67,9 %
Pacienti s gadolíniom sa zvyrazňujúcimi léziami v priebehu 2. roka	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Pacienti s novými T1-hypointenznými léziami v priebehu 2. roka	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Medián % zmeny mozgovej parenchymálnej frakcie	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
1 Združené primárne ukazovatele: ARR a CDW. Štúdia bola vyhlásená za úspešnú, ak sa dosiahol aspoň jeden z dvoch združených primárnych koncových ukazovateľov. 2 CDW bol definovaný ako nárast aspoň o 1 bod na rozšírenej Kurtzkeho škále funkčnej nespôsobilosti (Expanded disability status scale, EDSS) v porovnaní so skóre EDSS na začiatku liečby $\geq 1,0$ (1,5 bodový nárast u pacientov s hodnotou EDSS na začiatku liečby 0) pretrvávajúci 6 mesiacov. 3 Odhadované použitím zmiešaného modelu pre opakované merania.				

Obrázok 1: Čas do potvrdeného zhoršenia nespôsobilosti za 6 mesiacov v štúdiu 2



Závažnosť relapsu

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

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

Potvrdené zlepšenie nespôsobilosti (confirmed disability improvement, CDI)

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

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

rokov. Štyridsaťšesť pacientov podstúpilo tretí cyklus liečby LEMTRADOU v dávke 12 mg/denne alebo 24 mg/denne počas 3 dní v 24. mesiaci.

V treťom roku LEMTRADA znížila riziko CDW za 6 mesiacov o 76 % (miera rizika 0,24 [95 % CI: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) a znížila ARR o 67 % (pomer rizík 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) v porovnaní so subkutánnym IFNB-1a. LEMTRADA podávaná v dávke 12 mg/denne viedla k významne nižšiemu skóre EDSS (zlepšenie v porovnaní s počiatkovým skóre) v priebehu 2 rokov následného sledovania v porovnaní s IFNB-1a ($p < 0,0001$).

V podskupine pacientov s RRSM s 2 alebo viacerými relapsami v predchádzajúcom roku a aspoň 1 Gd-zvýraznenou T1 léziou na začiatku štúdie činila ročná miera relapsov 0,26 (95% CI: 0,20; 0,34) v skupine liečenej liekom LEMTRADA ($n = 205$) a 0,51 (95% CI: 0,40; 0,64) v skupine užívajúcej IFNB-1a ($n = 102$) ($p < 0,0001$). Táto analýza zahŕňa iba údaje zo štúdií fázy 3 (CAMMS324 a CAMMS323) vzhľadom na rozdiely v algoritmoch MR zobrazení medzi štúdiami fázy 2 a fázy 3. Tieto výsledky boli získané z post hoc analýzy a je nutné na ne prihliadať s obozretnosťou.

Údaje o dlhodobej účinnosti

Štúdia 4 bola štúdiou fázy 3, multicentrickou, otvorenou, pre posudzovateľa zaslepenou, rozšírenou štúdiou účinnosti a bezpečnosti pre pacientov s RRSM, ktorí sa zúčastnili v štúdií 1, 2 alebo 3 (predchádzajúce štúdie fázy 3 a 2 štúdie) na zhodnotenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti LEMTRADY. Štúdia stanovuje účinnosť a bezpečnosť počas mediánu 6 rokov od vstupu do štúdie 1 a 2. Pacienti v rozšírenej štúdii (štúdia 4) boli oprávnení dostávať podľa potreby ďalší cyklus (cykly) liečby LEMTRADOU po zdokumentovaní obnovennej aktivity ochorenia, definovanej ako výskyt $\geq$ jedného relapsu SM a/alebo ≥ 2 nových alebo zväčšujúcich sa lézií na mozgu alebo mieche pri zobrazení magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging, MRI). V dodatočnom cykle (dodatočných cykloch) liečby sa LEMTRADA podávala v dávke 12 mg/denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní (celková dávka 36 mg) aspoň 12 mesiacov po predchádzajúcom cykle liečby.

91,8 % pacientov liečených LEMTRADOU 12 mg v štúdiách 1a 2 vstúpilo do štúdie 4. 82,7 % týchto pacientov dokončilo štúdiu. Približne polovica (51,2 %) pacientov najprv liečená LEMTRADOU 12 mg/deň v štúdií 1 alebo 2, ktorí boli zapísaní do štúdie 4, dostávala iba úvodné 2 cykly LEMTRADY a žiadnu inú liečbu modifikujúcu priebeh ochorenia počas 6 rokov sledovania.

46,6 % pacientov liečených najprv LEMTRADOU 12 mg/deň v štúdií 1 alebo 2 dostávalo ďalšie cykly až do zdokumentovania dôkazu o aktivite ochorenia SM (relaps a/alebo MRI) a rozhodnutia ošetrojúceho lekára opakovať liečbu. Žiadne charakteristiky pri vstupe do štúdie neidentifikovali pacientov, ktorí by neskôr dostávali jeden alebo viac doplňujúcich cyklov.

