

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AUBAGIO 7 mg potahované tablety  
AUBAGIO 14 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### AUBAGIO 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje teriflunomidum 7 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje 72 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

#### AUBAGIO 14 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje teriflunomidum 14 mg.

#### *Pomocná látka se známým účinkem*

Jedna tableta obsahuje 72 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

#### AUBAGIO 7 mg potahované tablety

Velmi světle zeleno-modrošedá až bledě zeleno-modrá šestihránná potahovaná tableta o velikosti 7,5 mm s potiskem na jedné straně („7“) a s logem společnosti vyrytým na straně druhé.

#### AUBAGIO 14 mg potahované tablety

Bledě až pastelově modrá pětihránná potahovaná tableta o velikost 7,5 mm s potiskem na jedné straně („14“) a s logem společnosti vyrytým na straně druhé.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AUBAGIO je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS) (důležité informace týkající se skupin pacientů, pro které byla stanovena účinnost, jsou uvedeny v bodě 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

## Dávkování

### *Dospělí*

U dospělých je doporučená dávka teriflunomidu 14 mg jednou denně.

### *Pediatrická populace (10 let a starší)*

U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a výše) závisí doporučená dávka na tělesné hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností >40 kg: 14 mg jednou denně.
- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≤40 kg: 7 mg jednou denně.

Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou stabilní tělesné hmotnosti vyšší než 40 kg, by měli být převedeni na 14 mg jednou denně.

Potahované tablety lze užívat s jídlem nebo samostatně.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

Vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti má být přípravek AUBAGIO používán s opatrností u pacientů ve věku 65 a více let.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, kteří nejsou léčeni dialýzou, není nutné provádět žádné úpravy dávkování.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin léčení dialýzou nebyli hodnoceni. Teriflunomid je v této skupině pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutné provádět žádnou úpravu dávkování. Teriflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace (mladší než 10 let)*

Bezpečnost a účinnost teriflunomidu u dětí ve věku do 10 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Tablety je třeba polknout vcelku a zapít vodou.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C).

Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Po ukončení léčby je nutné používat antikoncepci, dokud plazmatické hladiny neklesnou pod 0,02 mg/l (viz bod 4.6). Před začátkem léčby je nutné vyloučit těhotenství (viz bod 4.6).

Kojící ženy (viz bod 4.6).

Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, např. syndromem získané imunodeficiency (AIDS).

Pacienti s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anemií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.

Pacienti se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení tohoto stavu (viz bod 4.4).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu, neboť u této skupiny pacientů nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje.

Pacienti se závažnou hypoproteinemií, např. s nefrotickým syndromem.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Monitorování

###### *Před léčbou*

Před zahájením léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit:

- krevní tlak
- alaninaminotransferázu (ALT)
- úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů.

###### *Během léčby*

Během léčby teriflunomidem je zapotřebí monitorovat:

- krevní tlak
  - kontrolovat pravidelně
- alaninaminotransferázu (ALT)
  - Hladinu jaterních enzymů je nutné zkontrolovat minimálně každé čtyři týdny v prvních 6 měsících léčby a poté pravidelně.
  - Zvážit další sledování, pokud se přípravek AUBAGIO podává pacientům s již existující poruchou funkce jater spolu s jinými potenciálně hepatotoxickými léky nebo pokud je indikováno na základě klinických známek a příznaků, jakými může být např. nevysvětlená nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo ikterus a/nebo přítomnost tmavé moči. Hladina jaterních enzymů musí být zkontrolována každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby a poté minimálně každých 8 týdnů, po dobu alespoň 2 let od zahájení léčby.
  - Při 2 až 3násobném zvýšení ALT nad horní hranici normy musí být hladina monitorována každý týden.
- úplný krevní obraz dle klinických známek a příznaků (např. infekcí), které se vyskytly v průběhu léčby.

##### Zrychlená eliminace

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu. Bez zrychlení eliminace trvá dosažení plazmatických koncentrací nižších než 0,02 mg/l v průměru 8 měsíců. V důsledku individuálních rozdílů v clearance látky může však tento proces trvat až 2 roky. Po ukončení léčby teriflunomidem lze kdykoli použít zrychlenou eliminaci (detailní postup je uveden v bodech 4.6 a 5.2).

##### Účinky na játra

U pacientů léčených teriflunomidem byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.8). Tyto zvýšené hladiny se většinou objevovaly v průběhu prvních 6 měsíců od začátku léčby.

Během léčby teriflunomidem byly pozorovány případy polékového poškození jater (DILI - drug-induced liver injury), někdy i život ohrožujícího. Většina případů DILI se vyskytla za několik týdnů nebo měsíců po zahájení léčby teriflunomidem, nicméně DILI se může vyskytnout i po dlouhodobém užívání.

Riziko zvýšených jaterních enzymů a DILI při užívání teriflunomidu může být vyšší u pacientů s již existující poruchou funkce jater, léčených současně jinými hepatotoxickými léky a/nebo konzumujícími velké množství alkoholu. Pacienty je proto nutné kvůli známkám a příznakům poškození jater pečlivě monitorovat.

V případě podezření na poškození jater, je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zvážit zrychlenou eliminaci.

Pokud je potvrzena zvýšená hladina jaterních enzymů (více než 3násobek ULN), má být léčba teriflunomidem ukončena.

V případě ukončení léčby teriflunomidem je nutné provádět kontrolu jaterních testů až do normalizace hladin transamináz.

### Hypoproteinemie

Jelikož se teriflunomid ve značné míře váže na proteiny a míra navázání závisí na koncentracích albuminu, u pacientů s hypoproteinemií (např. u nefrotického syndromu) se očekávají vyšší koncentrace nevázaného plazmatického teriflunomidu. Teriflunomid se nemá používat u pacientů se závažnou hypoproteinemií.

### Krevní tlak

Během léčby teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.8). Krevní tlak je nutné zkontrolovat před zahájením léčby teriflunomidem a poté pravidelně v jejím průběhu. Zvýšený krevní tlak je třeba řešit příslušným způsobem před zahájením i v průběhu léčby teriflunomidem.

### Infekce

U pacientů se závažnou aktivní infekcí je nutné zahájení léčby teriflunomidem odložit až do vyléčení. V placebem kontrolovaných studiích nebyl pozorován žádný nárůst výskytu závažných infekcí ve skupině užívající teriflunomid (viz bod 4.8). Pokud se však u pacienta rozvine závažná infekce, je vzhledem k imunomodulačnímu účinku teriflunomidu nutné zvážit pozastavení léčby a před obnovením léčby opět posoudit poměr přínosů a rizik pro daného pacienta. Vzhledem k prodlouženému poločasu vylučování může být vhodné zvážit zrychlení eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí.

Pacienty užívající přípravek AUBAGIO je nutné poučit, aby všechny příznaky infekcí hlásili lékařům. Pacienti s aktivními akutními nebo chronickými infekcemi nemají zahajovat léčbu přípravkem AUBAGIO, dokud není infekce vyléčena.

Bezpečnost teriflunomidu u jedinců s latentní tuberkulózní infekcí není známa, jelikož se screeningová vyšetření na tuberkulózu v klinických studiích systematicky neprováděla. Pacienty pozitivně testované na tuberkulózu při screeningovém vyšetření je nutné léčit standardními postupy před zahájením léčby.

### Respirační reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a plicní hypertenze související s teriflunomidem.

Riziko ILD může být zvýšené u pacientů s ILD v anamnéze.

ILD se může s variabilním klinickým projevem akutně vyskytnout kdykoliv během léčby. ILD může být fatální. Nový vznik nebo zhoršení plicních příznaků, jako perzistující kašel nebo dyspnoe, mohou být v závislosti na konkrétní situaci důvodem k přerušení léčby a dalšímu vyšetření. Je-li nutné léčivý přípravek vysadit, je třeba zvážit zahájení zrychlené eliminace.

### Hematologické účinky

Byl zjištěn mírný pokles počtu leukocytů o méně než 15 % od výchozích hodnot (viz bod 4.8). V rámci preventivních opatření je nutné mít při zahájení léčby k dispozici aktuální kompletní krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů a trombocytů. Kompletní krevní obraz je nutné dle případných klinických známek a příznaků (např. infekce) kontrolovat také v průběhu léčby.

U pacientů s již existující anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. Pokud dojde k těmto komplikacím, je nutné zvážit použití zrychlené eliminace (viz výše) pro snížení plazmatické hladiny teriflunomidu.

U závažných hematologických reakcí včetně pancytopenie je nutné léčbu přípravkem AUBAGIO a veškerou přídatnou myelosupresivní léčbu ukončit a zvážit zrychlenou eliminaci teriflunomidu.

### Kožní reakce

U přípravku AUBAGIO byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Objeví-li se kožní a/nebo slizniční reakce (ulcerózní stomatitida), které vyvolají podezření na závažné generalizované kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza – Lyellův syndrom nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky), podávání teriflunomidu a další eventuální související léčbu je nutné ukončit a ihned zahájit zrychlenou eliminaci. V takových případech pacienti nesmí být opět vystaveni účinkům teriflunomidu (viz bod 4.3).

Během užívání teriflunomidu byl hlášen nový výskyt psoriázy (včetně pustulózní psoriázy) a zhoršení preexistující psoriázy. S ohledem na onemocnění pacienta a jeho anamnézu lze zvážit ukončení léčby a zahájit postup zrychlené eliminace.

### Periferní neuropatie

Ve skupině pacientů léčených přípravkem AUBAGIO byly hlášeny případy periferní neuropatie (viz bod 4.8). Stav většiny pacientů se po přerušení léčby přípravkem AUBAGIO zlepšil. Celkový výsledek však byl značně variabilní, tj. u některých pacientů neuropatie vymizela a u některých příznaky přetrvávaly. Pokud se u pacienta užívajícího přípravek AUBAGIO rozvine potvrzená periferní neuropatie, je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem AUBAGIO a provedení zrychlené eliminace.

### Vakcinace

Dvě klinické studie ukázaly, že vakcinace inaktivovaným neoantigenem (první vakcinace), nebo recall antigenem (opětovná expozice) byly bezpečné a účinné v průběhu léčby přípravkem AUBAGIO. Používání živých atenuovaných vakcín je spojené s rizikem infekcí, a proto je vhodné se mu vyhnout.

### Imunosupresivní nebo imunomodulační léčba

Jelikož je leflunomid výchozí sloučeninou teriflunomidu, konkomitantní podávání teriflunomidu s leflunomidem není doporučováno.

