

**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 nežiaducich reakcií, najmä ischémie myokardu a infarktu myokardu, cerebrovaskulárnych nežiaducich 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 pokračujúc 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 cervikocofálnej 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

#### 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) a získanú hemofíliu A. 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.

#### *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 diferencná diagnóza. Pripomente pacientom, aby pozorne sledovali príznaky, ktoré môžu pociťovať, a v prípade akýchkoľvek obáv ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť.

Pred začatím liečby a potom v mesačných intervaloch až do 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 diferencná 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 Basedova choroba (známa aj ako Gravesova choroba), hypertyroidizmus, hypotyroidizmus, autoimúna 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 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 lymfocytóza (HLH)

Po uvedení lieku na trh bola u pacientov liečených LEMTRADOU hlásená HLH (vrátane fatálnych prípadov). HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivity 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 aktivity, majú byť okamžite vyšetrení a má sa zväžiť 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 pocítovala 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, dyspepsiu, 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 podobáť klinickým prejavom reakcií súvisiacich

s podávaním infúzie, ale zvyknú byť závažnejšie alebo potenciálne život ohrozujúce. Reakcie prisudzované anafylaxii sa hlásili zriedkavo v porovnaní s reakciami súvisiacimi s podávaním infúzie.

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

Väčšine pacientov v kontrolovaných klinických skúšaniach 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 zväziť 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).

#### 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 vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov a musia byť informovaní o ich možnom oneskorenom výskytu.

#### *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 antikoagulantami 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.

#### *Cervikocéfálna arteriálna disekcia*

V prvých dňoch po infúzii lieku LEMTRADA alebo neskôr v prvom mesiaci po infúzii boli hlásené prípady cervikocéfálnej 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.

#### *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, cervikocéfálna arteriálna disekcia alebo pľúcne 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, cervikocéfálna arteriálna disekcia alebo pľúcne alveolárne krvácanie) majú byť starostlivo sledovaní až do úplneho 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 zväziť 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 interferénom beta-1a [IFNB 1a] (44 mcg trikrát týždenne). Infekcie, ktoré sa vyskytovali častejšie u pacientov liečených LEMTRADOU ako u pacientov liečených IFNB 1a, zahŕňali nazofaryngitídu, infekciu močových ciest, infekciu horných dýchacích ciest, sinusitídu, opar na ústach, chrípku a bronchitídu. V kontrolovaných klinických štúdiách SM sa u 2,7 % pacientov liečených LEMTRADOU vyskytli závažné infekcie v porovnaní s 1 % pacientov liečených IFNB 1a. Závažné infekcie v skupine liečenej LEMTRADOU zahŕňali: apendicitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, herpes zoster a infekciu zubov. Infekcie mali zvyčajne typické trvanie a boli zvládnuté konvenčnou liečbou.

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

Závažné infekcie vírusom varicella zoster vrátane primárnej varicelly a reaktivácie 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 skríning HPV.

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

U pacientov liečených liekom LEMTRADA bola hlásená infekcia Epsteinov-Barrovej (EBV) vírusom, vrátane reaktivácie 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 %).

U pacientov, ktorí dostávali infúziu LEMTRADY bola hlásená pneumonitída. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých mesiacov po liečbe s LEMTRADOU. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili príznaky pneumonitídy, ktoré môžu zahŕňať dýchavičnosť, kašeľ, sipot, bolesť alebo zvieranie na hrudi a vykašliavanie krvi.

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 akalkulózná cholecystitída

LEMTRADA môže zvyšovať riziko akútnej akalkulóznej cholecystitídy. V kontrolovaných klinických štúdiách sa u 0,2 % pacientov s SM liečených LEMTRADOU rozvinula akútna akalkulózná cholecystitída, v porovnaní s 0 % pacientov liečených s INF-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 zahŕňali bolesť brucha, citlivosť brucha, horúčku, nauzeu a vracanie. Akútna akalkulózná cholecystitída je stavom, ktorý môže súvisieť s vysokou mierou chorobnosti a úmrtnosti, ak nie je včasne diagnostikovaná a liečená. Ak existuje podozrenie na akútnu akalkulóznú 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 myši 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 príčinu súvislosť s expozíciou alemtuzumabu.

#### *Autoimunitné ochorenie*

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

#### *Reakcie súvisiace s podávaním infúzie*

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

#### *Infekcie a nákazy*

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

#### *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 štúdiu, 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 podštúdiu sa u 13 pacientov mužského pohlavia liečených LEMTRADOU (v dávke 12 mg alebo 24 mg) nezistila aspermia, azospermia, trvalo znížený počet spermií, poruchy pohyblivosti alebo nárast morfológických abnormalít spermií.