Počas 6 rokov od začatia liečby LEMTRADOU, následne sledovaní pacienti preukázali výskyt relapsov SM, tvorbu lézií na mozgu na MRI a stratu objemu mozgu v súlade s účinkami liečby LEMTRADOU počas Štúdie 1 a 2, ako aj prevažne stabilné alebo zlepšené skóre nespôsobilosti. Vátnane sledovania v štúdií 4, pacienti pôvodne liečení LEMTRADOU v štúdií 1 a 2, v uvedenom poradí, mali ARR 0,17 a 0,23; CDW bolo pozorované u 22,3 % a 29,7 %, kým 32,7 % a 42,5 % dosiahlo CDI. V každom roku štúdie 4 pacienti z oboch štúdií naďalej vykazovali nízke riziko vzniku nových T2 (27,4 % až 33,2 %) alebo s gadolíniom sa zväčšujúcich lézií (9,4 % až 13,5 %) a medián ročnej percentuálnej zmeny v mozgovej parenchymálnej frakcii sa pohyboval v rozmedzí od 0,19 % do -0,09 %.

Medzi pacientmi, ktorí dostávali jeden alebo dva ďalšie cykly liečby LEMTRADOU, bolo pozorované zlepšenie v miere relapsu, MRI aktivity a priemerného skóre nespôsobilosti v nadväznosti na prvú alebo druhú liečbu LEMTRADOU (cykly 3 a 4) v porovnaní s výsledkami v predchádzajúcom roku. Pre týchto

pacientov klesal ARR z 0,79 v roku, ktorý predchádzal cyklus 3 na 0,18 o jeden rok neskôr a priemerné skóre EDSS z 2,89 na 2,69. Percento pacientov s novými alebo zväčšujúcimi sa T2 léziami kleslo z 50,8 % v roku, ktorý predchádzal cyklu 3 na 35,9 % o jeden rok neskôr a nové gadolínium sa zvýrazňujúce lézie z 32,2 % na 11,9 %. Podobné zlepšenia v ARR, priemernom EDSS skóre a T2 a gadolínium zvýrazňujúcich lézií bolo pozorované po cykle 4, v porovnaní s predchádzajúcim rokom. Tieto zlepšenia boli následne udržiavané ale nemožno urobiť žiadne definitívne závery, vzhľadom na údaje o dlhodobej účinnosti (t.j. 3 a 4 roky po doplňujúcich liečebných cykloch), pretože mnohí pacienti ukončili štúdiu pred dosiahnutím týchto koncových ukazovateľov.

Prínosy a riziká 5 alebo viacerých cyklov liečby neboli úplne stanovené.

Imunogenita

Tak ako u všetkých terapeutických proteínov, existuje možnosť imunogenity. Údaje vyjadrujú percento pacientov, ktorých výsledky testov sa považovali za pozitívne na protilátky proti alemtuzumabu na základe enzymatickej imunisorbentnej analýzy (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) a boli potvrdené konkurenčnou väzbovou analýzou. Pozitívne výsledky sa ďalej hodnotili s použitím analýzy prietokovou cytometriou na potvrdenie inhibície *in vitro*. Pacientom v klinických štúdiách SM sa odobrali vzorky séra 1, 3 a 12 mesiacov po každom cykle liečby na určenie protilátok proti alemtuzumabu. Približne 85 % pacientov, ktorým sa podávala LEMTRADA, malo počas štúdie pozitívny test na protilátky proti alemtuzumabu, pričom ≥ 90 % týchto pacientov malo pozitívny test aj na protilátky, ktoré inhibovali väzbanie alemtuzumabu *in vitro*. U týchto pacientov sa protilátky proti alemtuzumabu vytvorili do 15 mesiacov po prvej expozícii. Počas 2 cyklov liečby sa nepozorovala žiadna súvislosť medzi prítomnosťou protilátok proti alemtuzumabu alebo inhibičných protilátok proti alemtuzumabu a znížením účinnosti, zmenou farmakodynamiky alebo výskytom nežiaducich reakcií vrátane reakcií súvisiacich s podávaním infúzie. Vysoký titer anti-alemtuzumab protilátok pozorovaný u niektorých pacientov bol spojený s neúplnou depléciou lymfocytov nasledujúcou po treťom alebo štvrtom cykle liečby, ale bez jasného vplyvu anti-alemtuzumab protilátok na klinický profil účinnosti alebo bezpečnosti LEMTRADY.