Kombinované použití s antineoplastickou nebo imunosupresivní léčbou sloužící k léčbě RS nebylo hodnoceno. Studie bezpečnosti, ve kterých byl teriflunomid podáván konkomitantně s interferonem beta nebo glatiramer-acetátem po dobu až jednoho roku, neodhalily žádné specifické bezpečnostní problémy. Frekvence nežádoucích účinků však byla ve srovnání s monoterapií teriflunomidem vyšší. Dlouhodobá bezpečnost těchto kombinací při léčbě roztroušené sklerózy nebyla stanovena.

### Převedení na léčbu přípravkem AUBAGIO nebo převedení na jiný přípravek

Na základě klinických údajů spojených s konkomitantním podáváním teriflunomidu s interferonem beta nebo s glatiramer-acetátem není vyžadováno žádné čekací období při zahájení léčby teriflunomidem po přechodu z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu, ani při zahájení léčby interferonem beta či glatiramer-acetátem po přechodu z teriflunomidu.

Vzhledem k dlouhému poločasu natalizumabu může v případě okamžitého zahájení léčby přípravkem AUBAGIO v období 2–3 měsíců od ukončení léčby natalizumabem docházet ke konkomitantní expozici, a tudíž ke konkomitantním imunitním účinkům. Z toho důvodu je při přechodu pacientů z natalizumabu na přípravek AUBAGIO nutné postupovat opatrně.

Na základě poločasu fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. Za tuto dobu se přípravek eliminuje z oběhu. Lymfocyty se vrací do normálního rozpětí 1 až 2 měsíce po ukončení léčby fingolimodem. Při zahájení léčby přípravkem AUBAGIO v tomto období dojde ke konkomitantní expozici s fingolimodem. To může mít aditivní účinek na imunitní systém, a proto je třeba postupovat opatrně.

U pacientů s RS byl medián poločasu  $t_{1/2z}$  z přibližně 19 dnů po ukončení opakovaného podávání dávky 14 mg. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu přípravkem AUBAGIO, dojde při zahájení jiné léčby v intervalu 5 poločasů (přibližně 3,5 měsíce, u některých pacientů eventuálně i déle) ke konkomitantní expozici přípravkem AUBAGIO. To může mít aditivní účinek na imunitní systém, a proto je třeba postupovat opatrně.

#### Interference při stanovování hladin ionizovaného vápníku

Měření hladin ionizovaného vápníku při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného vápníku (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného vápníku u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit celkovou koncentraci vápníku v séru po korekci na sérový albumin.

#### Pediatrická populace

##### *Pankreatitida*

V pediatrické klinické studii byly u pacientů užívajících teriflunomid pozorovány případy pankreatitidy, některé akutní (viz bod 4.8). Klinické příznaky zahrnovaly bolest břicha, nauzeu a/nebo zvracení. U těchto pacientů byla zvýšená sérová hladina amylázy a lipázy. Doba nástupu se pohybovala od několika měsíců do tří let. Pacienty je nutné informovat o charakteristických příznacích pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu, je nutné stanovit hladiny pankreatických enzymů a související laboratorní parametry. Pokud je pankreatitida potvrzena, je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zahájit zrychlenou eliminaci (viz bod 5.2).

#### Laktosa

Protože tablety přípravku AUBAGIO obsahují laktosu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### Sodík

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

## Farmakokinetické interakce jiných látek s teriflunomidem

Primární cesta biotransformace teriflunomidu je hydrolyzáza; oxidace představuje pouze minoritní způsob.

### *Silné induktory cytochromu P450 (CYP) a transportérů*

Konkomitantní podávání opakovaných dávek (600 mg jednou denně po dobu 22 dnů) rifampicinu (induktor cytochromů CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), induktoru efluxních transportérů P-glykoproteinu [P-gp] a proteinu rezistentního proti rakovině prsu [BCRP] s teriflunomidem (70 mg v jedné dávce) vedlo k přibližně 40% snížení expozice teriflunomidem. Rifampicin a jiné známé silné induktory cytochromu CYP a transportérů, jako je např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), je nutné během léčby teriflunomidem používat opatrně.

### *Kolestyramin nebo aktivní uhlí*

Doporučuje se, aby pacienti léčení teriflunomidem neužívali kolestyramin ani aktivní uhlí, pokud není přímo vyžadována urychlená eliminace. Tyto látky totiž způsobují rychlé a významné snížení plazmatické koncentrace. Za základ tohoto mechanismu je považováno přerušení enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýza teriflunomidu.

## Farmakokinetické interakce teriflunomidu s jinými látkami

### *Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP2C8: repaglinid*

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $C_{\max}$  repaglinidu (1,7násobně) a AUC (2,4násobně), což naznačuje, že teriflunomid je *in vivo* inhibítorem cytochromu CYP2C8. Z tohoto důvodu je během léčby teriflunomidem nutné používat opatrně léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8, jako je např. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon nebo rosiglitazon.

### *Účinek teriflunomidu na perorální antikoncepci: 0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu*

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $C_{\max}$  ethinylestradiolu (1,58násobně) a  $AUC_{0-24}$  (1,54násobně) a hodnot  $C_{\max}$  levonorgestrelu (1,33násobně) a  $AUC_{0-24}$  (1,41násobně). I když se neočekává, že interakce s teriflunomidem nepříznivým způsobem ovlivní účinnost perorální antikoncepce, je nutné zvážit výběr nebo upravení léčby perorální antikoncepcí, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat.

### *Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP1A2: kofein*

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke snížení průměrné hodnoty  $C_{\max}$  kofeinu (substrát cytochromu CYP1A2) o 18 % a AUC o 55 %. Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid může být *in vivo* slabým induktorem cytochromu CYP1A2. Z toho důvodu je během léčby teriflunomidem nutné používat opatrně léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP1A2 (např. duloxetin, alosetron, theofylin a tizanidin), neboť teriflunomid může snižovat jejich účinnost.

### *Účinek teriflunomidu na warfarin*

Opakované dávky teriflunomidu neměly žádný účinek na farmakokinetiku S-warfarinu. Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid není inhibítorem ani induktorem cytochromu CYP2C9. Při podávání teriflunomidu v kombinaci s warfarinem však došlo ve srovnání se samostatným podáváním warfarinu ke 25% snížení maximálního mezinárodně normalizovaného poměru (international normalised ratio) (INR). Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem.

### *Účinek teriflunomidu na substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3)*

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $C_{\max}$  cefakloru (1,43násobně) a AUC (1,54násobně). Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid je *in vivo* inhibítorem OAT3. Z tohoto důvodu se doporučuje postupovat opatrně při podávání teriflunomidu

v kombinaci se substráty OAT3, jako je např. cefaklor, benzylpenicilin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexát nebo zidovudin.

#### *Účinek teriflunomidu na BCRP a/nebo substráty organického aniontového transportního polypeptidu B1 a B3 (OATP1B1/B3)*

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatinu (2,65násobně) a AUC (2,51násobně). Toto zvýšení expozice plazmatickému rosuvastatinu však nemělo žádný zjevný vliv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s teriflunomidem se doporučuje snížit dávku rosuvastatinu na 50 %. Při podávání jiných substrátů BCRP (např. methotrexátu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu nebo doxorubicinu) a inhibitorů HMG-CoA reduktázy, zejména ze skupiny OATP (např. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, methotrexátu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu) v kombinaci s teriflunomidem je také nutné postupovat opatrně. Je zapotřebí u pacientů pečlivě monitorovat známky a příznaky nadměrné expozice léčivými přípravky, a v případě potřeby zvážit snížení dávek těchto léčivých přípravků.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Použití u mužů

Je-li muž léčen teriflunomidem, riziko embryofetální toxicity je považováno za nízké (viz bod 5.3).

### Těhotenství

Údaje o podávání teriflunomidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Teriflunomid může při podávání během těhotenství způsobit u dítěte závažné vrozené vady.

Teriflunomid je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní (dokud plazmatické hladiny neklesnou pod úroveň 0,02 mg/l) používat účinnou antikoncepci. Během tohoto období mají ženy jakékoli plány spojené se zastavením užívání nebo změnou antikoncepce prodiskutovat s ošetřujícím lékařem. Mladé dívky a/nebo rodiče/opatrovníci mladých dívek musí být informováni o nutnosti kontaktovat ošetřujícího lékaře, jakmile se u mladé dívky podstupující léčbu přípravkem AUBAGIO poprvé objeví menstruace. Novým pacientkám ve fertilním věku má být poskytnuto poradenství ohledně antikoncepce a potenciálního rizika pro plod. Je třeba zvážit doporučení k návštěvě gynekologa.

Pacientky je nutné upozornit, že pokud dojde k opožděnému nástupu menstruace, nebo budou-li mít jakýkoli jiný důvod domnívat se, že jsou těhotné, musí ihned přestat užívat přípravek AUBAGIO a uvědomit lékaře, který provede těhotenský test. V případě pozitivního výsledku musí lékař s pacientkou probrat rizika spojená s těhotenstvím. Je možné, že rychlé snížení hladiny teriflunomidu v krvi zrychlenou eliminací (viz níže) při první opožděné menstruaci sníží riziko pro plod.

Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci, aby se rychleji dosáhlo koncentrace nižší než 0,02 mg/l (viz níže):

Pokud pacientky nepodstoupí zrychlenou eliminaci, plazmatické hladiny teriflunomidu mohou být vyšší než 0,02 mg/l v průměru dalších 8 měsíců, u některých pacientů však může klesání plazmatické koncentrace pod úroveň 0,02 mg/l trvat až 2 roky. Z tohoto důvodu je vhodné změřit plazmatickou koncentraci teriflunomidu dříve, než se žena pokusí otěhotnět. Jakmile je jisté, že je plazmatická koncentrace teriflunomidu nižší než 0,02 mg/l, je nutné ji opět zkontrolovat po uplynutí alespoň 14 dnů. Pokud jsou výsledky obou měření plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko pro plod.

Další informace o testování přípravku Vám podá držitel rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zástupce (viz bod 7).



## *Zrychlená eliminace*

Po ukončení léčby teriflunomidem:

- po dobu 11 dnů se podává kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně; pokud pacientka dávku 8 g třikrát denně špatně toleruje, lze použít dávkování 4 g třikrát denně;
- také lze podávat každých 12 hodin 50 g aktivního uhlí ve formě prášku po dobu 11 dnů.

Po dokončení jednoho z postupů zrychlené eliminace je třeba provést kontrolu 2 samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dnů a po prvním dosažení plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l je nutné počkat jeden a půl měsíce. Až poté se lze pokoušet o otěhotnění.

Kolestyramin i aktivní uhlí ve formě prášku mohou ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů, a tudíž nelze při používání perorální antikoncepce zaručit spolehlivou antikoncepci během zrychlené eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí ve formě prášku. Doporučuje se používat alternativní metody antikoncepce.

## Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování teriflunomidu do mléka. Teriflunomid je kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

## Fertilita

Výsledky studií na zvířatech neprokázaly účinek na fertilitu (viz bod 5.3). I když nejsou k dispozici údaje specifické pro člověka, neočekává se u mužů ani u žen žádný účinek na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek AUBAGIO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

V případě výskytu nežádoucích účinků, které byly hlášeny u leflunomidu, tj. výchozí sloučeniny (např. závratě), může být narušena pacientova schopnost koncentrovat se a správně reagovat.

V takových případech pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

U pacientů léčených teriflunomidem (7 mg a 14 mg) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: bolest hlavy (17,8 %, 15,7 %), průjem (13,1 %, 13,6 %), zvýšená hladina ALT (13 %, 15 %), nauzea (8 %, 10,7 %) a alopecie (9,8 %, 13,5 %). Bolest hlavy, průjem, nauzea a alopecie měly obecně mírnou až střední závažnost, přechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušení léčby.

Teriflunomid je hlavním metabolitem leflunomidu. Bezpečnostní profil leflunomidu u pacientů s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou může být relevantní při předepisování teriflunomidu pacientům s RS.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Teriflunomid byl hodnocen u celkem 2267 pacientů vystavených účinkům teriflunomidu (1155 užívalo teriflunomid v dávce 7 g a 1112 v dávce 14 mg) jednou denně s mediánem trvání léčby přibližně 672 dní ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích (1045 pacientů léčených teriflunomidem v dávce 7 mg a 1002 pacientů dávkou 14 mg) a v jedné srovnávací studii s aktivní léčbou (110 pacientů v každé ze skupin léčených teriflunomidem) u dospělých pacientů s relabujícími formami RS (relabující roztroušená skleróza, RRS).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u přípravku AUBAGIO v placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů, které byly hlášeny v klinických studiích u dospělých pacientů pro teriflunomid 7 mg nebo 14 mg. Frekvence jsou definovány dle následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé této skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

| Třída orgánových systémů                   | Velmi časté    | Časté   | Méně časté  | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo        |
|--|----------------|---|---|--------|--------------|-------------------|
| Infekce a infestace                        |                | Chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritida, herpes úst, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis | Těžké infekce včetně sepse <sup>a</sup>                                       |        |              |                   |
| Poruchy krve a lymfatického systému        |                | Neutropenie <sup>b</sup> , anemie   | Mírná trombocytopenie (trombocyty $< 100$ g/l)                                |        |              |                   |
| Poruchy imunitního systému                 |                | Mírné alergické reakce  | Hypersenzitivní reakce (okamžité nebo opožděné) včetně anafylaxe a angioedému |        |              |                   |
| Psychiatrické poruchy                      |                | Úzkost  |   |        |              |                   |
| Poruchy nervového systému                  | Bolest hlavy   | Parestezie, ischias, syndrom karpálního tunelu  | Hyperestezie, neuralgie, periferní neuropatie                                 |        |              |                   |
| Srdeční poruchy                            |                | Palpitace   |   |        |              |                   |
| Cévní poruchy                              |                | Hypertenze <sup>b</sup>   |   |        |              |                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                |   | Intersticiální plicní onemocnění  |        |              | Plicní hypertenze |
| Gastrointestinální poruchy                 | Průjem, nauzea | Pankreatitida <sup>b,c</sup> , bolest horní části břicha,   | Stomatitida, kolitida   |        |              |                   |

| Třída orgánových systémů                             | Velmi časté   | Časté   | Méně časté  | Vzácné            | Velmi vzácné | Není známo                      |
|--|---|---|---|-------------------|--------------|---------------------------------|
|  |   | zvracení, bolest zubů   |   |                   |              |                                 |
| Poruchy jater a žlučových cest                       | Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <sup>b</sup> (ALT) | Gamaglutamyltransferáza zvýšená <sup>b</sup> (GGT), aspartátaminotransferáza zvýšená <sup>b</sup>   |   | Akutní hepatitida |              | Polékové poškození jater (DILI) |
| Poruchy metabolismu a výživy                         |   |   | Dyslipidemie  |                   |              |                                 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Alopecie  | Vyrážka, akné   | Poruchy nehtů, psoriáza (včetně pustulózní psoriázy) <sup>a,b</sup> , závažné kožní reakce <sup>a</sup> |                   |              |                                 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |   | Muskuloskeletální bolest, myalgie, artralgie  |   |                   |              |                                 |
| Poruchy ledvin a močových cest                       |   | Polakisurie   |   |                   |              |                                 |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 |   | Menoragie   |   |                   |              |                                 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            |   | Bolest, astenie   |   |                   |              |                                 |
| Vyšetření  |   | Snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů <sup>b</sup> , snížený počet leukocytů <sup>b</sup> , kreatinfosfokináza v krvi zvýšená |   |                   |              |                                 |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace           |   |   | Bolest po traumatu  |                   |              |                                 |

<sup>a</sup>: naleznete v podrobném popisu

<sup>b</sup>: viz bod 4.4

<sup>c</sup>: s frekvencí „časté“ u dětí na základě kontrolovaných klinických studií u pediatrických pacientů; s frekvencí „méně časté“ u dospělých

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Alopecie*

Alopecie byla hlášena ve formě řídnutí vlasů, snížení hustoty vlasů a vypadávání vlasů (spojeného i nespojeného se změnou textury vlasů) u 13,9 % pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg ve srovnání se 5,1 % pacientů léčených placebem. Většina případů byla popisována jako difúzní nebo generalizovaná po celém skalpu (nebyla hlášena žádná kompletní ztráta vlasů); případy se nejčastěji objevovaly během prvních 6 měsíců a u 121 ze 139 (87,1 %) pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg došlo k ústupu problému. K přerušení léčby v důsledku alopecie došlo u 1,3 % pacientů ve skupině léčené teriflunomidem v dávce 14 mg, ve srovnání s 0,1 % ve skupině užívající placebo.

### *Účinky na játra*

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byly zjištěny následující skutečnosti:

| <b>Zvýšení hladiny ALT (na základě laboratorních údajů) dle výchozího stavu – bezpečnostní populace v placebem kontrolovaných studiích</b> |                              |  |
|--|------------------------------|--|
|  | <b>Placebo<br/>(n = 997)</b> | <b>Teriflunomid 14 mg<br/>(n = 1002)</b> |
| >3 ULN   | 66/994 (6,6 %)               | 80/999 (8,0 %)                           |
| >5 ULN   | 37/994 (3,7 %)               | 31/999 (3,1 %)                           |
| >10 ULN  | 16/994 (1,6 %)               | 9/999 (0,9 %)                            |
| >20 ULN  | 4/994 (0,4 %)                | 3/999 (0,3 %)                            |
| ALT >3 ULN a TBILI >2 ULN  | 5/994 (0,5 %)                | 3/999 (0,3 %)                            |

Mírné zvýšení aminotransferáz, hodnota ALT nižší nebo rovnající se 3násobku ULN byla častěji pozorována ve skupině léčené teriflunomidem než ve skupině s placebem. Frekvence zvýšení nad 3násobek ULN a více byla v léčebných skupinách vyrovnaná. K tomuto zvýšení hladiny transaminázy docházelo nejčastěji během prvních 6 měsíců léčby; po ukončení léčby se hladina vrátila na původní úroveň. Doba návratu byla různá, v horizontu měsíců i let.

### *Účinky na krevní tlak*

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byly zjištěny následující skutečnosti:

- systolický krevní tlak byl >140 mm Hg u 19,9 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání se 15,5 % pacientů užívajících placebo;
- systolický krevní tlak byl >160 mm Hg u 3,8 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání s 2,0 % pacientů užívajících placebo;
- diastolický krevní tlak byl >90 mm Hg u 21,4 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání se 13,6 % pacientů užívajících placebo.

### *Infekce*

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů nebylo u pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg pozorováno zvýšení výskytu závažných infekcí (2,7 %) oproti placebo (2,2 %). Závažné oportunní infekce se v obou skupinách vyskytly s frekvencí 0,2 %. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných infekcí včetně sepse, která byla v některých případech fatální.

### *Hematologické účinky*

V placebem kontrolovaných klinických studiích s přípravkem AUBAGIO u dospělých pacientů byl pozorován mírný pokles počtu leukocytů (< 15 % od výchozích hodnot, především šlo o pokles počtu neutrofilů a lymfocytů), přestože u některých pacientů byl pokles větší. K poklesu průměrného počtu od výchozích hodnot došlo během prvních 6 týdnů léčby a poté se stav v průběhu léčby stabilizoval na nižších hladinách (méně než 15% snížení oproti výchozím hodnotám). Účinek na erytrocyty (RBC) (<2%) a trombocyty (<10 %) byl méně výrazný.

### *Periferní neuropatie*

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byla periferní neuropatie, včetně polyneuropatie i mononeuropatie (např. syndrom karpálního tunelu), hlášena častěji u pacientů užívajících teriflunomid než u pacientů užívajících placebo. V pilotních placebem kontrolovaných studiích byla incidence periferní neuropatie potvrzena vyšetřením vedení nervem u 1,9 % pacientů (tzn. 17 z 898) léčených dávkou 14 mg, ve srovnání s 0,4 % pacientů (tzn. 4 z 898) léčených placebem. Léčba byla přerušena u 5 pacientů s periferní neuropatií léčených teriflunomidem v dávce 14 mg. Ústup potíží po ukončení léčby byl nahlášen u 4 pacientů z této skupiny.

### *Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*

Dle zkušeností v klinických studiích zřejmě teriflunomid není spojen se zvýšeným rizikem malignity. Riziko malignity, zejména riziko lymfoproliferativních poruch, se zvyšuje při použití některých jiných látek ovlivňujících imunitní systém (efekt třídy).

### *Závažné kožní reakce*

V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s teriflunomidem hlášeny případy závažných kožních reakcí (viz bod 4.4).

### *Astenie*

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů se astenie vyskytovala s frekvencí 2,0 % ve skupině s placebem, 1,6 % ve skupině s teriflunomidem 7 mg a 2,2 % ve skupině s teriflunomidem 14 mg.

### *Psoriáza*

Frekvence psoriázy v placebem kontrolovaných studiích byla 0,3 %, 0,3 % a 0,4 % ve skupině s placebem, teriflunomidem 7 mg, resp. teriflunomidem 14 mg.

### *Gastrointestinální poruchy*

Pankreatitida byla v postmarketingových hlášeních u teriflunomidu u dospělých hlášena vzácně, a to včetně případů nekrotizující pankreatitidy a pseudocysty pankreatu. Případy pankreatitidy se mohou vyskytnout kdykoliv během léčby teriflunomidem, což může vést k hospitalizaci a/nebo potřebě korigující léčby.

### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (od 10 do 17 let) užívajících teriflunomide denně, byl pozorován celkově podobný bezpečnostní profil jako u dospělých pacientů. Nicméně v pediatrické studii (166 pacientů: 109 ve skupině s teriflunomidem a 57 ve skupině s placebem) byly ve dvojité zaslepené fázi hlášeny případy pankreatitidy u 1,8 % (2/109) pacientů léčených teriflunomidem ve srovnání s 0 případy ve skupině s placebem. Jeden z těchto případů vedl k hospitalizaci a vyžadoval korigující léčbu. U pediatrických pacientů léčených teriflunomidem byly v otevřené fázi studie hlášeny 2 další případy pankreatitidy (jeden byl hlášen jako závažný, druhý byl mírné intenzity a nebyl závažný) a jeden případ závažné akutní pankreatitidy (s pseudopapilomem). U dvou z těchto tří pacientů vedla pankreatitida k hospitalizaci. Klinické příznaky zahrnovaly bolest břicha, nauzeu a/nebo zvracení a dále byly u těchto pacientů zvýšené sérové hladiny amylázy a lipázy. Všichni pacienti se po ukončení léčby a zrychlené eliminaci (viz bod 4.4) a korigující léčbě uzdravili.

Následující nežádoucí účinky byly častěji hlášeny u pediatrické populace než u dospělých:

- Alopecie byla hlášena u 22,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 12,3 % pacientů léčených placebem.
- Infekce byly hlášeny u 66,1 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 45,6 % pacientů léčených placebem. Mezi nimi byly u teriflunomidu častěji hlášeny nasofaryngitida a infekce horních cest dýchacích.

- Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) bylo hlášeno u 5,5 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 0 % pacientů léčených placebem. Většina případů byla spojena se zdokumentovaným tělesným cvičením.
- Parestezie byla hlášena u 11,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 1,8 % pacientů léčených placebem.
- Bolest břicha byla hlášena u 11,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 1,8 % pacientů léčených placebem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování či intoxikaci teriflunomidem u lidí. Teriflunomid byl v denní dávce 70 mg podáván zdravým subjektům po dobu 14 dnů. Nežádoucí účinky odpovídaly bezpečnostnímu profilu teriflunomidu u pacientů s RS.

### Léčba

Pokud dojde k relevantnímu předávkování nebo toxické reakci, doporučuje se podání kolestyraminu nebo aktivního uhlí, které urychlí eliminaci. Doporučovaný postup eliminace spočívá v podávání kolestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 11 dnů. Pokud pacient toto dávkování netoleruje, lze použít 4 g kolestyraminu třikrát denně po dobu 11 dnů. Pokud není k dispozici kolestyramin, lze podávat aktivní uhlí v dávce 50 g dvakrát denně po dobu 11 dnů. Kolestyramin ani aktivní uhlí není navíc nutné podávat v po sobě následujících dnech, pokud pacient tyto látky špatně toleruje (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA31

#### Mechanismus účinku

Teriflunomid je imunomodulační látka s protizánětlivými účinky, která selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), který funkčně souvisí s dýchacím řetězcem. Teriflunomid následkem inhibice obecně redukuje proliferaci rychle se dělících buněk, které jsou závislé na syntéze pyrimidinu *de novo* potřebné k růstu. Přesný mechanismus, na kterém je založen terapeutický účinek teriflunomidu u RS, není zcela znám, je však založen na snížení počtu lymfocytů.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Imunitní systém*

Účinky na počet imunitních buněk v krvi: V placebem kontrolovaných studiích vedlo podávání teriflunomidu v dávce 14 mg jednou denně k mírnému průměrnému snížení počtu lymfocytů o méně

než  $0,3 \times 10^9/l$ , které se vyskytlo v průběhu prvních 3 měsíců léčby a hladiny byly udržovány až do konce léčby.

#### *Potenciál způsobit prodloužení QT intervalu*

V placebem kontrolované komplexní studii QT intervalu na zdravých subjektech nevykazoval teriflunomid při průměrných koncentracích v ustáleném stavu ve srovnání s placebem žádný potenciál k prodloužení QTcF intervalu: nejvýraznější průměrný časový rozdíl mezi teriflunomidem a placebem byl 3,45 ms, horní hranice 90% CI byla 6,45 ms.

#### *Účinek na renální tubulární funkci*

V placebem kontrolovaných studiích byla u pacientů léčených teriflunomidem pozorována ve srovnání s placebem průměrná snížení hladiny kyseliny močové v séru v rozmezí 20 až 30 %. Průměrné snížení hladiny fosforu v séru bylo ve skupině léčené teriflunomidem ve srovnání s placebem kolem 10 %. Tyto účinky jsou považovány za důsledek zvýšení renální tubulární exkrece; neměly by být spojeny se změnami v glomerulární filtraci.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku AUBAGIO byla prokázána ve dvou placebem kontrolovaných studiích, TEMSO a TOWER, které u dospělých pacientů s RRS hodnotily účinek teriflunomidu v dávkách 7 mg a 14 mg podávaných jednou denně.

Ve studii TEMSO bylo randomizováno celkem 1088 pacientů s RRS do následujících skupin: 7 mg (n = 366) nebo 14 mg (n = 359) teriflunomidu nebo placebo (n = 363) po dobu 108 týdnů. Všichni pacienti měli definitivně stanovenou diagnózu RS (kritérium dle McDonalda (2001)), vykazovali relabující klinický průběh s progresí nebo bez ní a došlo u nich alespoň k 1 relapsu za rok předcházející studii nebo alespoň ke 2 relapsům za 2 roky předcházející studii. Při vstupu do studie měli pacienti skóre v EDSS škále (Expanded Disability Status Scale)  $\leq 5,5$ . Průměrný věk studované populace byl 37,9 roku. Většina pacientů měla relabující-remitující roztroušenou sklerózu (91,5 %), ale podskupina pacientů měla sekundárně progredující (4,7 %) nebo progresivně relabující (3,9 %) roztroušenou sklerózu. Průměrný počet relapsů během roku před zařazením do studie byl 1,4, přičemž 36,2 % pacientů měly na snímcích sytících se gadoliniem léze ve výchozím bodě studie. Medián EDSS skóre byl 2,50 ve výchozím bodě studie; 249 pacientů (22,9 %) mělo na počátku studie EDSS skóre  $> 3,5$ . Průměrná doba trvání onemocnění od prvních příznaků byla 8,7 roku. Většina pacientů (73 %) nepodstoupila během 2 let před vstupem do studie žádnou léčbu modifikující onemocnění. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1.

Následné dlouhodobé výsledky z prodloužené dlouhodobé studie bezpečnosti TEMSO (celkový medián délky léčby přibližně 5 let, maximální doba léčby přibližně 8,5 let) neprokázaly žádná nová nebo neočekávaná zjištění.

Ve studii TOWER bylo randomizováno celkem 1169 pacientů s RRS do následujících skupin: 7 mg (n = 408) nebo 14 mg (n = 372) teriflunomidu nebo placebo (n = 389) po variabilní dobu léčby končící 48 týdnů po randomizaci posledního pacienta. Všichni pacienti měli definitivně stanovenou diagnózu RS (kritérium dle McDonalda (2005)), vykazovali relabující klinický průběh, s progresí nebo bez ní a došlo u nich alespoň k 1 relapsu za rok předcházející studii nebo alespoň ke 2 relapsům za 2 roky předcházející studii. Při vstupu do studie měli pacienti skóre v EDSS škále  $\leq 5,5$ . Průměrný věk studované populace byl 37,9 let. Většina pacientů měla relabující-remitující roztroušenou sklerózu (97,5 %), ale podskupina pacientů měla sekundárně progredující (0,8 %) nebo progresivně relabující (1,7 %) roztroušenou sklerózu. Průměrný počet relapsů během roku před zařazením do studie byl 1,4. Údaje o lézích ze snímků sytících se gadoliniem nejsou k dispozici. Na začátku studie byl medián skóre EDSS 2,50; 298 pacientů (25,5%) mělo na počátku studie EDSS skóre  $> 3,5$ . Průměrná doba trvání onemocnění od prvních příznaků byla 8,0 roku. Většina pacientů (67,2 %) nepodstoupila během 2 let před vstupem do studie žádnou léčbu modifikující onemocnění. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1 – hlavní výsledky (pro schválenou dávku, ITT populace)**

|   | Studie TEMSO             |         | Studie TOWER             |         |
|---|--------------------------|---------|--------------------------|---------|
|   | Teriflunomid<br>14 mg    | Placebo | Teriflunomid<br>14 mg    | Placebo |
| n   | 358                      | 363     | 370                      | 388     |
| <b>Klinické cílové parametry (endpointy)</b>    |                          |         |                          |         |
| Roční míra relapsů                              | 0,37                     | 0,54    | 0,32                     | 0,50    |
| <i>Rozdíl rizik (95% CI)</i>                    | -0,17 (-0,26; -0,08)***  |         | -0,18 (-0,27; -0,09)**** |         |
| Bez relapsu týden 108                           | 56,5 %                   | 45,6 %  | 57,1%                    | 46,8%   |
| <i>Poměr rizika (95% CI)</i>                    | 0,72, (0,58; 0,89)**     |         | 0,63, (0,50; 0,79)****   |         |
| Progrese 3měsíční trvalé invalidity týden 108   | 20,2%                    | 27,3%   | 15,8%                    | 19,7%   |
| <i>Poměr rizika (95% CI)</i>                    | 0,70 (0,51; 0,97)*       |         | 0,68 (0,47; 1,00)*       |         |
| Progrese 6měsíční trvalé invalidity týden 108   | 13,8%                    | 18,7%   | 11,7%                    | 11,9%   |
| <i>Poměr rizika (95% CI)</i>                    | 0,75 (0,50; 1,11)        |         | 0,84 (0,53; 1,33)        |         |
| <b>Endpointy na MR</b>                          |                          |         | Nebylo měřeno            |         |
| Změna BOD týden 108 <sup>(1)</sup>              | 0,72                     | 2,21    |                          |         |
| <i>Změna oproti placebu</i>                     | 67%***                   |         |                          |         |
| Průměrný počet Gd zvýrazněných lézí v týdnu 108 | 0,38                     | 1,18    |                          |         |
| <i>Změna oproti placebu (95% CI)</i>            | -0,80 (-1,20; -0,39)**** |         |                          |         |
| Počet ohraničených aktivních lézí / sken        | 0,75                     | 2,46    |                          |         |
| <i>Změna oproti placebu (95% CI)</i>            | 69%, (59%; 77%)****      |         |                          |         |

\*\*\*\* p<0,0001 \*\*\* p<0,001 \*\* p<0,01 \* p<0,05 ve srovnání s placebem

(1) BOD: zátěž onemocnění (burden of disease): celkový objem lézí (T2 a T1 hypointenzní) v ml

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

Ve studii TEMSO byl v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (n=127) pozorován konzistentní léčebný efekt na relapsy a dobu do 3měsíční progrese trvalé invalidity. Vzhledem k designu studie byla vysoká aktivita onemocnění definována jako 2 nebo více relapsů během jednoho roku a jedna nebo více Gd-zvýrazněných lézí na MR mozku. Ve studii TOWER nebyla podobná analýza podskupin provedena, proto nejsou MR data dostupná.

