

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лемтрада, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: алемтузумаб.

Каждый мл раствора содержит 10 мг алемтузумаба.

Каждый флакон содержит 12 мг алемтузумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Лемтрада показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивного ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) у следующих групп взрослых пациентов:

- пациенты, у которых сохраняется высокая активность течения заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум одним препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза;
- пациенты с быстро прогрессирующим (агрессивным) РРС (т.е. перенесшие 2 или более инвалидизирующих обострения в течение года и имеющие 1 или более контрастируемых гадолинием очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами последней проведенной МРТ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Лемтрада следует начинать и проводить только под контролем невролога, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом, при доступности специалистов и оборудования для своевременной диагностики и лечения нежелательных реакций, особенно ишемии миокарда, инфаркта миокарда, цереброваскулярных нежелательных реакций, аутоиммунных реакций и инфекций.

Лечение должно проводиться в условиях доступа к средствам для купирования синдрома высвобождения цитокинов, реакций гиперчувствительности и (или) анафилактических реакций.

Пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с терапией

алемтузумабом, а также о необходимости находиться под наблюдением врача в период лечения и в течение 48 месяцев после последней инфузии.

Режим дозирования

Рекомендованная доза алемтузумаба составляет 12 мг в сутки в виде внутривенной инфузии. Проводят два начальных курса лечения, и, при необходимости, до двух дополнительных курсов.

Начальное лечение состоит из двух курсов лечения:

- первый курс лечения: 12 мг в сутки в течение 5 дней подряд (общая доза – 60 мг);
- второй курс лечения: 12 мг в сутки в течение 3 дней подряд (общая доза – 36 мг), назначается через 12 месяцев после первого курса лечения. Более длительный перерыв между курсами инфузий не изучался.

При необходимости может назначаться до двух дополнительных курсов лечения

- Третий и четвертый курсы лечения: по 12 мг/сут в течение 3 дней подряд (общая доза – 36 мг), назначаются не ранее чем через 12 месяцев после предыдущего курса лечения.

Пропущенные дозы не следует вводить в один и тот же день с введением запланированных доз.

Премедикация

Пациентам необходимо проводить премедикацию кортикостероидами непосредственно перед введением препарата Лемтрада в каждые первые 3 дня каждого курса лечения. В ходе клинических исследований премедикацию пациентам проводили с помощью 1000 мг метилпреднизолона, который вводили в каждый из первых 3 дней каждого курса лечения препаратом Лемтрада.

Кроме того, дополнительно, можно рассмотреть вопрос о премедикации антигистаминными и/или жаропонижающими средствами перед введением препарата Лемтрада

У всех пациентов необходимо применять пероральные средства для профилактики герпеса, начиная их применение в первый день каждого курса лечения и продолжая в течение как минимум 1 месяца после лечения препаратом Лемтрада. При проведении клинических исследований пациенты принимали ацикловир в дозе 200 мг 2 раза в сутки или его эквивалент.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях препарата Лемтрада не участвовали пациенты старше 61 года. Не установлено каких-либо различий в реакции на лечение по сравнению с более молодыми пациентами.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение препарата Лемтрада у пациентов с нарушением функции почек не изучалось.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение препарата Лемтрада у пациентов с нарушением функции печени не изучалось.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Лемтрада у детей с рассеянным склерозом младше 18 лет не установлены. Нет данных о применении алемтузумаба у детей младше 10 лет для лечения рассеянного склероза.

Способ применения

Внутривенно в виде инфузии. Инструкции по разведению перед применением и введению лекарственного препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к алемтузумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- ВИЧ-инфекция.
- Тяжелые активные инфекционные заболевания до их полного разрешения.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Диссекция (расслоение) цервикоцефальных артерий в анамнезе.
- Инсульт в анамнезе.
- Стенокардия или инфаркт миокарда в анамнезе.
- Коагулопатия или сопутствующее применение антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии.
- Другие сопутствующие аутоиммунные заболевания (помимо рассеянного склероза).
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены) (см. раздел 4.2.).

Ограничения по применению препарата при беременности приведены в разделе 4.6.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Лемтрада у носителей вирусов гепатита В (ВГ-В) и/или гепатита С (ВГ-С), поскольку есть риск реактивации вируса и развития необратимой печеночной недостаточности у пациентов этой группы.

Следует с осторожностью назначать препарат Лемтрада пациентам с предшествовавшими и/или имеющимися злокачественными новообразованиями.

Особые указания

Необходимо прекратить прием интерферонов бета и глатирамера ацетата за 28 дней до

начала лечения препаратом Лемтрада.

Применение препарата Лемтрада не рекомендуется для пациентов с неактивным заболеванием или у пациентов со стабильным течением заболевания на фоне терапии.

Перед началом лечения пациенты должны быть обучены и проинформированы о рисках и преимуществах терапии, а также о необходимости наблюдения с момента начала лечения и в течение как минимум 48 месяцев после последней инфузии второго курса лечения препаратом Лемтрада. При назначении дополнительного курса последующее наблюдение для оценки безопасности следует продолжать не менее 48 месяцев после последней инфузии. Следует напомнить пациенту о необходимости внимательно наблюдать за своим состоянием для выявления симптомов, которые могут у него развиваться, и о необходимости при возникновении каких-либо проблем сразу же обратиться за медицинской помощью.

Аутоиммунные заболевания

Лечение препаратом Лемтрада может привести к образованию аутоантител, что может повысить риск развития аутоиммунных заболеваний, которые могут быть серьезными и жизнеугрожающими. Сообщалось о развитии аутоиммунных заболеваний, включая заболевания щитовидной железы, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), реже нефропатию (например, анти-ГБМ болезнь [гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране]), аутоиммунный гепатит (АИГ), приобретенную гемофилию А, тромбоцитическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), саркоидоз.

В пострегистрационном периоде отмечались случаи развития множественных аутоиммунных нарушений на фоне применения препарата Лемтрада. При назначении препарата Лемтрада пациентам с аутоиммунными заболеваниями следует оценить возможность наличия других аутоиммунных нарушений. Пациенты и врачи должны быть информированы о вероятности более позднего развития аутоиммунных нарушений после окончания мониторинга в течение 48 месяцев.

Приобретенная гемофилия А

Случаи приобретенной гемофилии А (антитела против фактора VIII) были зарегистрированы как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационном периоде. У пациентов обычно возникают спонтанные подкожные гематомы и обширные кровоподтеки, хотя возможно развитие гематурии, носового кровотечения, желудочно-кишечного или других видов кровотечений. У всех пациентов с такими симптомами должна быть проведена лабораторная диагностика коагулопатий, включая оценку АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). В случае удлиненного/длительного АЧТВ пациент должен быть направлен к гематологу. Пациентов следует информировать о признаках и симптомах приобретенной гемофилии А и рекомендовать немедленно

обратиться к врачу при возникновении каких-либо из этих симптомов.

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)

Серьезные случаи ИТП наблюдались у 12 (1 %) пациентов с рассеянным склерозом, принимавших участие в контролируемых клинических исследованиях (соответствует частоте в пересчете на год 4,7 событий/1000 пациентов/год). Дополнительные 12 серьезных случаев ИТП наблюдались при медиане последующего наблюдения 6,1 лет (максимум 12 лет) (суммированный кумулятивный показатель в пересчете на год 2,8 событий/1000 пациентов/год). У 1 пациента развилась ИТП, которая протекала нераспознано до внедрения в практику требований о ежемесячном мониторинге анализа крови, и пациент умер от геморрагического инсульта. Начало развития ИТП обычно отмечается между 14 и 36 месяцами после первой инфузии препарата Лемтрада. В 79,5 % случаев ИТП обычно развивается в течение 4 лет после первой инфузии препарата. Тем не менее, в некоторых случаях, ИТП развивается на несколько лет позже. Симптомы ИТП могут включать (но не ограничиваться ими) легко возникающие кожные кровоизлияния, точечные кровоизлияния (петехии), спонтанные кожно-слизистые кровотечения (например, носовое кровотечение, кровохарканье), более обильные, чем обычно, либо нерегулярные менструальные кровотечения. Кровохарканье может также быть проявлением анти-ГБМ болезни, поэтому следует проводить соответствующую дифференциальную диагностику. Пациент должен быть информирован о возможности возникновения этих симптомов, и в случае любых сомнений немедленно обращаться к врачу.

Полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов и лейкоцитарной формулы следует выполнить до начала лечения, и затем ежемесячно - в течение как минимум 48 месяцев после последней инфузии. После окончания данного периода анализы выполняются на основании клинических данных, позволяющих предположить ИТП. При подозрении на ИТП следует немедленно выполнить полный клинический анализ крови.