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

Pediatrická populácia

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika alemtuzumabu sa hodnotila u celkového počtu 216 pacientov s RRSM, ktorí dostávali intravenózne infúzie v dávke 12 mg/denne alebo 24 mg/denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a potom počas 3 po sebe nasledujúcich dní 12 mesiacov po prvom cykle liečby. Sérové koncentrácie sa v rámci cyklu liečby zvýšili s každou nasledujúcou dávkou, pričom najvyššie pozorované koncentrácie sa dosiahli

po poslednom podaní infúzie v rámci cyklu liečby. Podávanie 12 mg/denne viedlo k priemernej hodnote C_{max} 3014 ng/ml v 5. deň prvého cyklu liečby a 2 276 ng/ml v 3. deň druhého cyklu liečby. Alfa polčas rozpadu predstavoval približne 4 – 5 dní a bol porovnateľný medzi cyklami, čo viedlo k nízkym alebo nedetekovateľným koncentráciám séra počas približne 30 dní po každom cykle liečby.

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza a mutagenéza

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

Fertilita a reprodukcia

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (E339)
Edetan disodný, dihydrát
Chlorid draselný (E508)
Dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
Polysorbát 80 (E433)
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Koncentrát

4 roky

Zriedený roztok

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Koncentrát.

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia: škatuľka s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah injekčnej liekovky sa má pred použitím skontrolovať na mechanické nečistoty a zmenu farby. Nepoužívajte, ak sú prítomné mechanické nečistoty alebo je koncentrát zafarbený. Injekčnou liekovkou pred použitím netraste.

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

Potrebné je dbať na zabezpečenie sterility pripraveného roztoku. Odporúča sa zriedený liek ihneď použiť. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/869/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

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

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

• **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Vzdelávací program

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

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

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

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Liečba liekom LEMTRADA sa má začať a byť sledovaná iba neurológom, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov so sklerózou multiplex (SM), v nemocnici s dostupnou intenzívnou starostlivosťou.
2. Opis rizík súvisiacich s používaním LEMTRADY, konkrétne:
 - Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)
 - Nefropatie vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM)
 - Poruchy funkcie štítnej žľazy
 - Závažné infekcie
 - Iné sekundárne autoimunitné ochorenie alebo ochorenie imunitného systému, vrátane HLH, AIH, získanej hemofilie A, Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (*Adult Onset Still's disease*, AOSD) a autoimunitnej encefalitídy (*autoimmune encephalitis*, AIE).
 - Závažné reakcie časovo súvisiace s infúziou lieku LEMTRADA, vrátane ischémie myokardu, hemoragickej mozgovej príhody, cervikocefálnej arteriálnej disekcie a pľúcneho alveolárneho krvácania, trombocytopénie
 - Trombotická trombocytopenická purpura
 - Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
3. Odporúčania, ako zmierniť tieto riziká prostredníctvom vhodného poradenstva s pacientom, monitorovania a riadenia.
4. Časť „Často kladené otázky“

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Zoznamy testov, ktoré sa majú vykonať pri prvom skríningu pacienta
2. Cyklus očkovania, ktorý sa má ukončiť 6 týždňov pred začatím liečby

3. Premedikácia, celkový zdravotný stav a kontroly tehotenstva a antikoncepcie pred začatím liečby
4. Pokyny k infúzii (pred, počas a po nej) na zníženie rizika závažných reakcií časovo súvisiacich s infúziou lieku LEMTRADA
5. Monitorovanie aktivít počas liečby a najmenej 48 mesiacov po jej ukončení
6. Osobitnú zmienku o skutočnosti, že pacient bol informovaný o rizikách závažných autoimunitných ochorení, infekcií a malignitách a o opatreniach, ako ich minimalizovať, a že týmto informáciám porozumel

Príručka pre pacientov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Opis rizík súvisiacich s používaním LEMTRADY, konkrétne:
 - Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)
 - Nefropatie vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM)
 - Poruchy funkcie štítnej žľazy
 - Závažné infekcie
 - Iné sekundárne autoimunitné ochorenia alebo ochorenie imunitného systému, vrátane HLH, AIH, získanej hemofílie A, Stillovej choroby s nástupom ochorenia v dospelosti (*Adult Onset Still's disease*, AOSD) a autoimunitnej encefalitídy (*autoimmune encephalitis*, AIE).
 - Závažné reakcie časovo súvisiace s infúziou lieku LEMTRADA, vrátane ischémie myokardu, hemoragickej mozgovej príhody, cervikocéfálnej arteriálnej disekcie a pľúcneho alveolárneho krvácania, trombocytopénie.
 - Trombotická trombocytopenická purpura
 - Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
2. Opis prejavov a príznakov autoimunitných rizík
3. Opis najvhodnejšieho postupu v prípade, že sa prejavy a príznaky týchto rizík (napr. Ako kontaktovať svojho lekára)
4. Odporúčania na plánovanie monitorovania