Nejsou k dispozici data od pacientů, kteří nedokončili úplný a adekvátní cyklus léčby interferonem beta (obvykle alespoň jeden rok léčby), měli alespoň jeden relaps během předchozího roku a během léčby a alespoň 9 T2 hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň 1 Gd-zvýrazněnou lézi, nebo měli nezměněný či zvýšený počet relapsů v předchozím roce při srovnání předchozími 2 roky.

Studie TOPIC je dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící dávky teriflunomidu 7 mg a 14 mg jednou denně až po 108 týdnů u pacientů s první příhodou demyelinizace (průměrný věk 32,1 let). Primární cílový parametr byl čas k dosažení druhé klinické epizody (do relapsu). Celkem 618 pacientů bylo randomizováno do následujících skupin: 7 mg (n=205) nebo 14 mg (n=216) teriflunomidu nebo placebo (n=197). Riziko druhé klinické epizody po více než 2 letech bylo 35,9 % ve skupině placebo a 24,0 % ve skupině 14 mg teriflunomidu (poměr rizika: 0,57; 95 % interval spolehlivosti: 0,38 až 0,87; p = 0,0087). Výsledky ze studie TOPIC potvrzují účinnost teriflunomidu u



RRMS (zahrnující časnou RRMS s první klinickou příhodou demyelinizace a MRI lézí rozšířených v čase a prostoru).

Účinnost teriflunomidu oproti interferonu beta-1a podávanému subkutánně (v doporučené dávce 44 µg třikrát týdně) byla srovnávána ve studii (TENERE) zahrnující 324 randomizovaných pacientů, přičemž léčba trvala minimálně 48 týdnů (maximálně 114 týdnů). Primárním cílovým parametrem bylo riziko selhání (potvrzený relaps nebo trvalé ukončení léčby, dle toho, k čemu došlo dříve). Ve skupině léčené teriflunomidem v dávce 14 mg byla léčba trvale ukončena u 22 pacientů ze 111 (19,8 %), a to z důvodu nežádoucích účinků (10,8 %), ztráty účinnosti (3,6 %), z jiných důvodů (4,5%) nebo kvůli nedokončenému sledování po léčbě (0,9 %). Ve skupině léčené subkutánním interferonem beta-1a byla léčba trvale ukončena u 30 ze 104 pacientů (28,8 %) a to z důvodu nežádoucích účinků (21,2 %), ztráty účinnosti (1,9 %), z jiných důvodů (4,8%) nebo kvůli nedostatečné spolupráci v rámci protokolu studie (1 %). Teriflunomid v dávce 14 mg denně nedosahoval v primárním cílovém parametru statisticky významně vyšší hodnoty než interferon beta-1a: odhadovaný procentuální podíl pacientů se selháním léčby v 96. týdnu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody byl 41,1 % ve srovnání se 44,4 % (skupina teriflunomidu v dávce 14 mg ve srovnání se skupinou s interferonem beta-1a,  $p = 0,595$ ).

### Pediatrická populace

#### *Děti a dospívající (ve věku 10 až 17let)*

Studie EFC11759/TERIKIDS byla mezinárodní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let s relaps-remitentní RS, která hodnotila dávky teriflunomidu podávané jednou denně (upravené tak, aby dosáhly expozice ekvivalentní dávce 14 mg u dospělých) po dobu až 96 týdnů s následným otevřeným prodloužením. Všichni pacienti zaznamenali před zařazením do studie alespoň 1 relaps v průběhu 1 roku nebo alespoň 2 relapsy v průběhu 2 let. Neurologická vyhodnocení byla prováděna při screeningu a každých 24 týdnů až do ukončení a při neplánovaných návštěvách pro podezření na relaps. Pacienti s klinickým relapsem nebo vysokou MR aktivitou s minimálně 5 novými nebo zvětšujícími se T2 lézemi na 2 následných snímcích byli před 96 týdnem převedeni do následného otevřeného prodloužení, aby byla zajištěna aktivní léčba. Primárním cílovým parametrem byl čas do prvního klinického relapsu po randomizaci. Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu nebo vysoké aktivity MR, podle toho, co nastalo dříve, byla předem definována jako analýza citlivosti, protože zahrnuje klinické i MR podmínky, umožňující přechod do otevřené části studie.

Celkem 166 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k podávání teriflunomidu ( $n=109$ ) nebo placebo ( $n=57$ ). Při vstupu do studie měli pacienti EDSS skóre  $\leq 5,5$ ; průměrný věk činil 14,6 let; průměrná tělesná hmotnost činila 58,1 kg; průměrná doba trvání onemocnění od stanovení diagnózy byla 1,4 roku; a průměr T1 u Gd-zvýrazněných lézí na snímku MR byl 3,9 lézí na počátku léčby. Všichni pacienti měli relaps-remitentní RS s mediánem skóre EDSS 1,5 při zahájení léčby. Průměrná doba léčby s placebem byla 362 dní a u léčby teriflunomidem 488 dní. Přechod z dvojitě zaslepené fáze do otevřené fáze léčby z důvodu vysoké aktivity při MR byl častější, než se očekávalo a ještě častější a dřívější ve skupině s placebem než ve skupině s teriflunomidem (26 % u placebo, 13 % u teriflunomidu).

Teriflunomid snižoval riziko klinického relapsu o 34 % oproti placebu, bez dosažení statistické významnosti ( $p = 0,29$ ) (tabulka 2). V předem definované analýze citlivosti teriflunomid dosáhl statisticky významného snížení kombinovaného rizika klinického relapsu nebo vysoké aktivity při MR o 43 % oproti placebu ( $p = 0,04$ ) (tabulka 2).

Teriflunomid významně snižoval počet nových a zvětšujících se T2 lézí na 1 snímek o 55 % ( $p=0,0006$ ) (post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2: 34 %,  $p=0,0446$ ) a počet T1 lézí se zvýšením kontrastu pomocí gadolinia na 1 snímek o 75 % ( $p < 0,0001$ ) (tabulka 2).

**Tabulka 2 – Klinické výsledky a výsledky MR u EFC11759/TERIKIDS**

| EFC11759 ITT populace  | Teriflunomid<br>(n=109)                   | Placebo<br>(n=57)                         |
|--|---|---|
| <b>Klinické cílové parametry</b>   |   |   |
| Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu<br>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu v 96. týdnu<br><i>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu v 48. týdnu</i>  | 0,39 (0,29; 0,48)<br>0,30 (0,21; 0,39)    | 0,53 (0,36; 0,68)<br>0,39 (0,30; 0,52)    |
| Poměr rizika (95% CI)  | 0,66 (0,39; 1,11) <sup>^</sup>            |   |
| Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu nebo vysoké aktivity při MR, Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu nebo vysoké aktivity při MR v 96. týdnu<br><i>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu nebo vysoké aktivity při MR ve 48. týdnu</i> | 0,51 (0,41; 0,60)<br>0,38 (0,29; 0,47)    | 0,72 (0,58; 0,82)<br>0,56 (0,42; 0,68)    |
| Poměr rizika (95% CI)  | 0,57 (0,37; 0,87)*                        |   |
| <b>Klíčové cílové parametry MR</b>   |   |   |
| Upravený počet nových nebo zvětšených T2 lézí,<br>Odhad (95% CI)<br><i>Odhad (95% CI), post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2</i>   | 4,74 (2,12; 10,57)<br>3,57 (1,97; 6,46)   | 10,52 (4,71; 23,50)<br>5,37 (2,84; 10,16) |
| Relativní riziko (95% CI)<br>Relativní riziko (95% CI), <i>post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2</i>   | 0,45 (0,29; 0,71)**<br>0,67 (0,45; 0,99)* |   |
| Upravený počet T1 Gd-obohacených lézí,<br>Odhad (95% CI)   | 1,90 (0,66; 5,49)                         | 7,51 (2,48; 22,70)                        |
| Relativní riziko (95% CI)  | 0,25 (0,13; 0,51)***                      |   |
| <sup>^</sup> p $\geq$ 0,05 ve srovnání s placebem, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001<br>Pravděpodobnost je založena na Kaplan-Meierově odhadu a 96. týdnem skončila léčebná studie (EOT).   |   |   |

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Medián doby potřebné k dosažení maximálních plazmatických koncentrací je 1 až 4 hodiny po podání dávky při opakovaném perorálním podávání teriflunomidu s vysokou biologickou dostupností (přibližně 100 %).

Jídlo nemá na farmakokinetiku teriflunomidu klinicky relevantní účinek.

Dle průměrných předpokládaných farmakokinetických parametrů vypočtených z populační farmakokinetické analýzy (PopPK) pomocí údajů od zdravých dobrovolníků a pacientů s RS nastává ustálená koncentrace pomalu (trvá přibližně 100 dnů (3,5 měsíce), než se dosáhne 95% koncentrace v ustáleném stavu). Odhadovaný poměr akumulace AUC je přibližně 34násobek.

## Distribuce

Teriflunomid se extenzivně váže na bílkovinu v plazmě (>99 %), pravděpodobně albumin, a distribuuje se zejména v plazmě. Distribuční objem po jednom intravenózním (i.v.) podání je 11 l. Tento údaj je však pravděpodobně podhodnocený, jelikož u potkanů byla pozorována výrazná orgánová distribuce.

## Biotransformace

Teriflunomid je v určité míře metabolizován a je jedinou složkou detekovanou v plazmě. Primární cestou biotransformace teriflunomidu je hydrolýza; oxidace představuje pouze minoritní způsob. Mezi sekundární cesty patří oxidace, N-acetylace a sulfátová konjugace.

## Eliminace

Teriflunomid se vylučuje gastrointestinálním traktem, hlavně žlučí, ve formě nezměněného léčivé látky, nejpravděpodobněji přímou sekrecí. Teriflunomid je substrátem efluxního transportéru BCRP, který se může přímé sekrece účastnit. Za 21 dnů se vyloučí 60,1 % podané dávky, a to stolicí (37,5 %) a močí (22,6 %). Po zrychlené eliminaci pomocí kolestyraminu bylo vyloučeno dalších 23,1 % (hlavně ve stolici). Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů pomocí modelu PopPK teriflunomidu u zdravých dobrovolníků a pacientů s RS byl  $t_{1/2z}$  přibližně 19 dnů po opakovaných dávkách 14 mg. Po jednom intravenózním podání byla celková tělesná clearance teriflunomidu 30,5 ml/h.