При подтверждении диагноза ИТП должны быть немедленно предприняты соответствующие меры, включая срочное направление к специалисту. Данные клинических исследований по изучению рассеянного склероза показали, что соблюдение требований режима мониторинга анализа крови, а также обучение распознаванию признаков и симптомов ИТП, привело к ранней диагностике и лечению ИТП, при этом в большинстве случаев была проведена терапия первой линии. Потенциальный риск развития ИТП, связанный с дополнительными курсами лечения препаратом Лемтрада пациентов с развившейся ИТП, неизвестен.

Нефропатии

Нефропатии, включая анти-ГБМ болезнь, наблюдались у 6 (0,4 %) пациентов с рассеянным

склерозом, принимавших участие в клинических исследованиях при медиане последующего наблюдения 6,1 лет (максимум 12 лет). Как правило, они отмечались в течение 39 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада. В клинических исследованиях отмечено два случая анти-ГБМ болезни. Оба случая были серьезными, однако благодаря клиническому и лабораторному мониторингу были своевременно выявлены, и их лечение было успешным.

Клинические проявления нефропатии могут включать повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гематурию и/или протеинурию. Несмотря на отсутствие случаев альвеолярного кровотечения в ходе клинических исследований, этот вид кровотечения, проявляющийся кровохарканьем, может развиваться при анти-ГБМ болезни. Кровохарканье также может быть признаком ИТП и приобретенной гемофилии А (см. выше), поэтому следует провести надлежащую дифференциальную диагностику. Анти-ГБМ болезнь может привести к развитию почечной недостаточности, требующей проведения диализа и/или трансплантации при несвоевременно начатой терапии. При отсутствии лечения может возникнуть угроза для жизни.

Пациент должен быть информирован о необходимости внимательно относиться к возможности появления этих симптомов, а в случае их развития немедленно обратиться за медицинской помощью.

Необходимо определить концентрацию креатинина и провести клинический анализ мочи с микроскопией осадка до начала терапии препаратом Лемтрада. Данные обследования необходимо проводить ежемесячно в течение курса лечения, а также в дальнейшем в течение не менее 48 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада. Выявление клинически значимых отклонений от исходного значения концентрации креатинина в сыворотке крови, необъяснимой гематурии и/или протеинурии может потребовать дополнительного обследования для срочной диагностики нефропатии, включая незамедлительное обращение к соответствующему специалисту. Ранняя диагностика и лечение нефропатии могут снизить риск неблагоприятного исхода. После окончания периода 48 месяцев после последней инфузии анализы проводятся на основании клинических данных, позволяющих предположить нарушение функции почек. Потенциальный риск развития нефропатии, связанный с дополнительными курсами лечения препаратом Лемтрада после развития у пациента нефропатии, неизвестен.

Заболевания щитовидной железы

Нарушения со стороны эндокринной системы, включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы наблюдались у 36,8 % пациентов с рассеянным склерозом, которые получали препарат Лемтрада в дозе 12 мг при медиане последующего наблюдения 6,1 лет

(максимум 12 лет) после первого введения препарата Лемтрада. Как в группе пациентов, получавших препарат Лемтрада, так и в группе пациентов, получавших интерферон бета-1а (ИФНбета-1а), частота выявления заболеваний щитовидной железы была выше у пациентов с такой патологией в анамнезе. У участников исследований отмечались как гипертиреоз, так и гипотиреоз. В большинстве случаев эти нарушения были легкой или умеренной степени тяжести. Серьезные эндокринные заболевания наблюдались у 4,4 % пациентов, диффузный токсический зоб, гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и зоб (увеличения объема щитовидной железы) наблюдались более чем у одного пациента. Для лечения большинства заболеваний щитовидной железы применялась стандартная медикаментозная терапия, однако некоторым пациентам потребовалось хирургическое вмешательство. При пострегистрационном наблюдении у нескольких пациентов, у которых развился подтвержденный биопсией АИГ, ранее развились аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В клинических исследованиях пациентам, у которых развивались заболевания щитовидной железы, допускалось проведение повторного курса лечения препаратом Лемтрада. Приблизительно у 5% пациентов из всей исследуемой популяции развились нежелательные реакции со стороны щитовидной железы в течение года после начального курса лечения алемтузумабом, и эти пациенты прошли повторные курсы лечения. Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов, получавших повторный курс, обычно не наблюдалось ухудшения течения заболевания щитовидной железы. Вопрос о продолжении лечения препаратом Лемтрада следует рассматривать индивидуально, учитывая при этом клиническое состояние пациента.

Исследования функции щитовидной железы, такие как контроль концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), следует проводить до начала лечения и каждые 3 месяца после этого до 48 месяцев после последней инфузии. По окончании этого периода соответствующие анализы проводятся на основании клинических данных, позволяющих предположить нарушение функций щитовидной железы, или в случае беременности. Заболевание щитовидной железы представляет особый риск у беременных женщин (см. раздел 4.6.).

В клинических исследованиях у 74 % с исходными положительными титрами антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и 38 % пациентов с исходными отрицательными титрами АТ-ТПО в дальнейшем отмечались заболевания щитовидной железы. Подавляющее большинство (приблизительно 80 %) пациентов, у которых после лечения развились нежелательные явления со стороны щитовидной железы, имели исходный отрицательный титр АТ-ТПО. Следовательно, нежелательные явления со стороны щитовидной железы могут развиваться у пациента вне зависимости от исходного результата

АТ-ТПО, и пациент периодически должен проходить все обследования, как описано выше.

Цитопении

В клинических исследованиях у пациентов с рассеянным склерозом аутоиммунные цитопении, такие как нейтропения, гемолитическая анемия и панцитопения, отмечались нечасто. Для своевременного выявления цитопений (включая нейтропению) следует ежемесячно выполнять полный клинический анализ крови (см. подраздел «Иммунная тромбоцитопеническая пурпура»). При подтверждении любой цитопении следует немедленно предпринять соответствующие меры, включая направление пациента к специалисту.

Аутоиммунный гепатит и поражения печени

Случаи АИГ (в том числе с летальным исходом и случаи, требующие трансплантации печени) и поражения печени, связанные с инфекциями, были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. Если у пациента развиваются такие клинические признаки, как необъяснимое повышение активности «печеночных» ферментов или симптомы, указывающие на дисфункцию печени (например, необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, усталость, анорексия или желтуха и/или темная моча), незамедлительно должны быть проведены лабораторные тесты для определения концентрации сывороточных трансаминаз и общего билирубина. Лечение препаратом Лемтрада должно быть прервано или прекращено, в зависимости от клинической ситуации. Необходимо контролировать показатели функции печени до начала лечения и ежемесячно, в течение не менее 48 месяцев после последней инфузии. Пациентов следует информировать о риске развития АИГ, инфекционных поражений печени и связанных с ними симптомах.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

В течение пострегистрационного периода сообщалось о развитии ТТП (которая может быть с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. ТТП является серьезным заболеванием, требующим проведения срочного обследования и оперативного/своевременного лечения и может развиваться через несколько месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада. Для ТТП характерны: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, неврологические нарушения, лихорадка и почечная недостаточность. Данный синдром характеризуется тяжелым течением и высоким уровнем смертности, если его не выявляют на ранней стадии и не проводят соответствующее лечение.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Во время пострегистрационного применения сообщалось о развитии ГЛГ (включая случаи

с летальным исходом) у пациентов, получавших препарат Лемтрада. ГЛГ представляет собой жизнеугрожающий синдром патологической активации иммунной системы, характеризующийся клиническими признаками и симптомами крайне тяжелого системного воспаления. Симптомами ГЛГ являются лихорадка, гепатомегалия и цитопения. При отсутствии ранней диагностики и своевременного лечения ГЛГ связан с высокими показателями смертности. Симптомы ГЛГ появляются в течение от нескольких месяцев до четырех лет после начала лечения препаратом Лемтрада. Пациенты должны быть информированы о симптомах ГЛГ и о возможном отсроченном начале развития заболевания. Необходимо незамедлительно провести оценку состояния пациентов, у которых развились ранние признаки патологической активации иммунной системы, в таких случаях необходимо предположить диагноз ГЛГ.