Pohotovostná karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

1. Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí v ktoromkoľvek čase ošetrujú pacienta vrátane stavov núdze, že pacient je liečený LEMTRADOU
 2. Skutočnosť, že liečba LEMTRADOU môže zvýšiť riziko vzniku:
 - reakcií sprostredkovaných imunitným systémom, ako sú poruchy štítnej žľazy, imunitná trombocytopenická purpura (ITP), nefropatií vrátane ochorenia spôsobeného protilátkami proti glomerulárnej bazálnej membráne (ochorenie anti-GBM), autoimunitnej hepatitídy (AIH), získanej hemofílie A s HLH, TTP, PML
 - závažných infekcií
 - závažných reakcií časovo súvisiacich s infúziou lieku LEMTRADA, vrátane ischémie myokardu, hemoragickej mozgovej príhody, cervikocéfálnej arteriálnej disekcie a pľúcneho alveolárneho krvácania, trombocytopénie
 3. Kontaktné údaje lekára predpisujúceho LEMTRADU
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia

Popis	Termín vykonania
-------	------------------

Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (post-authorisation safety study, PASS): Na stanovenie incidencie mortality u pacientov liečených liekom LEMTRADA v porovnaní so zodpovedajúcou populáciou pacientov, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie bezpečnosti lieku po registrácii porovnávajúcej liek LEMTRADA so zodpovedajúcou kontrolou.	Q3 2024
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie o používaní lieku na posúdenie compliance s terapeutickými indikáciami a účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí úzko časovo súvisiacich s infúziou lieku LEMTRADA a imunitným systémom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.	Q3 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát
alemtuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

E339, edetan disodný, dihydrát, E508, E340, E433, chlorid sodný, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke-a netraste.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/13/869/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje>

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK/INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

LEMTRADA 12 mg sterilný koncentrát
alemtuzumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát alemtuzumab

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je LEMTRADA a na čo sa používa

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

LEMTRADA sa používa vtedy, ak je ochorenie SM vysoko aktívne aj napriek tomu, že ste boli liečení aspoň jedným ďalším liekom na SM alebo ak dôjde k rýchlemu rozvoju SM.

Čo je skleróza multiplex

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

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

Ako funguje LEMTRADA

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

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

Nepoužívajte LEMTRADU:

- ak ste alergický na alemtuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste infikovaný vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV)
- ak trpíte vážnou infekciou
- ak sa u vás vyskytuje niektorý z nasledujúcich stavov:
 - iné autoimunitné ochorenie okrem SM
 - nekontrolovaný vysoký krvný tlak
 - trhliny v stenách krvných ciev zásobujúcich mozog v minulosti
 - cievna mozgová príhoda v minulosti
 - srdcový infarkt alebo bolesť na hrudi v minulosti
 - krvácané stavy v minulosti

Upozornenia a opatrenia

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

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

• Autoimunitné ochorenia

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

Autoimunitné ochorenia sa môžu vyskytnúť mnoho rokov po liečbe LEMTRADOU. Preto sa počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie musia robiť pravidelné krvné testy a testy moču. Testovanie je potrebné aj vtedy, ak sa cítite dobre a príznaky SM sú pod kontrolou. Existujú určité prejavy a príznaky, ktoré si musíte sledovať sám. Uvedené stavy sa navyše môžu objaviť aj po 4 rokoch, preto musíte aj naďalej sledovať prejavy a príznaky, aj keď už nebude nutné robiť krvné a močové testy každý mesiac. Podrobné informácie o prejavoch a príznakoch, testoch a opatreniach, ktoré musíte urobiť, sú opísané v častiach 2 a 4 – *autoimunitné ochorenia*.

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

○ Získaná hemofília A

Menej často sa u pacientov vyvinula **porucha krvácania** spôsobená protilátkami proti faktoru VIII (proteín potrebný pre normálne zrážanie krvi), ktorá sa označuje ako získaná

hemofília A. Tento stav musí byť diagnostikovaný a okamžite liečený. Príznaky získanej hemofílie A sú uvedené v časti 4.

○ **Imunitná trombocytopenická purpura (ITP)**

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

○ **Ochorenie obličiek (ako je ochorenie anti-GBM)**

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

○ **Poruchy funkcie štítnej žľazy**

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

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

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

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

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

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

○ **Zápal pečene**

U niektorých pacientov sa po podaní LEMTRADY vyskytol zápal pečene. Zápal pečene môže byť diagnostikovaný z krvných testov, ktoré vám budú pravidelne robiť po liečbe liekom LEMTRADA. Ak sa u vás vyskytne jeden alebo viac z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi: nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, únava, strata chuti do jedla, zožltnutie pokožky alebo očí, tmavý moč alebo krvácanie alebo ľahšie vytváranie modrín ako je zvyčajné.

○ **Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)**

V súvislosti s LEMTRADOU sa môže vyskytnúť porucha zrážania krvi nazývaná trombotická trombocytopenická purpura (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP). Krvné zrazeniny sa tvoria v krvných cievach a môžu sa vyskytovať v celom tele. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: podliatiny na koži alebo ústach, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky pripomínajúce špendlíkovú hlavičku, sprevádzané nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, horúčkou, zmätenosťou, poruchami reči,

zožltnutím pokožky alebo očí (žltáčka), malým množstvom moču, tmavo sfarbeným močom. Odporúča sa okamžite vyhľadať lekársku pomoc, pretože TTP môže byť smrteľná (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky).