### *Zrychlená eliminace: kolestyramin a aktivní uhlí*

Eliminaci teriflunomidu z oběhu lze zrychlit podáním kolestyraminu nebo aktivního uhlí. Za základ tohoto procesu se předpokládá přerušení reabsorpce na úrovni střeva. Měření koncentrací teriflunomidu v průběhu 11denního postupu s cílem zrychlit eliminaci teriflunomidu, kdy se po ukončení léčby teriflunomidem podával kolestyramin v dávce 8 g nebo 4 g třikrát denně nebo aktivní uhlí v dávce 50 g dvakrát denně, prokázalo, že tyto režimy jsou schopny zrychlit eliminaci teriflunomidu a vedou k více než 98% snížení plazmatických koncentrací teriflunomidu. Při použití kolestyraminu se výsledek dostavil rychleji než při použití aktivního uhlí. Po ukončení léčby teriflunomidem a podání kolestyraminu v dávce 8 g třikrát denně se plazmatická koncentrace teriflunomidu snížila o 52 % na konci dne 1, o 91 % na konci dne 3, o 99,2 % na konci dne 7 a o 99,9 % po dokončení zrychlené eliminace v den 11. Volba jednoho ze tří postupů eliminace by měla záležet na toleranci pacienta. Pokud pacient toleruje kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně špatně, lze použít kolestyramin v dávce 4 g třikrát denně. Také lze použít aktivní uhlí (zmiňovaných 11 dnů nemusí následovat přímo po sobě, pokud není vyžadováno rychlé snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu).

## Linearita/nelinearita

Systémová expozice se po perorálním podání teriflunomidu v rozmezí 7 až 14 mg zvyšuje úměrně dávce.

## Charakteristika specifických skupin pacientů

### *Pohlaví a starší pacienti*

U zdravých subjektů a u pacientů s RS bylo na základě analýzy PopPK identifikováno několik zdrojů specifické variability: věk, tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a hladiny albuminu a bilirubinu. Vliv těchto parametrů je však pouze omezený ( $\leq 31$  %).

#### *Porucha funkce jater*

Lehká a středně těžká porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku teriflunomidu žádný vliv. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Teriflunomid je však kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

#### *Porucha funkce ledvin*

Těžká porucha funkce ledvin neměla na farmakokinetiku teriflunomidu žádný vliv. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

#### *Pediatrická populace*

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností >40 kg léčených dávkou 14 mg jednou denně, byly expozice v ustáleném stavu ve stejném rozmezí, jako bylo pozorováno u dospělých pacientů léčených stejným dávkovacím režimem.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≤40 kg, léčených dávkou 7 mg jednou denně (na základě omezených klinických dat a simulací) bylo docíleno expozice v ustáleném stavu ve stejném rozsahu, jako bylo pozorováno u dospělých pacientů léčených dávkou 14 mg jednou denně.

Jak bylo pozorováno u dospělých pacientů s RS, sledované koncentrace v ustáleném stavu byly mezi jednotlivci vysoce variabilní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Toxicita po opakované dávce

Opakované perorální podávání teriflunomidu myším, potkanům a psům po dobu až 3, 6 a 12 měsíců vedlo k odhalení hlavních míst toxické reakce; těmito jsou kostní dřev, lymfatické orgány, ústní dutina / gastrointestinální trakt, reprodukční orgány a pankreas. Byly pozorovány také známky oxidačního účinku na erythrocyty. Anemie, snížený počet trombocytů a účinky na imunitní systém, včetně leukopenie, lymfopenie a sekundárních infekcí, souvisely s účinkem na kostní dřev a/nebo lymfatické orgány. Většina těchto vlivů odráží základní mechanismus účinku sloučeniny (inhibice dělení buněk). Zvířata jsou citlivější na farmakologické účinky teriflunomidu, a tudíž i na toxicitu, než lidé. V důsledku toho byla zjištěna toxicita u zvířat při expozicích odpovídajících terapeutickým nebo i nižším dávkám u člověka.

#### Genotoxický a karcinogenní potenciál

Teriflunomid nebyl mutagení *in vitro* ani klastogení *in vivo*. Klastogenita pozorovaná *in vitro* byla považována za nepřímý účinek spojený s nerovnováhou zásoby nukleotidů vznikající v důsledku farmakologie inhibice DHO-DH. Minoritní metabolit TFMA (4-trifluoromethylanilin) měl mutagení a klastogení účinky *in vitro*, *in vivo* však nikoli.

U potkanů a myší nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity.

#### Reprodukční toxicita

U potkanů nedošlo k ovlivnění fertility, přestože byly sledovány nežádoucí účinky teriflunomidu na samčí reprodukční orgány, včetně sníženého počtu spermií. V potomstvu samců potkana, kteří před pářením s neléčenými samicemi dostali teriflunomid, se neobjevily žádné vnější malformace. Teriflunomid v dávkách odpovídajících terapeutickému rozpětí u člověka měl u potkanů a králíků embryotoxické a teratogení účinky. Nežádoucí účinky na mláďata se objevily také při podání teriflunomidu březím potkanům během gestace a laktace. Riziko embryofetální toxicity přenášené mužem léčeným teriflunomidem je považováno za nízké. Odhadovaná plazmatická expozice ženy při přenosu látky semenem léčeného pacienta je 100krát nižší než plazmatická koncentrace při podání 14 mg teriflunomidu perorálně.

## Juvenilní toxicita

U mladých potkanů, kteří dostávali perorálně teriflunomide po dobu 7 týdnů od narození po dosažení sexuální dospělosti se neprojevyly žádné nežádoucí účinky mající vliv na růst, tělesný a duševní vývoj, učení se a paměť, pohybovou aktivitu, sexuální vývoj nebo fertilitu. Nežádoucí účinky zahrnovaly anémii, sníženou citlivost lymfoidních buněk, v závislosti na dávce sníženou protilátkovou odpověď závislou na T buňkách a významně snížené koncentrace IgM a IgG, které se obecně shodovaly s pozorováním ve studiích toxicity po opakovaném podávání u dospělých potkanů. Zvýšení počtu B-buněk, pozorované u mladých potkanů, však nebylo pozorováno u dospělých potkanů. Význam tohoto rozdílu není znám, ale byla prokázána úplná reverzibilita jako u většiny ostatních nálezů. Mladí potkani byli z důvodu vysoké citlivosti zvířat na teriflunomid vystaveni nižším dávkám než činily dávky u dětí a dospívajících podle maximální doporučené humánní dávky (MRHD).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

monohydrát laktosy  
kukuřičný škrob  
mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
hypromelosa  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

##### *7 mg potahované tablety*

hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
mastek  
makrogol 8000  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
žlutý oxid železitý (E172)

##### *14 mg potahované tablety*

hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
mastek  
makrogol 8000  
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

### AUBAGIO 7 mg potahované tablety

PA/Al/PVC-Al blistry v pouzdrech (28 potahovaných tablet) balených v krabičkách po 28 potahovaných tabletách.

### AUBAGIO 14 mg potahované tablety

PA/Al/PVC-Al blistry v pouzdrech (14 a 28 potahovaných tablet) balených v krabičkách po 14, 28, 84 (3 pouzdra po 28) a 98 (7 pouzder po 14) potahovaných tabletách.

PA/Al/PVC-Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách obsahujících 10 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

### AUBAGIO 7 mg potahované tablety

EU/1/13/838/006 28 tablet

### AUBAGIO 14 mg potahované tablety

EU/1/13/838/001 14 tablet  
EU/1/13/838/002 28 tablet  
EU/1/13/838/003 84 tablet  
EU/1/13/838/004 98 tablet  
EU/1/13/838/005 10x 1 tableta

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. srpna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 28. května 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

07.2021

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

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LEMTRADA 12 mg koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

### Pomocné látky se známým účinkem

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek LEMTRADA je indikován v monoterapii u dospělých pacientů s vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRRS) u následujících skupin pacientů:

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

Je třeba mít k dispozici prostředky na zvládnutí syndromu z uvolnění cytokinů, hypersenzitivity a/nebo anafylaktických reakcí.

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

### Dávkování

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

#### *Úvodní léčba ve 2 léčebných cyklech:*

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

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

- Třetí nebo čtvrtý léčebný cyklus: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka 36 mg) podaných nejméně 12 měsíců po předchozím léčebném cyklu (viz bod 4.1, 5.1).

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

#### *Následné sledování pacientů*

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

#### *Před léčbou*

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

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

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



## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

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

### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

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

### *Pediatrická populace*

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

## Způsob podání

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV).

Pacienti se závažnou aktivní infekcí až do úplného vyléčení.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí.

Pacienti s anamnézou cervikocofalické arteriální disekce.

Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody.

Pacienti s anamnézou anginy pectoris nebo infarktu myokardu.

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

Pacienti s jiným souběžným autoimunitním onemocněním (kromě RS).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

## Autoimunita

Léčba může vést k vytvoření autoprotilátek a zvýšení rizika autoimunitně podmíněných stavů, které mohou být závažné a život ohrožující. Hlášené autoimunitní stavy zahrnují poruchy štítné žlázy, imunitní trombocytopenickou purpuru (ITP), nefropatii (např. onemocnění s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů), autoimunitní hepatitidu (AIH), získanou hemofilii A, trombotickou trombocytopenickou purpuru a sarkoidózu. Po uvedení přípravku na trh byl u pacientů léčených přípravkem LEMTRADA pozorován rozvoj vícenásobných autoimunitních poruch.

U pacientů, u nichž dojde k rozvoji autoimunity, je třeba provést vyšetření na jiné autoimunitně zprostředkované poruchy (viz bod 4.3). Pacienti a lékaři si mají být vědomi možnosti pozdějšího nástupu autoimunitních poruch po 48měsíčním období sledování.

#### *Získaná hemofilie A*

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

#### *Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)*

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byl po uvedení přípravku na trh hlášen rozvoj TTP, včetně smrtelného následku. TTP je závažný stav, který vyžaduje urgentní vyšetření a rychlou léčbu a může se vyvinout několik měsíců po poslední infuzi přípravku LEMTRADA. Pro TTP může být charakteristická trombocytopenie, mikroangiopatická hemolytická anemie, neurologické příznaky, horečka a porucha funkce ledvin.