Болезнь Стилла взрослых

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о развитии болезни Стилла взрослых у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. Болезнь Стилла взрослых является редким воспалительным заболеванием, требующим срочного обследования и лечения. У пациентов с болезнью Стилла взрослых может наблюдаться сочетание следующих признаков и симптомов: лихорадка, артрит, сыпь и лейкоцитоз при отсутствии инфекции, злокачественные новообразования, другие ревматические заболевания. Следует рассмотреть возможность прерывания или прекращения терапии препаратом Лемтрада при невозможности установить альтернативную этиологию признаков и симптомов.

Аутоиммунный энцефалит

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития аутоиммунного энцефалита у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. Аутоиммунный энцефалит подтверждается наличием антинейрональных аутоантител, а также клиническими проявлениями, такими как подострое начало заболевания с ухудшением памяти, изменением психического состояния, появлением психиатрических симптомов, неврологических нарушений и судорог.

Связанные с инфузией реакции (СИР)

В клинических исследованиях связанными с инфузией реакциями считались любые нежелательные явления, отмечавшиеся во время инфузии препарата Лемтрада или в течение 24 часов после окончания инфузии. Большая часть из них может быть вызвана высвобождением цитокинов во время инфузии. В клинических исследованиях у большинства пациентов с рассеянным склерозом, которые получали препарат Лемтрада, развивались инфузионные реакции легкой или умеренной степени тяжести во время и/или

в течение 24 часов после введения препарата Лемтрада в дозе 12 мг. Частота СИР была выше при проведении первого курса лечения, чем в последующих курсах. Среди всех доступных наблюдений, в том числе наблюдения за пациентами, которые получали дополнительные курсы лечения, наиболее частыми СИР были головная боль, сыпь, пирексия (повышение температуры тела), тошнота, крапивница, кожный зуд, бессонница, озноб, «приливы», усталость, одышка, дисгевзия, дискомфорт в грудной клетке, генерализованная сыпь, тахикардия, брадикардия, диспепсия, головокружение и боль. Серьезные реакции возникали у 3 % пациентов и включали случаи головной боли, пирексии, крапивницы, тахикардии, фибрилляции предсердий, тошноты, дискомфорта в грудной клетке и артериальной гипотензии. Клинические проявления анафилаксии могут быть сходными с клиническими проявлениями инфузионных реакций, но они, как правило, являются более тяжелыми и жизнеугрожающими. В отличие от инфузионных реакций, анафилактические реакции встречаются редко.

Другие серьезные реакции, имеющие временную связь с инфузией препарата Лемтрада

При пострегистрационном применении препарата Лемтрада были зарегистрированы серьезные, иногда летальные и непредсказуемые нежелательные реакции со стороны различных систем органов. Сообщалось о развитии легочного альвеолярного кровотечения, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, инсульта (ишемический и геморрагический инсульт), диссекции цервикоцефальных артерий (например, позвоночной, сонной) и тромбоцитопении. Нежелательные реакции могут развиваться после введения любой дозы во время курса лечения. В большинстве случаев продолжительность периода до начала развития реакции составляла 1–3 дня после инфузии препарата Лемтрада. Реакции развивались после введения любой дозы, а также после второго курса лечения. Пациенты должны быть проинформированы о проявлениях и симптомах, а также о времени развития нежелательных явлений. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении какого-либо из этих симптомов, а также о возможной задержке начала развития нежелательных явлений.

Геморрагический инсульт

Сообщалось, что некоторые пациенты были моложе 50 лет и не имели в анамнезе гипертензии, нарушений свертываемости крови или сопутствующего применения антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов. У некоторых пациентов наблюдалось повышение артериального давления по сравнению с исходным уровнем до кровоизлияния.

Ишемия миокарда и инфаркт миокарда

Было отмечено, что у некоторых пациентов во время инфузии артериальное давление и/или

частота сердечных сокращений (ЧСС) были временно не соответствующими нормальным значениям. Некоторые пациенты, о которых сообщалось, были моложе 40 лет и не имели факторов риска ишемической болезни.

Диссекция (расслоение) цервикоцефальных артерий

О случаях расслоения цервикоцефальных артерий, включая множественные расслоения, сообщалось как в первые дни после инфузии препарата Лемтрада, так и позднее, в течение первого месяца после инфузии.

Легочное альвеолярное кровотечение

Отмеченные временные случаи не были связаны с анти-ГБМ болезнью (синдром Гудпасчера).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения развивалась в первые дни после инфузии (в отличие от ИТП). Тромбоцитопения часто была самолимитирующей и относительно умеренной, хотя тяжесть и исход были неизвестны во многих случаях.

Перикардит

Сообщалось о редких случаях перикардита, перикардального выпота и других явлений со стороны перикарда, как проявление острой инфузионной реакции, так и с более поздним началом.

Пневмонит

Сообщалось о развитии пневмонита у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. Большинство случаев отмечалось в течение первого месяца после лечения препаратом Лемтрада. Пациенты должны быть информированы о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах пневмонита (затрудненное дыхание/одышка, кашель, свистящее дыхание, боль или чувство сдавленности в груди и кровохарканье).

Премедикация и контроль состояния пациента

Для уменьшения тяжести инфузионных реакций рекомендуется проведение премедикации пациентов кортикостероидами непосредственно перед началом инфузии алектумаба в первые 3 дня каждого курса лечения. В клинических исследованиях пациенты предварительно получали 1000 мг метилпреднизолона в первые 3 дня каждого курса лечения препаратом Лемтрада. Также может быть рассмотрена премедикация антигистаминными и (или) жаропонижающими средствами перед введением препарата Лемтрада.

В контролируемых клинических исследованиях большая часть пациентов получала антигистаминные препараты и/или жаропонижающие средства, по меньшей мере, перед первой инфузией препарата Лемтрада. Проведение премедикации не исключает развития

инфузионных реакций. Рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациента во время инфузии препарата Лемтрада и, как минимум, в течение 2-х часов после окончания каждой инфузии препарата Лемтрада. Врач должен информировать пациентов о возможном развитии связанных с инфузией реакций в течение 48 часов после введения препарата Лемтрада. Необходимо проводить мониторинг основных показателей жизнедеятельности до инфузии и периодически во время инфузии. Как правило, длительность инфузии составляет 4 часа. При необходимости следует рассмотреть увеличение периода наблюдения (госпитализации). При возникновении тяжелых инфузионных реакций нужно немедленно прекратить инфузию препарата. Во время проведения инфузии должны быть доступны средства для лечения анафилактических или иных серьезных реакций.

Инструкции по проведению инфузий, направленные на уменьшение серьезных реакций, имеющих временную связь с инфузией препарата Лемтрада

До выполнения инфузии

- На исходном уровне выполняют ЭКГ (электрокардиография) и проводят оценку основных показателей жизнедеятельности, включая измерение ЧСС и артериального давления.
- Выполняют лабораторные исследования (общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень активности трансаминаз в сыворотке крови, креатинин сыворотки крови, оценка функции щитовидной железы и клинический анализ мочи с микроскопией осадка).

Во время выполнения инфузии

- Проводят непрерывный/частый (не реже 1 раза в час) мониторинг ЧСС, артериального давления и общего клинического состояния пациента:
 - В случае развития серьезного нежелательного явления:
 - прерывают инфузию;
 - до принятия решения о возобновлении терапии, выполняют медицинскую оценку состояния пациента, руководствуясь профилем нежелательных реакций препарата Лемтрада;
 - при необходимости проводят соответствующее лечение.
 - В случае развития у пациента клинических симптомов, свидетельствующих о развитии серьезных нежелательных реакций, связанных с инфузией препарата (ишемия миокарда, геморрагический инсульт, диссекция цервикцефальных артерий или легочное альвеолярное кровотечение), следует прекратить инфузию препарата Лемтрада.

После выполнения инфузии

- Рекомендуется наблюдение за развитием инфузионных реакций в течение как минимум 2 часов после введения препарата Лемтрада. Следует обеспечить тщательный мониторинг состояния пациентов с клиническими симптомами, свидетельствующими о развитии серьезных нежелательных явлений, связанных с инфузией препарата (ишемии миокарда, геморрагического инсульта, расслоения цервикальных артерий или альвеолярного кровоизлияния в легких), вплоть до полного разрешения симптомов.
- При необходимости следует продлить время наблюдения (госпитализация). Пациентов следует проинформировать о возможном или отсроченном развитии инфузионных реакций и проинструктировать о необходимости сообщать о симптомах врачу, чтобы получить соответствующую медицинскую помощь.
- Необходимо провести анализ для определения числа тромбоцитов сразу после инфузии в дни 3 и 5 первого курса инфузий, а также сразу после инфузии в день 3 любого последующего курса. Необходимо наблюдать за течением клинически значимой тромбоцитопении вплоть до ее разрешения. Рекомендуется консультация гематолога.