- **Sarkoidóza**

U pacientov liečených LEMTRADOU bolo hlásené ochorenie imunitného systému (sarkoidóza). Príznaky môžu zahŕňať pretrvávajúci suchý kašeľ, dýchavičnosť, bolesť na hrudi, horúčku, opuchnuté lymfatické uzliny, úbytok hmotnosti, kožné vyrážky a rozmazané videnie.

- **Autoimunitná encefalitída**

Po podaní LEMTRADY sa môže vyskytnúť autoimunitná encefalitída (imunitne podmienená porucha mozgu). Tento stav môže zahŕňať príznaky, ako sú zmeny správania a/alebo psychiatrické zmeny, strata krátkodobej pamäti alebo záchvaty. Príznaky môžu pripomínať relaps SM. Ak sa u vás vyskytne jeden alebo viacero týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

- **Ďalšie autoimunitné ochorenia**

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

- **Reakcie na infúziu**

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

- **Iné závažné reakcie objavujúce sa krátko po infúzii LEMTRADY**

Niektorí pacienti mali po infúzii LEMTRADY závažné alebo život ohrozujúce reakcie, vrátane krvácania do pľúc, srdcového infarktu, cievnej mozgovej príhody alebo prasknutia steny ciev vedúcich do mozgu. Reakcie sa môžu vyskytnúť po ktorejkoľvek dávke počas liečebného cyklu. Vo väčšine prípadov sa reakcie vyskytli do 1 až 3 dní po infúzii. Lekár vám bude pred infúziou a počas nej kontrolovať životné funkcie, vrátane krvného tlaku. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, ihneď vyhľadajte pomoc: ťažkosti s dýchaním, vykašľavanie krvi, bolesť na hrudi, ovisnutie tváre, náhla závažná bolesť hlavy, slabosť na jednej strane tela, ťažkosti s rečou alebo bolesť v krku.

- **Hemofagocytárna lymfohistiocytóza**

Liečba s LEMTRADOU môže zvýšiť riziko nadmernej činnosti bielych krviniek spájaných so zápalom (hemofagocytárna lymfohistiocytóza), čo môže byť smrteľné, ak nie je včas diagnostikovaná a liečená. Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia viacerých príznakov, ako napr. horúčka, zdurené uzliny, modriny alebo kožné vyrážky.

- **Stillova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (Adult Onset Still's disease, AOSD)**

AOSD je zriedkavý stav, ktorý má potenciál spôsobiť multi-orgánový zápal so závažnými príznakmi, ako horúčka > 39°C alebo 102,2°F, ktorá trvá dlhšie ako 1 týždeň, bolesť, stuhnutosť spojená s opuchom viacerých kĺbov alebo bez opuchu a/alebo vyrážka na koži. Ak máte kombináciu týchto príznakov, okamžite kontaktujte vášho lekára/zdravotnícke zariadenie.

- **Infekcie**

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

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

Ak trpíte závažnou infekciou pred začatím liečby LEMTRADOU, povedzte to vášmu lekárovi, **váš lekár má zvážiť odloženie liečby dovtedy, kým infekcia neustúpi**.

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

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

U pacientov liečených LEMTRADOU boli hlásené infekcie vyvolané vírusom nazývaným **cytomegalovírus**. Väčšina prípadov sa vyskytla v priebehu dvoch mesiacov po začatí podávania alemtuzumabu. Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie, ako je horúčka alebo opuch lymfatických uzlín.

U pacientov liečených liekom LEMTRADA sa vyskytla infekcia spôsobená **Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV)**, vrátane prípadov s ťažkým a niekedy smrteľným zápalom pečene. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie, ako sú napr. horúčka, zdurené lymfatické uzliny alebo únava.

U pacientov liečených LEMTRADOU je tiež vyššie riziko vzniku **infekcie listeriózy** (bakteriálna infekcia spôsobená požitím kontaminovaných potravín). Infekcia listeriózy môže spôsobiť závažné ochorenie, vrátane zápalu mozgových blán, ale možno ju liečiť vhodnými liekmi. Aby sa znížilo riziko, vyhnite sa príjmu surového alebo nedostatočne tepelne upraveného mäsa, mäkkých syrov a nepasterizovaných mliečnych výrobkov dva týždne pred liečbou, počas liečby a aspoň počas jedného mesiaca po liečbe LEMTRADOU.

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

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

U pacientov, ktorí dostávali LEMTRADU sa vyskytli prípady zriedkavej infekcie mozgu, ktorá sa nazýva PML (progresívna multifokálna leukoencefalopatia). PML bola hlásená u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, najmä s predchádzajúcou liečbou liekmi na liečbu SM spájajúcimi sa s PML.