#### *Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)*

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

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

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

#### *Nefropatie*

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

Oba případy byly závažné, byly zjištěny brzo díky klinickému a laboratornímu monitorování a po léčbě měly pozitivní výsledek.

Mezi klinické manifestace nefropatie může patřit zvýšení sérového kreatininu, hematurie a/nebo proteinurie. Ačkoli to nebylo v klinických studiích pozorováno, při anti-GBM onemocnění může být alveolární krvácení manifestované jako hemoptýza. Hemoptýza může rovněž svědčit pro ITP nebo získanou hemofilii A (viz výše) a je třeba provést odpovídající diferenciální diagnózu. Pacientovi je třeba připomenout, aby nadále věnoval pozornost příznakům, které se mohou objevit, a aby při jakýchkoliv pochybách vyhledal okamžitou lékařskou pomoc. Anti-GBM onemocnění může vést k selhání ledvin vyžadujícímu dialýzu a/nebo (pokud není rychle léčeno) transplantaci a ponechá-li se neléčeno, může být život ohrožující.

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

#### *Poruchy štítné žlázy*

V klinických studiích s RS byly endokrinní poruchy zahrnující autoimunitní poruchy štítné žlázy pozorovány u 36,8 % pacientů léčených přípravkem LEMTRADA 12 mg s mediánem doby následného sledování 6,1 roku (maximálně 12 let) od první expozice přípravku LEMTRADA. Incidence poruch štítné žlázy byla vyšší u pacientů s anamnézou těchto poruch jak ve skupině léčené přípravkem LEMTRADA, tak ve skupině s interferonem beta 1a (IFNB-1a). Pozorované autoimunitní poruchy štítné žlázy zahrnovaly hypertyreózu a hypotyreózu. Většina případů byla lehká až středně závažná. Došlo k vážným případům endokrinních poruch u 4,4 % pacientů, přičemž Basedowova choroba (také známá jako Gravesova nemoc), hypertyreóza, hypotyreóza, autoimunitní tyreoiditida a struma se objevily u více než 1 pacienta. Většina případů týkající se štítné žlázy byla zvládnuta konvenční farmakoterapií, nicméně u některých pacientů byla nutná chirurgická intervence. Po uvedení přípravku na trh se u několika pacientů, u nichž se vyskytla AIH potvrzená biopsií, nejprve vyvinuly autoimunitní poruchy štítné žlázy.

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

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

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

#### *Cytopenie*

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

### *Autoimunitní hepatitida a jaterní poškození*

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy (včetně fatálních případů a případů vyžadujících transplantaci jater) a jaterního poškození souvisejícího s infekcí (viz bod 4.3). Před zahájením léčby a poté v měsíčních intervalech po dobu alespoň 48 měsíců od poslední infuze mají být provedeny jaterní testy. Pacienti mají být informováni o riziku autoimunitní hepatitidy, jaterního poškození a souvisejících symptomech.

### Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

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

### Reakce spojené s infuzí (IAR)

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

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

Většina pacientů v kontrolovaných klinických studiích dostala alespoň před jednou infuzí přípravku LEMTRADA antihistaminika a/nebo antipyretika. K IAR může u pacientů dojít navzdory premedikaci. Během infuze přípravku LEMTRADA a alespoň 2 hodiny po jejím ukončení se doporučuje sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou reakce na infuzi. S ohledem na stav pacienta má být zvážena prodloužená doba pozorování (hospitalizace). Pokud dojde k závažným reakcím na infuzi, musí být podávání intravenózní infuze okamžitě přerušeno. Musí být zajištěna dostupná péče ke zvládnutí anafylaxe a závažných nežádoucích účinků.

### Další závažné reakce v časové spojitosti s infuzí přípravku LEMTRADA

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

### *Hemoragická mozková příhoda*

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

#### *Ischemie myokardu a infarkt myokardu*

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

#### *Cervikocefalická arteriální disekce*

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

#### *Plicní alveolární krvácení*

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

#### *Trombocytopenie*

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

#### *Perikarditida*

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

#### *Pneumonitida*

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

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

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

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

## Infekce

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

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

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

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

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byla hlášena infekce virem Epstein-Barr (EBV), včetně reaktivace a závažných a někdy i fatálních případů EBV hepatitidy.

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

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

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

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

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

Přípravek LEMTRADA nebyl podáván k léčbě RS souběžně s nebo v návaznosti na antineoplastickou nebo imunosupresivní léčbou. Tak jako u ostatní imunomodulační léčby je třeba při zvažování podávání přípravku LEMTRADA uvážit možné kombinované účinky na pacientův imunitní systém. Souběžné podávání přípravku LEMTRADA s jakoukoli z těchto terapií může zvýšit riziko imunosuprese.

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

#### *Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)*

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

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

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

#### Akutní akalkulózní cholecystitida

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

a mortality, pokud není včas diagnostikován a léčen. Pacienti s podezřením na akutní akalkulózní cholecystitidu mají být neodkladně vyšetřeni a léčeni.

### Malignita

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

### Antikoncepce

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

### Vakcíny

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

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

#### *Testování na protilátky proti viru varicella zoster / vakcinace*

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

### Doporučené laboratorní testy k monitorování pacientů

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

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

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

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



### *Autoimunitní onemocnění*

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

### *Reakce spojené s infuzí*

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

### *Infekce a infestace*

U pacientů bez RS léčených alemtuzumabem vyššími a častějšími dávkami, než se používají u RS, byly hlášeny závažné a někdy fatální virové, bakteriální, protozoální a mykotické infekce, včetně těch, které jsou důsledkem reaktivace latentních infekcí.

### *Poruchy krve a lymfatického systému*

U pacientů bez RS byly hlášeny vážné krvácivé reakce.

### *Srdeční poruchy*

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

### *Lymfoproliferativní poruchy spojované s virem Epstein-Barr*

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

### Přípravek LEMTRADA obsahuje draslík a sodík

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

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

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

## Těhotenství

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

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

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

## Kojení

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

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

## Fertilita

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

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu v klinických studiích

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

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

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

| Třída orgánových systémů  | Velmi časté  | Časté   | Méně časté   | Vzácné   | Není známo  |
|---|--|---|--|--|---|
| Infekce a infestace   | Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, herpetická infekce <sup>1</sup> | Infekce herpes zoster <sup>2</sup> , infekce dolních cest dýchacích, gastroenteritida, orální kandidóza, vulvovaginální kandidóza, chřipka, ušní infekce, pneumonie, vaginální infekce, zubní infekce | Onychomykóza, gingivitida, mykotická infekce kůže, tonzilitida, akutní sinusitida, celulitida, tuberkulóza, cytomegalovirová infekce |  | Listerióza/listeriózní meningitida, infekce virem Epstein-Barrové (EBV) (včetně reaktivace) |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnují cysty a polypy) |  | Kožní papilom   |  |  |   |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                   | Lymfopenie, leukopenie, včetně neutropenie   | Lymfadenopatie, imunitní trombocytopenická purpura, trombocytopenie, anemie, snížený hematokrit, leukocytóza  | Pancytopenie, hemolytická anemie, získaná hemofilie A  | Hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH), trombotická trombocytopenická purpura (TTP) |   |
| Poruchy imunitního systému  |  | Syndrom uvolňování cytokinů*, hypersenzitivita včetně anafylaxe*  | Sarkoidóza   |  |   |
| Endokrinní poruchy  | Basedowova choroba, hypertyreóza,  | Autoimunitní tyreoiditida včetně subakutní  |  |  |   |

|   |  |   |   |  |   |
|---|--|---|---|--|---|
|   | hypotyreóza,   | tyreoiditidy,<br>struma, pozitivní<br>protilátky proti<br>štítné žláze                            |   |  |   |
| Poruchy<br>metabolismu<br>a výživy                  |  |   | Snížená chuť k<br>jídlu   |  |   |
| Psychiatrické<br>poruchy                            |  | Insomnie*,<br>úzkost, deprese   |   |  |   |
| Poruchy<br>nervového<br>systému                     | Bolest hlavy*  | Relaps RS,<br>závrat*,<br>hypestezie,<br>parestezie,<br>tremor,<br>dysgeuzie*,<br>migréna*        | Smyslové<br>poruchy,<br>hyperestezie,<br>tenzní bolest<br>hlavy   |  | Hemoragická<br>mozková příhoda**,<br>cervicocefalická<br>arteriální disekce** |
| Poruchy oka   |  | Konjunktivitida,<br>endokrinní<br>oftalmopatie,<br>rozmazané vidění                               | Diplopie  |  |   |
| Poruchy<br>ucha a<br>labyrintu                      |  | Vertigo   | Bolest uší  |  |   |
| Srdeční<br>poruchy                                  | Tachykardie*   | Bradykardie*,<br>palpitace*   | Fibrilace síní*   |  | Ischemie<br>myokardu**, infarkt<br>myokardu**                                 |
| Cévní<br>poruchy                                    | Zrudnutí*  | Hypotenze*,<br>hypertenze*  |   |  |   |
| Respirační,<br>hrudní a<br>mediastinální<br>poruchy |  | Dyspnoe*, kašel,<br>epistaxe,<br>škytavka,<br>orofaryngeální<br>bolest, astma                     | Pocit sevření<br>hrdla*,<br>podráždění<br>v krku,<br>pneumonitida   |  | Plicní alveolární<br>krvácení**   |
| Gastrointesti<br>nální<br>poruchy                   | Nauzea*  | Bolest břicha,<br>zvracení, průjem,<br>dyspepsie*,<br>stomatitida                                 | Zácpa,<br>gastroesofageální<br>reflux, krvácení z<br>dásní, sucho<br>v ústech,<br>dysfagie,<br>gastrointestinální<br>poruchy,<br>hematochezie |  |   |
| Poruchy jater<br>a žlučových<br>cest                |  | Zvýšená hladina<br>aspartátaminotran<br>sferázy, zvýšená<br>hladina<br>alaninaminotransf<br>erázy | Cholecystitida<br>včetně<br>akalkulózní<br>cholecystitidy a<br>akutní<br>akalkulózní<br>cholecystitidy  |  | Autoimunitní<br>hepatitida, hepatitida<br>(související s infekcí<br>EBV)      |
| Poruchy<br>kůže<br>a podkožní<br>tkáně              | Kopřivka*,<br>vyrážka*,<br>pruritus*,<br>generalizovaná<br>vyrážka | Erytém*,<br>ekchymóza,<br>alopecie,<br>hyperhidróza,<br>akné, kožní léze,                         | Puchýř, noční<br>poty, otok<br>obličeje, ekzém  |  |   |

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

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

<sup>2</sup>Infekce herpes zoster zahrnují: herpes zoster, diseminované kožní infekce herpes zoster, herpes zoster oka, oční herpes, neurologické infekce herpes zoster, meningitida herpes zoster.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

### *Neutropenie*

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

## Bezpečnostní profil v dlouhodobém následném sledování

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

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Mechanismus účinku

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

Alemtuzumab se váže na CD52, povrchový antigen přítomný ve vysokých hladinách na T (CD3<sup>+</sup>) a B (CD19<sup>+</sup>) lymfocytech a v nižších hladinách na NK buňkách, monocytech a makrofázích. Na neutrofilech, plazmatických buňkách nebo kmenových buňkách kostní dřeně je CD52 detekován jen velmi málo nebo vůbec. Alemtuzumab účinkuje prostřednictvím buněčné cytolyzy závislé na protilátkách a komplementem zprostředkované lýzy po navázání na buněčný povrch T a B lymfocytů.