Инфекционные заболевания

В контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до двух лет с участием пациентов с рассеянным склерозом инфекционные заболевания возникали у 71 % пациентов, получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг, тогда как в группе пациентов, получавших подкожно ИФНбета-1а (44 мкг 3 раза в неделю), они возникали у 53 % пациентов; большинство этих инфекционных заболеваний были легкой или умеренной степени тяжести. Инфекционные заболевания, возникавшие более часто у пациентов, получавших препарат Лемтрада, по сравнению с группой ИФНбета-1а, включали назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, герпес ротовой полости, грипп и бронхит. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с рассеянным склерозом тяжелые инфекционные заболевания развивались у 2,7 % пациентов, получавших препарат Лемтрада, и у 1 % пациентов, получавших ИФНбета-1а. Серьезные инфекционные заболевания в группе пациентов, получавших препарат Лемтрада, включали аппендицит, гастроэнтерит, пневмонию, опоясывающий лишай и инфекции зубов. Как правило, продолжительность заболеваний была обычной, и они разрешались после применения стандартного медикаментозного лечения.

Кумулятивная частота инфекций в персчете на год наблюдения составила 0,99 при медиане

наблюдения 6,1 лет (максимум 12 лет) после первого введения препарата Лемтрада, по сравнению с 1,27 в контролируемых клинических исследованиях.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — это оппортунистическая вирусная инфекция головного мозга, обусловленная активацией вируса JC (полиомавирус человека 2). Как правило, она возникает у пациентов с иммунодефицитом и обычно приводит к смерти или тяжелой инвалидности. Типичные симптомы ПМЛ разнообразны, прогрессируют в течение нескольких дней или недель, включают в себя прогрессирующую слабость с одной стороны тела или неловкость в движениях конечностей, нарушение зрения, изменения мышления, памяти и ориентации в пространстве, что приводит к спутанности сознания и изменению личности.

Сообщалось о редких случаях ПМЛ (включая летальный исход) у пациентов с рассеянным склерозом после лечения алемтузумабом. Пациенты, проходящие лечение алемтузумабом, должны наблюдаться на предмет любых признаков, которые могут указывать на ПМЛ. Факторы риска, имеющие особую важность, включают предшествующую иммуносупрессивную терапию, в частности, другие виды лечения рассеянного склероза с известным риском развития ПМЛ.

Результаты МРТ могут явно указывать на наличие заболевания еще до появления клинических признаков или симптомов. Перед началом лечения и повторном назначении лечения алемтузумабом, следует провести МРТ сканирование и оценить наличие признаков, соответствующих ПМЛ. При необходимости следует провести дальнейшую оценку, включающую анализ спинномозговой жидкости (ликвора) на ДНК JC вируса и повторить неврологические обследования. Лечащий врач должен быть особенно внимательным к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить (в т.ч. когнитивные, неврологические или психиатрические симптомы). Пациентам также следует порекомендовать сообщить их родственникам или лицам, осуществляющим уход за ними, об их лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент может и не знать. ПМЛ следует рассматривать в качестве дифференциального диагноза у любого пациента с рассеянным склерозом, принимающего алемтузумаб, с неврологическими симптомами и/или новыми очагами поражения головного мозга на МРТ. При постановке диагноза ПМЛ, не следует начинать либо возобновлять лечение алемтузумабом.

Инфекция, вызванная вирусом *Varicella zoster*

В клинических исследованиях серьезные инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*), включая первичное инфицирование и реактивацию инфекции, чаще отмечались у пациентов, получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг (0,4 %), чем у

пациентов, получавших ИФНбета-1а (0 %).

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ)

У пациентов, получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг, отмечались случаи инфекций, вызываемых ВПЧ (2 %), включая цервикальную дисплазию и аногенитальные бородавки. Рекомендуется проводить ежегодный осмотр всех пациентов (особенно женского пола) для выявления ВПЧ.

Цитомегаловирусная инфекция

У пациентов, получающих лечение препаратом Лемтрада (также при одновременном применении препарата с глюкокортикостероидами), наблюдались инфекции, вызванные цитомегаловирусом (ЦМВ), включая случаи повторного заражения ЦМВ. Большинство случаев отмечалось в течение 2 месяцев после применения препарата Лемтрада. У пациентов с симптомами инфекционного заболевания должна проводиться клиническая оценка для исключения цитомегаловирусной инфекции во время и в течение как минимум двух месяцев после каждого курса лечения препаратом Лемтрада.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр

Сообщалось о развитии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, включая реактивацию, тяжелые и иногда летальные случаи гепатита, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр, у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада.

Туберкулез

В контролируемых клинических исследованиях также были выявлены случаи туберкулеза, как в группе пациентов, получавших препарат Лемтрада, так и в группе пациентов, получавших ИФНбета-1а. Активный и латентный туберкулез, включая несколько случаев диссеминированного туберкулеза, был выявлен у 0,3 % пациентов, получавших препарат Лемтрада. Чаще всего эти случаи регистрировались в эндемичных зонах. До начала лечения препаратом Лемтрада необходимо провести скрининг на наличие активного или латентного туберкулеза в соответствии с локальными требованиями.

Листериоз/Листерийный менингит

У пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада, отмечались случаи развития листериоза/листерийного менингита. Продолжительность повышенного риска возникновения листериозного менингита неясна, хотя обычно такие случаи возникали в течение одного месяца после инфузии препарата Лемтрада. Без надлежащего лечения листериозной инфекции она может привести к тяжелым осложнениям или летальному исходу. Пациентам следует избегать употребления пищи, которая может быть потенциальным источником *Listeria monocytogenes*, или подвергать такую пищу достаточной термической обработке. Для снижения данного риска, пациенты, получающие

препарат Лемтрада, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции как минимум за 2 недели до, во время и в течение, по крайней мере, 1 месяца после лечения препаратом Лемтрада.

Микозы

В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с рассеянным склерозом поверхностные микозы, особенно кандидоз полости рта и вагинальный кандидоз, чаще возникали у пациентов, получавших препарат Лемтрада (12 %), чем у пациентов, получавших ИФНбета-1а (3 %).

Дополнительная информация

Если у пациента наблюдается тяжелое активное инфекционное заболевание, врач должен отложить начало лечения препаратом Лемтрада до разрешения заболевания. Пациентам, принимающим препарат Лемтрада, следует рекомендовать сообщать о симптомах инфекционных заболеваний врачу.

Профилактика с помощью пероральных противогерпетических препаратов должна начинаться с первого дня лечения препаратом Лемтрада и продолжаться в течение, как минимум, еще 1 месяца после каждого курса терапии. В клинических исследованиях пациентам назначался ацикловир в дозе 200 мг 2 раза в сутки или аналог.

Препарат Лемтрада для лечения рассеянного склероза не применялся одновременно или сразу после курсов противоопухолевой или иммуносупрессивной терапии. Как и в случае применения других иммуномодулирующих методов лечения, при рассмотрении вопроса о назначении препарата Лемтрада следует учитывать потенциальное суммарное воздействие на иммунную систему пациента. Одновременное применение препарата Лемтрада с любыми другими из этих препаратов может повысить риск иммуносупрессии.

Нет данных о влиянии препарата Лемтрада на реактивацию вирусов ВГ-В или ВГ-С, поскольку пациентов с признаками активных или хронических инфекционных заболеваний исключали из участия в клинических исследованиях. До начала лечения препаратом Лемтрада следует проводить скрининг у пациентов с высоким риском инфицирования вирусами ВГ-В и/или ВГ-С. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Лемтрада носителям вирусов ВГ-В и/или ВГ-С, поскольку данные пациенты могут подвергаться риску развития необратимого поражения печени в связи с потенциальной реактивацией вируса вследствие ранее существующего состояния.

Инсульт и расслоение (диссекция) стенок цервикоцефальных артерий

При пострегистрационном применении алемтузумаба сообщалось о серьезных и жизнеугрожающих инсультах (ишемический и геморрагический) и расслоении стенок

цервикцефальных артерий (например, позвоночной, сонной), причем некоторые случаи были зарегистрированы в течение 3 дней после введения препарата Лемтрада.

Пациенты должны быть информированы о симптомах инсульта и расслоения стенок цервикцефальных артерий (ассиметрия лица, внезапная сильная головная боль, слабость с одной стороны тела, трудности с речью, боль в шее) и необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае развития подобных симптомов.