Je známe, že CD52 je prítomný v reprodukčných tkanivách ľudí a hlodavcov. Údaje získané na zvieratách ukázali účinok na fertilitu humanizovaných 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 pacientských 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  $\geq 20$  % 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**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, herpetická vírusová infekcia <sup>1</sup> ,	Infekcia herpes zoster <sup>2</sup> , 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, pneumonitída, tuberkulóza, infekcia vyvolaná cytomegalovírusom		Listerióza/listériová meningitída, infekcia Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV) (vrátane reaktivácie)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných 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	Hemofagocytárna lymfohistiocytóza (HLH)	
Poruchy imunitného		Syndróm uvoľňovania			

systému		cytokínov*, precitlivenosť vrátane anafylaxie*			
Poruchy endokrinného systému	Basedowa choroba, hypertyroidizmus, hypotyroidizmus	Autoimunitná tyroidída, vrátane subakútnej tyroidída, 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		Hemoragická cievna mozgová príhoda**, cervikocefálna 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, štikúťanie, orofaryngeálna bolesť, astma	Zovretie hrdla*, podráždenie hrdla		Pľúcne alveolárne krvácanie**
Poruchy gastrointestinál neho 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 amino- transferáza, zvýšená alanín aminotransferáza	Cholecystitída, vrátane akalkulózne cholecystitídy a akútnej akalkulózne cholecystitídy		Autoimunitná hepatitída, hepatitída (súvisiaca s infekciou EBV)
Poruchy kože	Urtikária*,	Erytém*,	Pľuzgier, nočné		

a podkožného tkaniva	vyrážka*, pruritus*, generalizovaná vyrážka*	ekchymóza, alopecía, hyperhidróza, akné, kožné lézie, dermatitída	potenie, opuch tváre, ekzém		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia, slabosť svalov, artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín, svalové kŕče, bolesť krku, muskuloskeletárna a bolesť	Muskuloskeletárna stuhnutosť, nepríjemný pocit v končatinách		
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*, periférálny 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			

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

<sup>2</sup>Herpes 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 hviezdikou (\*) uvedené v tabuľke 1 odkazujú na nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené ako reakcie súvisiace s podávaním infúzie.

Výrazy označené dvomi hviezdikami (\*\*) 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 pocítovali 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, Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA34.

#### Mechanizmus účinku

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

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

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

- Zmien v počte, podieloch a vlastnostiach niektorých podskupín lymfocytov po liečbe



- Zvýšeného zastúpenia podskupín regulačných T-buniek
- Zvýšeného zastúpenia pamäťových T a B-lymfocytov
- Prechodného účinku na komponenty vrodenej imunity (i.e., neutrofil, 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 (najskorší 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.

Neutrofil, monocyt, eozinofil, bazofil 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 RRRM 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**

<b>Tabuľka 2: Dizajn štúdie a východisková charakteristika štúdií 1, 2, 3 a 4</b>			
	<b>Štúdia 1</b>	<b>Štúdia 2</b>	<b>Štúdia 3</b>
<b>Názov štúdie</b>	CAMMS323 (CARE-MS I)	CAMMS32400507 (CARE-MS II)	CAMMS223
<b>Dizajn štúdie</b>	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 <sup>‡</sup>
Skúmaná populácia	Pacienti bez predchádzajúcej liečby	Pacienti s nedostatočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu*	Pacienti bez predchádzajúcej liečby
<b>Východisková charakteristika</b>			
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 ( $\geq 1$ použitý liek)	Žiadne	36 mesiacov	Žiadne
% pacientov, ktorí podstúpili $\geq 2$ predchádzajúce liečby SM	Neaplikovateľné	28 %	Neaplikovateľné
Priemerné skóre EDSS na začiatku liečby	2,0	2,7	1,9
<b>Štúdia 4</b>			
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		

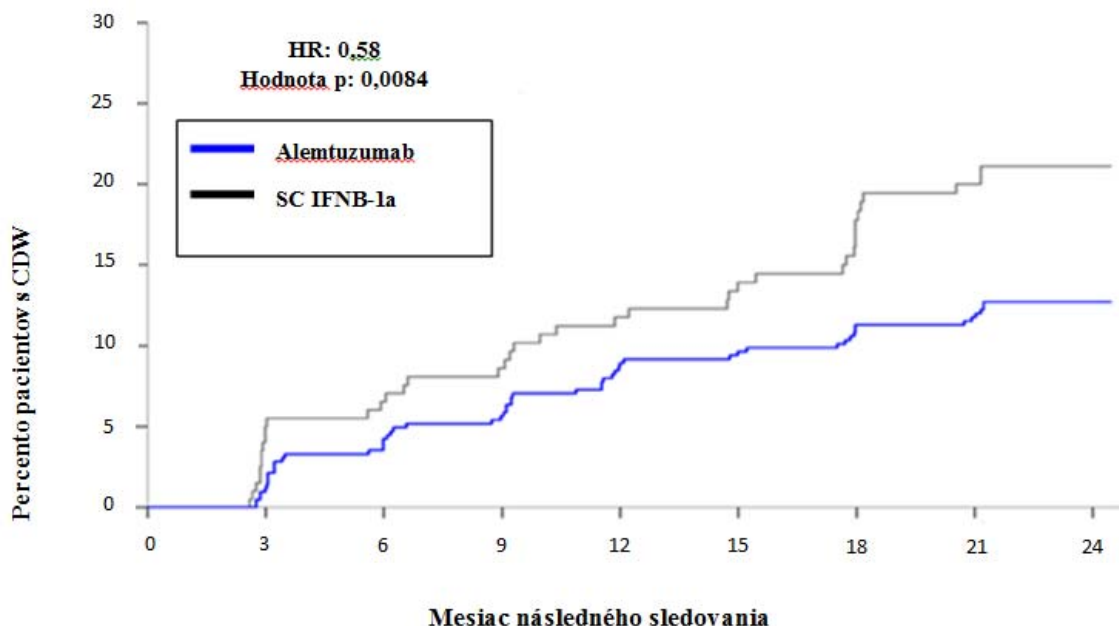
\* Definujú sa ako pacienti, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 relaps počas liečby beta interferónom alebo glatiramer acetátom, pričom liečba liekom trvala aspoň 6 mesiacov.