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

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

Neutrofile, monocyty, eozinofily, bazofily a NK buňky jsou přípravkem LEMTRADA ovlivněny pouze přechodně.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

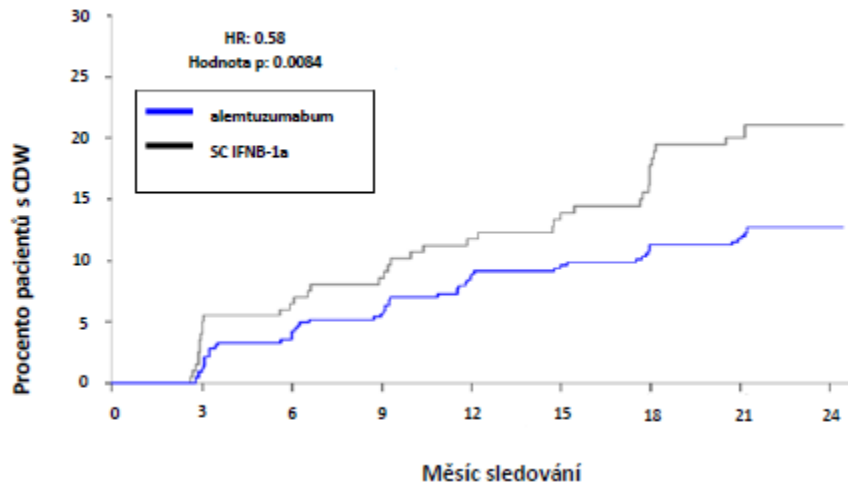
‡ Primární cílový parametr studie byl stanoven na 3 roky. Další sledování poskytlo údaje s mediánem 4,8 roku (maximálně 6,7)

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



| <b>Tabulka 3: Klíčové klinické a MRI cílové parametry ze studií 1 a 2</b>  |   |                               |   |                               |
|--|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
|  | <b>Studie 1</b>                           |                               | <b>Studie 2</b>                           |                               |
| <b>Název studie</b>  | CAMMS323<br>(CARE-MS I)                   |                               | CAMMS32400507<br>(CARE-MS II)             |                               |
| <b>Klinické cílové parametry</b>   | <b>LEMTRADA<br/>12 mg<br/>(n=376)</b>     | <b>SC IFNB-1a<br/>(n=187)</b> | <b>LEMTRADA<br/>12 mg<br/>(n=426)</b>     | <b>SC IFNB-1a<br/>(n=202)</b> |
| Výskyt relapsu <sup>1</sup>  |   |                               |   |                               |
| Roční výskyt relapsů (ARR)<br>(95% CI)   | 0,18<br>(0,13; 0,23)                      | 0,39<br>(0,29; 0,53)          | 0,26<br>(0,21; 0,33)                      | 0,52<br>(0,41; 0,66)          |
| Poměr frekvence (95% CI)<br>Snížení rizika   | 0,45 (0,32; 0,63)<br>54,9<br>(p < 0,0001) |                               | 0,51 (0,39; 0,65)<br>49,4<br>(p < 0,0001) |                               |
| Postižení <sup>1</sup><br>(Potvrzené zhoršení postižení<br>[CDW] <sup>2</sup> )<br>Pacienti s 6měsíčním CDW<br>(95% CI)  | 8,0 %<br>(5,7; 11,2)                      | 11,1 %<br>(7,3; 16,7)         | 12,7 %<br>(9,9; 16,3)                     | 21,1 %<br>(15,9; 27,7)        |
| Poměr rizik (95% CI)   | 0,70 (0,40; 1,23)<br>(p = 0,22)           |                               | 0,58 (0,38; 0,87)<br>(p = 0,0084)         |                               |
| Pacienti, kteří jsou ve 2. roce bez<br>relapsu<br>(95% CI)   | 77,6 %<br>(72,9; 81,6)<br>(p < 0,0001)    | 58,7 %<br>(51,1; 65,5)        | 65,4 %<br>(60,6; 69,7)<br>(p < 0,0001)    | 46,7 %<br>(39,5; 53,5)        |
| Změna od základní hodnoty v<br>EDSS ve 2. Roce <sup>3</sup><br>(95% CI)  | -0,14 (-0,25; -<br>0,02)<br>(p = 0,42)    | -0,14 (-0,29;<br>0,01)        | -0,17 (-0,29; -<br>0,05)<br>(p < 0,0001)  | 0,24 (0,07;<br>0,41)          |
| <b>MRI cílové parametry (0–2 roky)</b>   |   |                               |   |                               |
| Medián % změny v objemu léze<br>T2 dle MRI   | -9,3 (-19,6; -<br>0,2)<br>(p = 0,31)      | -6,5 (-20,7; 2,5)             | -1,3<br>(p = 0,14)                        | -1,2                          |
| Pacienti s novými nebo<br>zvětšujícími se lézemi T2 během<br>2. roku   | 48,5 %<br>(p = 0,035)                     | 57,6 %                        | 46,2 %<br>(p < 0,0001)                    | 67,9 %                        |
| Pacienti s lézemi zvýrazněnými<br>gadoliniem během 2. roku   | 15,4 %<br>(p = 0,001)                     | 27,0 %                        | 18,5 %<br>(p < 0,0001)                    | 34,2 %                        |
| Pacienti s novými T1<br>hypointenzivními lézemi během 2.<br>roku   | 24,0 %<br>(p = 0,055)                     | 31,4 %                        | 19,9 %<br>(p < 0,0001)                    | 38,0 %                        |
| Medián % změny frakce<br>mozkového parenchymu  | -0,867<br>(p < 0,0001)                    | -1,488                        | -0,615<br>(p = 0,012)                     | -0,810                        |
| <p>1 Koprimary cílové parametry: ARR a CDW. Studie byla prohlášena za úspěšnou, pokud byl splněn alespoň jeden ze dvou koprimary cílových parametrů.</p> <p>2 CDW byla definována jako zvýšení alespoň 1 bodu na škále EDSS z jejího základního skóre ≥ 1,0 (zvýšení 1,5 bodu u pacientů se základní EDSS 0), které se udrželo po dobu 6 měsíců.</p> <p>3 Odhadováno pomocí smíšeného modelu pro opakovaná měření.</p> |   |                               |   |                               |

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



#### *Závažnost relapsu*

V souladu s účinkem na četnost relapsů podpůrné analýzy ze studie 1 (CAMMS323) ukázaly, že přípravek LEMTRADA 12 mg/den vedl u jím léčených pacientů k významně nižšímu počtu závažných relapsů

(61% snížení,  $p = 0,0056$ ) a významně nižšímu počtu relapsů, jež následně vedly k léčbě steroidy (58% snížení,  $p < 0,0001$ ), v porovnání s IFNB-1a.

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

(55% snížení,  $p = 0,0045$ ), v porovnání s IFNB-1a.

#### *Potvrzené zlepšení postižení (CDI)*

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

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

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

V podskupině pacientů s RRRS se 2 nebo více relapsy v předchozím roce a alespoň 1 Gd-zvýrazněnou T1 lézí na začátku studie činila roční míra recidiv 0,26 (95% CI: 0,20, 0,34) ve skupině léčené

přípravkem LEMTRADA (n = 205) a 0,51 (95% CI: 0,40, 0,64) ve skupině užívající IFNB-1a (n = 102) (p < 0,0001). Tato analýza zahrnuje pouze údaje ze studií fáze 3 (CAMMS324 a CAMMS323) vzhledem k rozdílům v algoritmech MR zobrazení mezi studii fáze 2 a fáze 3. Tyto výsledky byly získány z post hoc analýzy a mají být interpretovány s obezřetností.

#### *Dlouhodobé údaje o účinnosti*

Studie 4 byla multicentrická, otevřená, pro hodnotitele zaslepená rozšiřující studie účinnosti a bezpečnosti fáze 3 pro pacienty s RRRS, kteří se účastnili studie 1, 2 nebo 3 (předchozích studií fáze 2 a 3) pro posouzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku LEMTRADA. Studie zachycuje účinnost a bezpečnost s mediánem 6 let od vstupu do studií 1 a 2. Pacienti v rozšiřující studii (studie 4) byli způsobilí k tomu, aby dostali další léčebné cykly přípravku LEMTRADA na základě dokumentace obnovené aktivity onemocnění, definované jako výskyt  $\geq 1$  relapsu RS a/nebo  $\geq 2$  nových nebo zvětšujících se mozkových nebo spinálních lézí zjištěných magnetickou rezonancí. Další cykly léčby přípravkem LEMTRADA byly podávány takto: 12 mg/den po dobu 3 po sobě jdoucích dnů (celková dávka činila 36 mg) alespoň 12 měsíců po předchozím léčebném cyklu.

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

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

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

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

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

#### *Imunogenita*

Tak jako u všech léčebných proteinů existuje i zde možnost imunogenity. Údaje odráží procento pacientů, jejichž výsledky testů pomocí enzymové imunoanalýzy na pevné fázi (ELISA) byly

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

Incidence protilátek je významně závislá na citlivosti a specifitě analýzy. Dále může být pozorovaná incidence pozitivity protilátek (včetně inhibičních protilátek) v analýze ovlivněna několika faktory, včetně metodologie analýzy, manipulace se vzorkem, načasováním odběru vzorku, souběžně podávanými léky a základním onemocněním. Z těchto důvodů může být srovnání incidence protilátek proti přípravku LEMTRADA s incidencí protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

### Pediatrická populace

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kancerogeneze a mutageneze

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

## Fertilita a reprodukce

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Koncentrát

3 roky

### Naředěný roztok

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

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

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

### Koncentrát

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

Chraňte před mrazem.

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

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Velikosti balení: krabička s 1 injekční lahvičkou.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

Před použitím injekční lahvičku neprotřepávejte.

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

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Belgium  
Leonardo Da Vincilaan 19  
B-1831 Diegem  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/869/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. září 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 2. července 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 6. 2021

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