Острый некалькулезный холецистит

Применение препарата Лемтрада может увеличить риск развития острого некалькулезного холецистита. В контролируемых клинических исследованиях у 0,2 % пациентов, получавших препарат Лемтрада, развился острый некалькулезный холецистит по сравнению с 0 % пациентов, получавших ИФНбета-1а. При пострегистрационном применении алемтузумаба отмечались случаи острого некалькулезного холецистита у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада. Время начала симптомов варьировало от менее 24 часов до 2 месяцев после инфузии препарата Лемтрада. Большинство пациентов получало консервативное лечение антибиотиками, выздоровление наступало без хирургического вмешательства, в то время как в других случаях потребовалось проведение холецистэктомии.

Симптомы острого некалькулезного холецистита включают боль в животе, болезненность живота, лихорадку, тошноту и рвоту. Пациент должен быть информирован о необходимости обратиться к лечащему врачу при появлении подобных симптомов. Острый некалькулезный холецистит является заболеванием, которое при отсутствии ранней диагностики и лечения может быть связано с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. При подозрении на острый некалькулезный холецистит необходима незамедлительная диагностика и лечение.

Злокачественные новообразования

Так же, как и в случае с другими иммуномодуляторами, следует с осторожностью назначать препарат Лемтрада пациентам с предшествовавшими и/или имеющимися злокачественными новообразованиями. В настоящий момент неизвестно, повышает ли алемтузумаб риск развития злокачественной опухоли щитовидной железы, поскольку аутоиммунное заболевание щитовидной железы может само по себе быть фактором риска малигнизации.

Контрацепция

Трансплацентарное поступление алемтузумаба в кровь плодов и возможность фармакологического действия на них препарата Лемтрада наблюдались у мышей как во время гестации, так и после рождения потомства. Женщины детородного потенциала

должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада и в течение 4 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада.

Вакцинация

Пациентам рекомендуется завершить вакцинацию согласно локальным требованиям, как минимум, за 6 недель до начала лечения препаратом Лемтрада. Способность организма формировать иммунный ответ на какую-либо вакцину после лечения препаратом Лемтрада не изучена.

В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с рассеянным склерозом безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после курса лечения препаратом Лемтрада не изучалась. Пациентам, недавно прошедшим курс лечения препаратом Лемтрада, не рекомендуется проводить иммунизацию живыми вирусными вакцинами.

Тестирование на наличие антител к вирусу ветряной оспы (Varicella zoster)/вакцинация против инфекции, вызванной вирусом Varicella zoster

Как и в случае с любым другим иммуномодулирующим препаратом, до начала курса лечения препаратом Лемтрада пациентам с отсутствием в анамнезе ветряной оспы и вакцинации против инфекции, вызванной вирусом *Varicella zoster*, следует пройти тестирование на антитела к вирусу *Varicella zoster*. Вакцинацию пациентов с отрицательным тестом антител к вирусу *Varicella zoster* следует проводить до начала лечения препаратом Лемтрада. Для того, чтобы эффект вакцинации проявился полностью, лечение препаратом Лемтрада нужно назначать не ранее, чем через 6 недель после вакцинации.

Рекомендуемые лабораторные исследования для наблюдения за пациентами

Клиническое обследование и лабораторные тесты следует проводить с определенной периодичностью во время всего курса лечения, а также в течение как минимум 48 месяцев после последней инфузии препарата Лемтрада, что позволит своевременно диагностировать аутоиммунные заболевания:

- полный клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение сывороточных трансаминаз и определение концентрации креатинина в сыворотке крови (до начала лечения и затем ежемесячно);
- общий анализ мочи и микроскопия осадка (до начала лечения и затем ежемесячно);
- исследование функции щитовидной железы, например, определение концентрации ТТГ (до начала лечения и затем каждые 3 месяца).

Дополнительная информация

Неизвестно, влияет ли алемтузумаб на результаты рутинных лабораторных исследований.

Не было никаких сообщений о злоупотреблении или зависимости в отношении препарата Лемтрада.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования с участием пациентов с рассеянным склерозом, направленные на изучение взаимодействия препарата Лемтрада, применяемого в рекомендованных дозах, с другими лекарственными средствами, не проводились. В контролируемом клиническом исследовании у пациентов с рассеянным склерозом, которые незадолго до этого получали лечение бета-интерфероном и глатирамера ацетатом, требовалось прекращение лечения за 28 дней до начала терапии препаратом Лемтрада.

При лечении пациентов с рассеянным склерозом препарат Лемтрада не применяли одновременно с другими антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами или вслед за ними. Также, как в случае с другими иммуномодуляторами, принимая решение о назначении препарата Лемтрада, следует учитывать потенциальные сочетанные воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему пациента. Применение препарата Лемтрада одновременно с любым из препаратов данных групп может увеличить риск иммуносупрессии.

Ввиду отсутствия исследований по изучению совместимости, не следует смешивать алемтузумаб с другими лекарственными препаратами. Не следует добавлять другие лекарственные препараты или одновременно вводить их по одной и той же линии для внутривенных инфузий.

Для разведения данного лекарственного препарата не следует использовать иные растворители, кроме указанных в разделе 6.6.

Известные случаи несовместимости алемтузумаба и поливинилхлоридных (ПВХ) инфузионных пакетов, ПВХ инфузионных систем с выстилкой из ПВХ или полиэтилена, а также фильтров с низким уровнем связывания белков отсутствуют.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

После окончания каждого из курсов терапии препаратом Лемтрада концентрация алемтузумаба в сыворотке крови была низкой или находилась на неопределяемом уровне приблизительно в течение 30 дней. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надёжные методы контрацепции во время лечения препаратом Лемтрада и в течение 4 месяцев после каждого курса лечения.

Беременность

Не проводилось адекватных и хорошо контролируемых исследований применения препарата Лемтрада у беременных женщин. Данные о применении препарата Лемтрада для лечения беременных женщин с рассеянным склерозом ограничены. Препарат Лемтрада можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Известно, что человеческий иммуноглобулин IgG проходит через плацентарный барьер; алемтузумаб также может проходить через плацентарный барьер, и, следовательно, потенциально представляет риск для плода. В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию. Неизвестно, способен ли алемтузумаб оказывать отрицательное воздействие на плод при его введении беременной женщине или негативно влиять на репродуктивную функцию.

Заболевания щитовидной железы представляют особый риск для беременных женщин. При отсутствии лечения гипотиреоза во время беременности имеется повышенный риск невынашивания беременности и воздействия на плод, результатами которого могут быть задержка умственного развития и карликовость. У беременных женщин с диффузным токсическим зобом антитела к рецепторам ТТГ могут передаваться развивающемуся плоду и вызвать развитие транзиторного диффузного токсического зоба у новорожденного.

Лактация

Алемтузумаб (при его введении в дозе 10 мг/кг в течение 5 последующих дней после родов) был обнаружен в молоке лактирующих мышей и у их детёнышей.

Неизвестно, проникает ли алемтузумаб в грудное молоко у человека. Однако нельзя исключить наличие риска для ребенка, получающего грудное молоко. Таким образом, грудное вскармливание должно быть прекращено на протяжении каждого курса лечения препаратом Лемтрада, а также в течение 4 месяцев после проведения последней инфузии в рамках любого курса лечения. При этом польза от передачи иммунитета через грудное молоко может превосходить риски от возможного попадания алемтузумаба в организм ребенка.

Фертильность

Достоверные данные по клинической безопасности, касающиеся влияния препарата Лемтрада на репродуктивную функцию, отсутствуют. В рамках 2-х дополнительных исследований с участием 13 мужчин, получавших алемтузумаб (в дозах 12 мг или 24 мг), не было получено никаких подтверждений развития аспермии, азооспермии, устойчивого снижения количества сперматозоидов, нарушений подвижности или увеличения числа морфологических изменений сперматозоидов.

Известно, что рецепторы CD52 присутствуют в тканях репродуктивных органов человека и

грызунов. Данные, полученные в исследованиях на животных, выявили наличие влияния на репродуктивную функцию у гуманизированных мышей, однако имеющиеся данные не позволяют судить о том, влияет ли применение препарата Лемтрада на репродуктивную функцию человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по оценке влияния препарата Лемтрада на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности не проводилось.

У многих пациентов во время введения препарата Лемтрада или в течение 24 часов после проведения инфузии развивались инфузионные реакции. Некоторые из этих реакций (например, головокружение) могут оказать временное влияние на способность пациента управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. С учетом возможных побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортом и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При проведении совокупного анализа безопасности препарата Лемтрада в выборку были включены 1486 пациентов с РРС, получавших препарат Лемтрада (в дозах 12 мг или 24 мг) с медианой наблюдения 6,1 лет (максимум 12 лет), что соответствовало 8635 пациенто-годам наблюдения за безопасностью в рамках клинических исследований.