‡ 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.

<b>Tabuľka 3: Kľúčové klinické ukazovatele a ukazovatele MRI zo štúdií 1 a 2</b>				
	<b>Štúdia 1</b>		<b>Štúdia 2</b>	
<b>Názov štúdie</b>	<b>CAMMS323 (CARE-MS I)</b>		<b>CAMMS32400507 (CARE-MS II)</b>	
<b>Klinické ukazovatele</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=376)</b>	<b>SC IFNB-1a (N=187)</b>	<b>LEMTRADA 12 mg (N=426)</b>	<b>SC IFNB-1a (N=202)</b>
Miera relapsu <sup>1</sup>				
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 <sup>1</sup> (Potvrdené zhoršenie nespôsobilosti, (Confirmed Disability Worsening, CDW) <sup>2</sup> )				
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 <sup>3</sup> (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)
<b>MRI ukazovatele (0 – 2 roky)</b>				
Medián % zmeny objemu T2 lézií na MRI <sup>2</sup>	-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 zvýrazňujúcimi léziami v priebehu 2. roka	15,4 % (p=0,001)	27,0 %	18,5 % (p<0,0001)	34,2 %
Pacienti s novými T1-hypointenznými léziami v priebehu 2. roka	24,0 % (p=0,055)	31,4 %	19,9 % (p<0,0001)	38,0 %
Medián % zmeny mozgovej parenchymálnej frakcie	-0,867 (p<0,0001)	-1,488	-0,615 (p=0,012)	-0,810
<p>1 Združené primárne ukazovatele: ARR a CDW. Štúdia bola vyhlásená za úspešnú, ak sa dosiahol aspoň jeden z dvoch združených primárnych koncových ukazovateľov.</p> <p>2 CDW bol definovaný ako nárast aspoň o 1 bod na rozšírenej Kurtzkeho škály funkčnej nespôsobilosti (Expanded disability status scale, EDSS) v porovnaní so skóre EDSS na začiatku liečby <math>\geq 1,0</math> (1,5 bodový nárast u pacientov s hodnotou EDSS na začiatku liečby 0) pretrvávajúci 6 mesiacov.</p> <p>3 Odhadované použitím zmiešaného modelu pre opakované merania.</p>				

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 IFNβ-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 IFNβ-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  $\geq 2$  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 IFNβ-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  $\geq 1$  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 IFNβ-1a 44  $\mu\text{g}$  ( $N=107$ ) 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 rizik 0,33 [95 % CI: 0,196, 0,552],  $p<0,0001$ ) v porovnaní so subkutánnym IFNβ-1a. LEMTRADA podávaná v dávke 12 mg/denne viedla k významne nižšiemu skóre EDSS (zlepšenie v porovnaní s počiatočným skóre) v priebehu 2 rokov následného sledovania v porovnaní s IFNβ-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 štúdií (štúdia 4) boli oprávnení dostávať podľa potreby ďalší cyklus (cykly) liečby LEMTRADOU po zdokumentovaní obnovenej aktivity ochorenia, definovanej ako výskyt  $\geq$  jedného relapsu SM a/alebo  $\geq$  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 doplnujúcich 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. Vátane 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 cyklus 3 na 35,9 % o jeden rok neskôr a nové gadolíniom sa zväčšujúce lézie z 32,2 % na 11,9 %. Podobné zlepšenia v ARR, priemernom EDSS skóre a T2 a gadolíniom zväčšujúcich 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 doplnujúcich 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 imunosorbentnej 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  $\geq 90$  % týchto pacientov malo pozitívny test aj na protilátky, ktoré inhibovali viazanie 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 inému produktu 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 spermíí sa v porovnaní s kontrolami významne znížil (<10 %) a percento abnormálnych spermíí (s oddelenými hlavičkami alebo bez hlavičiek) sa významne zvýšilo (až na 3 %). Tieto zmeny však fertilitu neovplyvnili, a preto sa považovali za nezávažné.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Koncentrát

3 roky

#### Zriedený roztok

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

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

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

##### Koncentrát.

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

Veľkosť balenia: škatuľka s 1 injekčnou liekovkou.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

Injekčnou liekovkou pred použitím netraste.

Na intravenózne podanie natiahnite 1,2 ml LEMTRADY z injekčnej liekovky do striekačky pomocou 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:



## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

September 2020

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