PML môže viesť k závažnému postihnutiu počas niekoľkých týždňov alebo mesiacov a môže byť smrteľná. Príznaky môžu byť podobné relapsu SM a zahŕňajú postupujúcu slabosť alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia, ťažkosti s rečou alebo zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmene osobnosti. Je dôležité, aby ste informovali o svojej liečbe svojich príbuzných alebo

ošetrovateľov, pretože oni môžu spozorovať príznaky, ktorých si nie ste vedomý. Kontaktujte svojho lekára okamžite, ako spozorujete akékoľvek príznaky spájajúce sa s PML

- **Pneumonitída a perikarditída**

U pacientov liečených LEMTRADOU bola hlásená pneumonitída (zápal pľúcneho tkaniva). Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvého mesiaca po liečbe s LEMTRADOU. U pacientov liečených LEMTRADOU boli tiež hlásené prípady perikardiálnej efúzie (hromadenie tekutiny okolo srdca) a perikarditída (zápal výstelky okolo srdca). Je potrebné, aby ste svojmu lekárovi oznámili príznaky, ako napr. dýchavičnosť, kašeľ, sipot, bolesť alebo zvieranie na hrudi a vykašliavanie krvi, pretože môžu byť spôsobené pneumonitídou, perikardiálnou efúziou alebo perikarditídou.

- **Zápal žlčníka**

LEMTRADA môže zvyšovať pravdepodobnosť, že dostanete zápal žlčníka. Môže sa jednáť o vážny zdravotný stav, ktorý môže byť život ohrozujúci. Oznámte svojmu lekárovi, ak máte príznaky ako napr. bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie.

- **Predtým diagnostikovaná rakovina**

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

- **Očkovacie látky**

Nie je známe, či LEMTRADA ovplyvňuje odpoveď na očkovaciu látku. Ak ste nedostali štandardné požadované očkovania, váš lekár zváži, či ich máte dostať pred začatím liečby LEMTRADOU. Váš lekár predovšetkým zváži očkovanie proti ovčím kiahňam, ak ste ho nikdy nedostali. Akékoľvek očkovanie je potrebné vykonať aspoň 6 týždňov pred začatím liečby LEMTRADOU.

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a LEMTRADA

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

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

Tehotenstvo

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

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

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

Dojčenie

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

Plodnosť

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

LEMTRADA obsahuje draslík a sodík

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

3. Ako sa podáva LEMTRADA

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

Úvodná liečba, ktorú budete dostávať bude pozostávať z jednej infúzie denne počas 5 dní (1. cyklus) a jednej infúzie denne počas 3 dní o rok neskôr (cyklus 2).

Medzi týmito dvoma cyklami nebudete dostávať LEMTRADU. Dva liečebné cykly môžu znižovať aktivitu SM až do 6 rokov.

Niektorí pacienti, ak majú príznaky alebo prejavy ochorenia SM po úvodných dvoch cykloch, môžu dostávať jeden alebo dva ďalšie cykly liečby pozostávajúce z jednej infúzie denne počas 3 dní. Tieto doplnujúce liečebné cykly môžu byť podávané dvanásť alebo viac mesiacov alebo po predchádzajúcej liečbe.

Maximálna denná dávka je jedna infúzia.

LEMTRADA vám bude podaná infúziou do žily. Každá infúzia trvá približne 4 hodiny. Monitorovanie vedľajších účinkov a pravidelné testovanie musí pokračovať 4 roky po podaní poslednej infúzie.

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



Následné sledovanie po liečbe LEMTRADOU

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

Ak sa vám podá viac LEMTRADY, ako sa má

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

Vynechané dávky LEMTRADY

Je nepravdepodobné, že by ste vynechali dávku, pretože vám ju podá odborný zdravotnícky personál. Avšak, prosím vezmite na vedomie, že v prípade vynechania dávky má byť táto dávka podaná v ten istý deň ako je plánovaná dávka.

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

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

- **získaná hemofília A (typ krvácavej poruchy)** (menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): môže sa prejavovať spontánnou tvorbou modrín, krvácaním z nosa, bolesťou alebo opuchom kĺbov, iným krvácaním alebo krvácaním z rán, na ktorého zastavenie je potrebný dlhší čas ako obvykle.
- **ITP (porucha krvácanosti)**, (časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): môže sa prejavovať ako malé, červené, ružové alebo purpurové roztrúsené bodky na koži; ľahšia tvorba krvných podliatin; krvácanie z reznej rany, ktoré sa ťažšie zastavuje; menštruačné cykly, ktoré sú dlhšie alebo častejšie ako zvyčajne; medzimenštruačné krvácanie; krvácanie z ďasien alebo nosa, ktoré sa zastavuje dlhšie ako zvyčajne, alebo vykašliavanie krvi

- **Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)**, (zriedkavá – môže postihovať až 1 z 1000 ľudí): môže sa prejavovať ako modriny na koži alebo v ústach, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky pripomínajúce špendlíkovú hlavičku, s nevysvetliteľnou extrémnou únavou alebo bez nej, horúčkou, stavom zmätenosti, poruchami reči, zožltnutím pokožky alebo očí (žltacka), malým množstvom moču, tmavo sfarbeným močom.
- **poruchy funkcie obličiek**, (zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb): môžu sa prejavovať ako krv v moči (moč môže byť červenej alebo čajovej farby) alebo ako opuch nôh alebo chodidiel. Môžu tiež viesť k poškodeniu pľúc, ktorého dôsledkom je vykašľavanie krvi.