Исследование 1 и исследование 2 представляли собой двухлетние, контролируемые активным препаратом сравнения, исследования с участием пациентов с РРС, которым проводили лечение препаратом Лемтрада в дозе 12 мг/сут в течение 5 дней подряд в начале исследования и в течение 3 дней подряд через 12 месяцев исследования, либо вводили ИФНбета-1а подкожно (п/к) в дозе 44 мкг 3 раза в неделю.

В исследовании 3 (CAMMS223) оценивали безопасность и эффективность препарата Лемтрада у пациентов с РРС в течение 3-х лет.

Исследование 4 (CAMMS03409) было неконтролируемым дополнительным исследованием для оценки долгосрочной эффективности и безопасности (4 дополнительных года) лечения препаратом Лемтрада у пациентов, участвовавших в исследованиях 1, 2 и 3. В связи с увеличением количества курсов доступны данные, полученные у меньшего числа пациентов, и при краткосрочном периоде последующего наблюдения.

Наиболее важными нежелательными реакциями были: аутоиммунные заболевания (заболевания щитовидной железы, ИТП, нефропатии и цитопении), инфузионные реакции

и инфекционные заболевания.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 % пациентов) были сыпь, головная боль, лихорадка и инфекции дыхательных путей.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице приведены сведения, основанные на объединенных данных по безопасности применения препарата Лемтрада в дозе 12 мг при лечении пациентов во время всего периода последующего наблюдения в ходе клинических исследований.

Нежелательные реакции, которые возникали у $\geq 0,5$ % пациентов, распределены по системно-органным классам (СОК) согласно Медицинскому словарю для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и по терминам предпочтительного употребления (ТПУ). Частота оценивалась согласно следующим условным обозначениям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1: Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг в клинических исследованиях 1, 2, 3, 4 и пострегистрационных наблюдениях

Классы и системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, герпетические инфекции ¹	Инфекции, вызванные вирусом <i>Herpes zoster</i> ² , инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов	Онихомикоз, гингивит, микозы кожи, тонзиллит, острый синусит, целлюлит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция		Листериоз/листериозный менингит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения, лейкопения, включая нейтропению	Лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематокрита, обусловленное анемией, лейкоцитоз	Панцитопения, гемолитическая анемия, приобретенная гемофилия А	Гемофагocитарный лимфогистиоцитоз, тромбоцитарная пурпура	
Нарушения со стороны иммунной системы		Синдром высвобождения цитокинов*, гиперчувствительность, включая анафилаксию*	Саркоидоз		
Эндокринные нарушения	Диффузный токсический зоб, гипертиреоз,	Аутоиммунный тиреоидит, включая подострый тиреоидит,			

	гипотиреоз	зоб, положительный тест на антитиреоидные антитела			
Нарушения метаболизма и питания			Снижение аппетита		
Психические нарушения		Бессонница*, тревога, депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Обострение рассеянного склероза, головокружение*, гипестезия, парестезия, тремор, дисгевзия*, мигрень*	Нарушение чувствительности, гиперестезия, головная боль напряжения, аутоиммунный энцефалит		Инсульт (ишемический и геморрагический)*, расслоение (диссекция) цервикцефальных артерий**
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит, эндокринная офтальмопатия, нечеткость зрения	Диплопия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	Ушная боль		
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия*	Брадикардия*, ощущение сердцебиения*	Фибрилляция предсердий*		Ишемия миокарда**, инфаркт миокарда**
Нарушения со стороны сосудов	Приливы*	Артериальная гипотензия*, артериальная гипертензия*			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка*, кашель, носовое кровотечение, икота, орофарингеальная боль, астма	Чувство стеснения в глотке*, раздражение глотки, пневмонит		Легочное альвеолярное кровотечение**
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота*	Боль в животе, рвота, диарея, диспепсия*, стоматит	Запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровоточивость десен, сухость во рту, дисфагия, желудочно-кишечные расстройства, гематохезия (кровь в кале)		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Холецистит, включая некалькулезный холецистит и острый некалькулезный холецистит		Аутоиммунный гепатит, гепатит, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница*, сыпь*, зуд*, генерализованная сыпь*	Эритема*, кровоподтеки, алопеция, повышенное потоотделение, акне, поражение кожи, дерматит	Волдыри, ночная потливость, отечность лица, экзема, витилиго		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Миалгия, мышечная слабость, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, боль в шее, костно-мышечные боли	Костно-мышечная скованность, дискомфорт в конечностях		Болезнь Стилла взрослых
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия, гематурия	Нефролитиаз, кетонурия, нефропатии, включая анти-ГБМ болезнь		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Меноррагия, нерегулярные менструации	Цервикальная дисплазия, аменорея		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия (повышение температуры тела)*, усталость*, озноб*	Дискомфорт в грудной клетке*, боль*, периферический отек, астения, гриппоподобное состояние, общий дискомфорт (чувство общего недомогания), боль в месте внутривенного введения			

		препарата			
Лабораторные и инструментальные данные		Увеличение концентрации креатинина в крови	Снижение массы тела, увеличение массы тела, снижение количества эритроцитов, положительный бактериальный тест, повышение концентрации глюкозы в крови, увеличение объема клеток		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Контузия, связанные с инфузией реакции			

¹ Термин «герпетические инфекции» включает в себя следующие ТПУ: герпес полости рта, простой герпес, генитальный герпес, герпес-вирусная инфекция, простой генитальный герпес, кожный герпес, офтальмогерпес, вызванный вирусом *Herpes simplex*, простой герпес с положительным серологическим исследованием.

² Термин «инфекции, вызванные вирусом *Herpes zoster*» включает в себя следующие ТПУ: опоясывающий лишай, кожный диссеминированный лишай, опоясывающий герпес с поражением глаз, офтальмогерпес, вызванный вирусом *Herpes zoster*, неврологическая инфекция, вызванная вирусом *Herpes zoster*, менингит, вызванный вирусом *Herpes zoster*.

*Нежелательные реакции, которые включают связанные с инфузией реакции (СИР).

**Нежелательные реакции, наблюдаемые в ходе пострегистрационного применения препарата, которые развивались в большинстве случаев в течение 1-3 дней после инфузии любой дозы препарата Лемтрада в ходе лечения препаратом.

Нейтропения

Сообщалось о случаях тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) в течение 2 месяцев после инфузии препарата Лемтрада.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития ТТП (см. раздел 4.4.).

Саркоидоз

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития саркоидоза.

Болезнь Стилла взрослых

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития болезни Стилла взрослых.

Аутоиммунный энцефалит

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития аутоиммунного энцефалита.

Витилиго

В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития витилиго.

Описание отдельных нежелательных реакций

Виды нежелательных реакций (включая их тяжесть и серьезность), наблюдавшиеся в группах лечения препаратом Лемтрада во время всего доступного периода наблюдений, включая пациентов, которые получали дополнительные курсы лечения, были сопоставимыми с таковыми, наблюдаемыми в исследованиях, контролируемых применением препарата сравнения.

Связанные с инфузией реакции наблюдались чаще во время первого курса лечения, чем при последующих.

У пациентов из клинических исследований, контролируемых применением препарата сравнения, не получавших после первых двух курсов лечения никаких дополнительных курсов лечения препаратом Лемтрада, за которыми продолжалось дальнейшее наблюдение, частота (количество случаев на человека в год) большинства нежелательных реакций была сопоставима или уменьшалась в отдельно взятых 3-6 годах наблюдения по сравнению с 1 и 2 годами наблюдения. Частота нежелательных реакций со стороны щитовидной железы была самой высокой в течение третьего года наблюдения и затем снижалась.

Иммуногенность

Как и любые другие лекарственные препараты белкового происхождения, алемтузумаб обладает потенциальной иммуногенностью. Полученные данные отражали процент пациентов с положительными результатами на наличие антител к алемтузумабу (по данным фермент-связанного иммуносорбентного исследования (ELISA), подтвержденного анализом конкурентного связывания). Затем положительные образцы изучались на наличие признаков ингибирования *in vitro* методом проточной цитометрии. В рамках клинических исследований с участием пациентов с рассеянным склерозом для выявления антител к алемтузумабу образцы плазмы крови собирали через 1, 3 и 12 месяцев после каждого курса терапии. Во время исследований антитела к алемтузумабу обнаруживались приблизительно у 85 % пациентов, получавших препарат Лемтрада, при этом у более чем 90 % из этих пациентов были положительными результаты тестирования также и на наличие антител, ингибирующих связывание препарата Лемтрада *in vitro*. Те пациенты, у которых выработались антитела к алемтузумабу, продолжали демонстрировать их наличие на протяжении 15 месяцев с момента первого введения препарата. Во время двух курсов лечения взаимосвязи между наличием антител к алемтузумабу или ингибирующих антител к алемтузумабу и снижением эффективности, изменением фармакодинамики или

развитием нежелательных реакций, включая связанные с инфузиями реакции, не выявлено.

Высокие титры антител к алемтузумабу, наблюдаемые у некоторых пациентов, ассоциировались с неполным истощением лимфоцитов после третьего или четвертого курса лечения, но явного влияния наличия антител к алемтузумабу на клиническую эффективность или профиль безопасности препарата Лемтрада не наблюдалось.

Частота выявления антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности используемого метода анализа. Кроме того, частота выявления антител (включая ингибирующие антитела) может зависеть от целого ряда факторов, таких как методика анализа, обработка образцов, время забора образцов, одновременный прием других препаратов и сопутствующие заболевания. По этим причинам сравнение частоты выявления антител к препарату Лемтрада с частотой выявления антител к другим препаратам может быть ошибочным.

Опыт пострегистрационного применения алемтузумаба для лечения заболеваний, помимо рассеянного склероза

Алемтузумаб был зарегистрирован в 2001 г. как средство для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (В-ХЛЛ). Нижеописанные нежелательные реакции были выявлены при пострегистрационном применении алемтузумаба для лечения В-ХЛЛ, а также, для лечения других заболеваний, обычно препарат применялся с большей частотой и в более высоких дозах (например, 30 мг), чем рекомендуемые для лечения рассеянного склероза (> 12 мг/сут).

Аутоиммунные заболевания

К аутоиммунным заболеваниям, о которых сообщалось у пациентов, получавших лечение алемтузумабом, относились нейтропения, гемолитическая анемия (включая случай с летальным исходом), приобретенная гемофилия, анти-ГБМ болезнь и заболевания щитовидной железы. У пациентов, которые получали алемтузумаб для лечения заболеваний, отличных от рассеянного склероза, наблюдались такие серьезные и иногда летальные аутоиммунные заболевания, как аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром Гийена-Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия. Положительные результаты пробы Кумбса были отмечены у получавшего алемтузумаб онкологического пациента. У другого получавшего алемтузумаб онкологического пациента была зарегистрирована связанная с гемотрансфузией реакция «трансплантат против хозяина», которая завершилась летальным исходом.

Связанные с инфузией реакции

У пациентов, которые для лечения состояний, отличных от рассеянного склероза, получали

алемтузумаб с большей частотой и в более высоких дозах, чем дозы, применяемые для лечения рассеянного склероза, наблюдались серьезные и иногда летальные связанные с инфузией реакции, такие как бронхоспазм, гипоксия, синкопальные состояния, легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, остановка дыхания, инфаркт миокарда, аритмии, острая сердечная недостаточность и остановка сердца. Также сообщалось о случаях тяжелых анафилаксий и прочих реакций гиперчувствительности, включая анафилактический шок и ангионевротический отек (отек Квинке).

Инфекционные и паразитарные заболевания

У пациентов, которые для лечения состояний, отличных от рассеянного склероза, получали алемтузумаб с большей частотой и в более высоких дозах, чем дозы, использующиеся при рассеянном склерозе, наблюдались серьезные и иногда летальные вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции, в том числе возникающие вследствие реактивации латентных инфекций.

У пациентов с В-ХЛЛ, получавших или не получавших лечение алемтузумабом, регистрировались случаи ПМЛ. Частота возникновения ПМЛ у получавших алемтузумаб пациентов с В-ХЛЛ не превышала общую частоту развития таких явлений.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

У пациентов с отличными от рассеянного склероза состояниями были отмечены случаи тяжелых кровотечений.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов, которые получали алемтузумаб для лечения отличных от рассеянного склероза состояний и ранее лечились потенциально кардиотоксическими препаратами, были зафиксированы случаи застойной сердечной недостаточности, кардиомиопатии и снижения сердечной фракции выброса.

Лимфопролиферативные заболевания, связанные с вирусом Эпштейна-Барр

В периоде пострегистрационного применения наблюдались лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна-Барр.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В ходе контролируемых клинических исследований два пациента с рассеянным склерозом по ошибке получили почти по 60 мг препарата Лемтрада (т.е. полную дозу начального курса лечения) в одной инфузии, что привело к развитию тяжёлых нежелательных реакций (головная боль, сыпь, гипотензия или синусовая тахикардия). Применение препарата Лемтрада в дозах, превышающих изученные в клинических исследованиях, может увеличить интенсивность и/или продолжительность инфузионных реакций или усилить воздействие препарата на иммунную систему.

Лечение

Антидот при передозировке препарата Лемтрада неизвестен. Лечение заключается в прекращении применения препарата и проведении терапии, поддерживающей основные функции организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA34.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Алемтузумаб – это гуманизированное IgG1 каппа моноклональное антитело к гликопротеинам CD52 с молекулярной массой 21–28 кДа. Производится по технологии рекомбинантной ДНК с использованием суспензионной культуры клеток яичника китайского хомячка. Алемтузумаб представляет собой человеческий IgG1 (вариабельные и константные участки каппа цепи) с участками, определяющими комплементарность, полученными от моноклональных антител мыши (крысы). Молекулярная масса антитела составляет примерно 150 кДа.

Алемтузумаб связывается с гликопротеинами CD52, которые присутствуют в больших количествах на поверхности В- и Т-лимфоцитов, и в более низких количествах – на поверхности естественных клеток-киллеров, моноцитов и макрофагов. На поверхности нейтрофилов, плазматических клеток и стволовых клеток костного мозга гликопротеины CD52 не определяются или определяются в небольших количествах. Действие

алемтузумаба реализуется путем антители-зависимого цитолиза и комплемент-опосредованного лизиса, которые развиваются после связывания алемтузумаба с В- и Т-лимфоцитами.

Точный механизм действия алемтузумаба при рассеянном склерозе до конца не изучен, но, предположительно, может быть связан с иммуномодулирующим эффектом после истощения популяции лимфоцитов и их последующей репопуляции, включая:

- изменение количества, процентного соотношения и свойств некоторых субпопуляций лимфоцитов после лечения,
- увеличение количества субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов,
- увеличение количества Т- и В-лимфоцитов памяти,
- транзитное влияние на врожденную иммунную систему (например, на нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры).

Снижение препаратом Лемтрада количества циркулирующих В- и Т-лимфоцитов и их последующая репопуляция уменьшает вероятность обострения рассеянного склероза, что, в конечном счете, замедляет прогрессирование заболевания.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Лемтрада снижает количество циркулирующих В- и Т-лимфоцитов после каждого курса лечения с наименьшими наблюдавшимися значениями их количества через месяц после курса лечения. Со временем популяция лимфоцитов восстанавливается, при этом восстановление популяции В-клеток обычно завершается в течение 6 месяцев. Количество лимфоцитов с экспрессией CD3⁺ и CD4⁺ увеличивается до нормы гораздо медленнее и обычно не восстанавливается до исходных значений к 12 месяцу после лечения. Приблизительно у 40 % пациентов общее количество лимфоцитов достигало нижней границы нормы через 6 месяцев после каждого курса лечения, а приблизительно у 80 % пациентов общее количество лимфоцитов достигало нижней границы нормы через 12 месяцев после каждого курса лечения.

На нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы и естественные клетки-киллеры препарат Лемтрада оказывает только кратковременное воздействие.

Влияние на фертильность у мужчин

Данные небольшой выборки пациентов мужского пола, принимавших участие в двух клинических исследованиях III фазы (N=13), свидетельствуют о том, что лечение алемтузумабом не оказывает нежелательного влияния на качество спермы, ее количество или подвижность сперматозоидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Лемтрада оценивались у пациентов с РРС в 3-х

рандомизированных клинических исследованиях с активным препаратом сравнения и с сокрытием выбора метода лечения от оценивающего результат специалиста и одном не контролируемом активным препаратом продолжении клинического исследования с сокрытием выбора метода лечения от оценивающего результат специалиста.