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

- **poruchy funkcie štítnej žľazy** (veľmi časté – môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): môžu sa prejavovať ako nadmerné potenie; nevysvetliteľný úbytok alebo nárast váhy; opuch očí; nervozita; rýchle búšenie srdca; pocit chladu; zhoršujúca sa únava alebo nový výskyt zápchy.
- **poruchy súvisiace s červenými a bielymi krvinkami** (menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zistia sa z krvných testov.
- **sarkoidóza** (menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): Príznaky môžu zahŕňať pretrvávajúci suchý kašeľ, dýchavičnosť, bolesť na hrudi, horúčku, opuchnuté lymfatické uzliny, úbytok hmotnosti, kožné vyrážky a rozmazané videnie.
- **autoimunitná encefalitída** (menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): môže zahŕňať príznaky, ako sú zmeny správania a/alebo psychiatrické zmeny, strata krátkodobej pamäti alebo záchvaty. Príznaky môžu pripomínať relaps SM.

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

Súhrn testov, ktoré podstupíte v súvislosti s autoimunitnými ochoreniami:

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

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

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

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

- horúčka a/alebo zimnica
- zdurené lymfatické uzliny

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

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

Na zníženie rizika vzniku reakcií na infúziu vám lekár môže podať lieky (kortikosteroidy) pred každou z prvých troch infúzií cyklu liečby LEMTRADOU. Na obmedzenie vzniku týchto reakcií možno podať pred infúziou alebo vtedy, ak pocítite príznaky takýchto reakcií, aj ďalšie lieky. Okrem toho vás budú počas infúzie a 2 hodiny po ukončení podávania infúzie monitorovať. V prípade vzniku závažných reakcií možno infúziu spomaliť alebo dokonca zastaviť.

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

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- **Reakcie na infúziu**, ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie: zmeny v srdcovom rytme, bolesť hlavy, vyrážka, vyrážka po celom tele, horúčka, žihľavka, zimnica, svrbenie, začervenanie tváre a krku, pocit únavy, nevoľnosť
- **Infekcie**: infekcie dýchacích ciest ako nádcha a infekcia prínosových dutín, infekcie močových ciest, herpetické infekcie
- Znížený počet bielych krviniek (lymfocytov, leukocytov, neutrofilov)
- Poruchy činnosti štítnej žľazy, napr. zvýšená alebo nedostatočná činnosť štítnej žľazy

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- **Reakcie na infúziu**, ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 24 hodín po podaní infúzie: poruchy trávenia, nepríjemný pocit na hrudníku, bolesť, závraty, zmena chuti, ťažkosti so spánkom, ťažkosti s dýchaním alebo namáhavé dýchanie, nízky krvný tlak, bolesť v mieste infúzie.
- **Infekcie**: kašeľ, infekcia ucha, ochorenie podobné chrípke, zápal priedušiek (bronchitída), zápal pľúc (pneumónia), afty v ústach (orálna kandidóza) alebo vaginálna infekcia (vaginálna kandidóza), pásový opar, bolestivé vriedky na pere, zdurené alebo zväčšené lymfatické uzliny, chrípka, infekcia herpes zoster, infekcia zubov.

- Zvýšený počet bielych krviniek, napr. neutrofilov, eozinofilov (rôzne typy bielych krviniek), anémia, zníženie červených krviniek v percentách, ľahká alebo nadmerná tvorba modrín alebo krvácanie, zdurení lymfatických uzlín
- prehnaná imunitná odpoveď
- bolesť chrbta, krku, rúk alebo nôh, bolesť svalov, svalové kŕče, bolesť kĺbov, bolesť v ústach alebo v krku
- zápal v ústach/zápal ďasien/zápal jazyka
- celkový nepríjemný pocit, slabosť, vracanie, hnačka, bolesť brucha, žalúdočná chrípka, štikútanie
- pečňové testy mimo normy
- pálenie záhy
- odchýlky, ktoré možno zistiť počas vyšetrení: krv alebo bielkovina v moči, znížená srdcová frekvencia, nepravidelný alebo abnormálny srdcový rytmus, vysoký krvný tlak, porucha funkcie obličiek, biele krvinky v moči
- pomliaždenie
- relaps SM
- tras, strata citlivosti, pocity pálenia alebo bodania
- autoimúnne zvýšená alebo znížená aktivita štítnej žľazy, protilátky štítnej žľazy alebo opuch štítnej žľazy v krku (struma)
- opuch rúk a/alebo nôh
- problémy s videním, zápal spojovky, ochorenie oka spojené s ochorením štítnej žľazy
- pocit závratu alebo strata rovnováhy, migréna
- pocity úzkosti, depresia
- nezvyčajne silná, dlhá alebo nepravidelná menštruácia
- akné, začervenanie kože, nadmerné potenie, zmenená farba kože, kožné lézie, zapálené miesta na koži
- krvácanie z nosa, krvné podliatiny
- vypadávanie vlasov
- astma
- bolesť svalov a kostí, nevoľnosť na hrudníku