Тяжесть обострений

Кроме влияния на частоту обострений, дополнительный анализ, проведенный в рамках исследования 3 фазы (SAMMS323), показал, что, по сравнению с использованием ИФНбета-1а, применение препарата Лемтрада в дозе 12 мг в сутки приводило к значимому снижению числа пациентов с тяжелыми обострениями (снижение на 61 %, $p=0,0056$), а также к значимому снижению числа обострений, требующих назначения глюкокортикостероидов (снижение на 58 %, $p<0,0001$).

Подтвержденное уменьшение инвалидизации

Сохранение на протяжении 6 месяцев уменьшения баллов по шкале EDSS, по меньшей мере, на 1 балл при исходном балле ≥ 2 расценивалось как подтвержденное уменьшение инвалидизации. Подтвержденное уменьшение инвалидизации является мерой устойчивого улучшения с точки зрения инвалидизации. В рамках исследования 3 фазы этого показателя достигли 29 % пациентов, получавших препарат Лемтрада, и лишь 13 % пациентов, получавших ИФНбета-1а подкожно. Различие было статистически значимым ($p=0,0002$).

Данные долгосрочного исследования по эффективности

В продолженном исследовании были получены данные по эффективности среди пациентов, наблюдавшихся до 6 лет после включения в исследования 3 фазы. В продолженное исследование 4 вошли 91,8 % пациентов, получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг в исследованиях CARE-MS I и CARE-MS-II.

Абсолютное снижение среднегодовой частоты обострений у пациентов, изначально получавших препарат Лемтрада, оставалось низким на протяжении всего исследования, при этом сохранялся высокий процент пациентов, у которых не было обострений в течение всех лет наблюдения. У большинства пациентов не наблюдалось подтвержденного прогрессирования инвалидизации. Средние показатели степени инвалидизации на протяжении всего наблюдения были стабильными или улучшились. Через 6 лет после первого лечения препаратом Лемтрада 32,7 % и 42,5 % пациентов из исследований CARE-MS I и CARE-MS-II, соответственно, достигли подтвержденного уменьшения инвалидизации.

Пациенты также продолжали демонстрировать низкие риски образования новых T2 или контрастируемых гадолинием очагов на МРТ. Объем очагов T2 оставался меньшим в течение всего периода наблюдения, чем до первоначального лечения препаратом Лемтрада

(среднее процентное изменение на 6-й год составляло -8,5 и -0,1 для исследования I и 2, соответственно), только с небольшими колебаниями в разные годы наблюдения. Медиана ежегодного процентного изменения (уменьшения) паренхиматозной фракции головного мозга была ниже в течение периода продолженного исследования, чем в предыдущих исследованиях 3 фазы. Примерно половина (51,2 %) пациентов, которые первоначально получили препарат Лемтрада в дозе 12 мг/сутки в исследованиях CARE-MS I и CARE-MS-II, и которые были включены в продолженное исследование, получили только начальные 2 курса лечения препаратом Лемтрада и никакого другого лечения заболевания в течение 6 лет наблюдения.

Эти результаты демонстрируют стабильную эффективность препарата Лемтрада в снижении риска развития обострения рассеянного склероза, подавлении образования очагов рассеянного склероза, замедлении потери объема головного мозга (атрофии головного мозга) и прогрессирования инвалидизации при отсутствии непрерывного лечения.

Дополнительное лечение в случае необходимости

В открытом продолжении клинических исследований препарата Лемтрада некоторые пациенты «в случае необходимости» (при документальном подтверждении возобновления активности рассеянного склероза) получали дополнительные дозы препарата. В рамках дополнительных курсов препарат Лемтрада в дозе 12 мг в сутки вводили на протяжении 3 дней подряд (суммарная доза 36 мг), по меньшей мере, через 12 месяцев после предыдущего курса лечения. Польза и риски >2 курсов лечения до конца не установлены, однако полученные результаты позволяют предположить, что дополнительные курсы терапии не привели к изменению профиля безопасности. Дополнительные курсы терапии должны проводиться не ранее, чем через 12 месяцев после предыдущего курса.

В рамках продолженного исследования 40 % пациентов, первоначально получавших препарат Лемтрада в дозе 12 мг/сут в исследовании CARE-MS I или CARE-MS-II, получали дополнительные курсы в связи с подтвержденными документально показателями активности рассеянного склероза (обострение и/или МРТ-изменения) при решении лечащего врача о возобновлении лечения. Дополнительный(ые) курс(ы) препарата Лемтрада назначали по 12 мг/сутки в течение 3 последовательных дней (общая доза 36 мг), по меньшей мере, через 12 месяцев после предыдущего курса лечения.

Эти данные показывают, что пациенты с обострением рассеянного склероза после предыдущего курса лечения препаратом Лемтрада могут достичь клинического улучшения по клиническим и МРТ-показателям (снижение частоты обострений в пересчете на год, уменьшение количества и размеров очагов и стабилизация или снижение степени

инвалидизации) после дополнительных курсов лечения препаратом Лемтрада.

Преимущества и риски, связанные с 5 или более курсами лечения, не были полностью установлены, но результаты свидетельствуют о том, что профиль безопасности не меняется с дополнительными курсами. В случае необходимости проведения дополнительных курсов лечения их необходимо проводить, по меньшей мере, через 12 месяцев после предыдущего курса.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику алемтузумаба оценивали в исследовании с участием 216 пациентов с РРС, получавших внутривенные инфузии препарата в дозах 12 мг или 24 мг в сутки в течение 5 дней подряд, а затем – в течение 3 дней подряд через 12 месяцев после начального курса терапии. Концентрация алемтузумаба в сыворотке крови в пределах одного курса лечения возрастала после введения каждой последующей дозы, а максимальная концентрация (C_{max}) достигалась после последней инфузии курса. Введение препарата в дозе 12 мг в сутки позволяло достичь значение C_{max} , равное 3014 нг/мл, на 5 сутки начального курса лечения и 2276 нг/мл – на 3 сутки второго курса лечения. Период полувыведения составлял приблизительно 2 дня и его значения существенно не различались в ходе начального и последующего курсов терапии; концентрации в сыворотке крови в течение приблизительно 30 дней после каждого курса лечения были низкими или неопределяемыми.

Алемтузумаб - белок, предполагаемым путем метаболизма которого является распад на небольшие пептиды и отдельные аминокислоты под действием широко распространенных протеолитических ферментов. Классические исследования биотрансформации не проводились.

Фармакокинетика препарата не изучалась у пациентов в возрасте 55 лет и старше. Популяционная фармакокинетика препарата Лемтрада лучше всего описывается линейной, двухкамерной моделью. Системный клиренс снижается с количеством лимфоцитов вследствие потери CD52 антигена на периферии, однако его снижение от курса 1 до курса 2 было менее 20 %. Центральный объем распределения был пропорционален массе тела и приближался к объему внеклеточной жидкости (14,1 л), что подтверждает преимущественное распределение алемтузумаба в крови и интерстициальном пространстве. Не наблюдалось влияния возраста, расовой принадлежности или пола на фармакокинетику алемтузумаба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетата дигидрат

Фосфатный забуференный солевой раствор pH 7,2, который содержит:

- калия хлорид
- калия дигидрофосфат
- натрия хлорид
- динатрия гидрофосфат безводный
- полисорбат-80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,2 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа номинальной вместимостью 2 мл, которые укупоривают серыми бутылкаучуковыми пробками и закатывают алюминиевыми колпачками, снабженными отрывными пластиковыми дисками.

По 1 флакону в пластиковой ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Содержимое флакона перед введением следует визуально проверить на наличие твердых частиц и изменение цвета. Не использовать препарат в случае наличия в концентрате видимых частиц или изменения цвета.

Не встряхивать флакон перед использованием.

Для внутривенного введения следует набрать 1,2 мл концентрата из флакона в стерильный шприц, соблюдая правила асептики. Ввести набранный концентрат в 100 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий или раствора декстрозы (глюкозы) (5 %) для инфузий. Нельзя разводить данный лекарственный препарат другими растворами. Осторожно перевернуть емкость для перемешивания раствора.

Препарат Лемтрада не содержит антимикробных консервантов и, следовательно,

необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы сохранить приготовленный раствор в стерильном состоянии. Рекомендуется вводить разведенный препарат немедленно. Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Любое количество неиспользованного лекарственного средства или отходы после его использования должны быть утилизированы в соответствии с местными нормативными требованиями.

Длительность внутривенной инфузии составляет приблизительно 4 часа. Если инфузия плохо переносится пациентом, можно уменьшить скорость введения препарата.

В случае крайней необходимости допускается хранение готового для применения раствора в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C не более 8 часов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Санофи Б.В.

адрес: Паашевельвег 25, 1105 ВР Амстердам

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лемтрада доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>