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- **Infekcie:** žalúdočná chrípka, zápal ďasien, plesne na nechtoch, zápal mandlí, akútny zápal prínosových dutín, bakteriálna infekcia kože, infekcia vyvolaná cytomegalovírusom
- pneumonitída
- mykóza nôh (tzv. atletická noha)
- neobvyklý ster z vagíny
- zvýšená citlivosť, poruchy citlivosti, ako napr. necitlivosť, brnenie a bolesť, tenzná bolesť hlavy
- dvojité videnie
- bolesť v ušiach
- problémy s prehĺtaním, podráždené hrdlo, produktívny kašeľ
- úbytok hmotnosti, nárast hmotnosti, pokles počtu červených krviniek, zvýšenie hladiny glukózy, zväčšenie veľkosti červených krviniek
- zápcha, reflux, sucho v ústach
- krvácanie z konečníka
- krvácanie ďasien
- znížená chuť do jedla
- pľuzgiere, nočné potenie, opuch tváre, ekzém, nehybnosť, nepríjemný pocit v rukách alebo v nohách
- obličkové kamene, vylučovanie ketolátok do moču, ochorenie obličiek

- znížený/oslabený imunitný systém
- tuberkulóza
- zápal žľčníka so žľčnikovými kameňmi alebo bez nich
- bradavice
- autoimunitné ochorenie charakterizované krvácaním (získaná hemofília A)
- sarkoidóza
- autoimunitná porucha mozgu (autoimunitná encefalitída)
- škvrny na koži, ktoré stratili farbu (vitiligo)
- autoimunitne podmienené nerovnomerné vypadávanie vlasov (ložisková alopecia)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

- nadmerná činnosť bielych krviniek spájaných so zápalom (hemofagocytárna lymfohistiocytóza)
- autoimunitná porucha zrážania krvi (trombotická trombocytopenická purpura, TTP)

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- listerióza/ listeria meningitis
- krvácanie do pľúc
- srdcový infarkt
- cievna mozgová príhoda
- prasknutie steny vertebrálnej alebo karotickej cievy vedúcej do mozgu (krvné cievy zásobujúce mozog)
- infekcia spôsobená vírusom nazývaným vírus Epsteinov-Barrovej
- zápalový stav, ktorý ovplyvňuje viacero orgánov, Stillova choroba s nástupom ochorenia v dospelosti (Adult Onset Still's disease, AOSD)

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať LEMTRADU

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchováajte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo LEMTRADA obsahuje

Liečivo je alemtuzumab.

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

Ďalšie zložky sú:

- hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát (E339)
- edetan disodný, dihydrát
- chlorid draselný (E508)
- dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
- polysorbát 80 (E433)
- chlorid sodný
- voda na injekcie

Ako LEMTRADA vyzerá a obsah balenia

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

V každej škatuli je 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
Belgicko

Výrobca

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 6 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ísland

Vistor hf.
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

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Malta

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tel: +371 6 616 47 50

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

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

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Informácia o minimalizácii rizika – autoimunitné ochorenia

- Je mimoriadne dôležité, aby pacient chápal potrebu vykonávania pravidelných testov (počas 4 rokov po podaní poslednej infúzie), aj keď nemá žiadne príznaky a ochorenie SM je dobre kontrolované.
- Spolu s pacientom musíte naplánovať a manažovať pravidelné monitorovanie.
- Ak ho pacienti nedodržiavajú, možno bude potrebné ďalšie poradenstvo na zdôraznenie rizík zmeškania naplánovaných monitorovacích testov.
- Musíte monitorovať výsledky testov pacientov a pozorne sledovať výskyt príznakov nežiaducich udalostí.
- Spolu s pacientom si prečítajte príručku pre pacientov, ktorým je podávaná LEMTRADA, a písomnú informáciu pre používateľa. Pripomeňte pacientovi, že musí pozorne sledovať výskyt príznakov súvisiacich s autoimunitnými ochoreniami a v prípade akýchkoľvek obáv vyhľadať lekársku pomoc.

K dispozícii sú aj vzdelávacie materiály pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti:

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

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

Informácie o príprave LEMTRADY na podanie a o monitorovaní pacienta

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