

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лемтрада®

наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия.

Джензайм Лтд., Великобритания.

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

ЗАО «Санofi-Авентис Восток», Россия.

ООО «Нанолек», Россия.

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » **13 09 21** 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Побочное действие</p> <p><u>Резюме профиля безопасности</u></p> <p>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</p>	<p>Побочное действие</p> <p><u>Резюме профиля безопасности</u></p> <p>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</p>

139161

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 (SAMMS223) оценивали безопасность и эффективность препарата Лемтрада® у пациентов с РРС в течение 3-х лет. В неконтролируемом (не сравнительном) продолжении клинических исследований (исследование 4) (SAMMS03409), оценивался длительный период (4 дополнительных года) безопасности и эффективности препарата Лемтрада® у пациентов, участвующих 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, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), нефропатии и цитопении), инфузионные реакции и инфекционные заболевания.

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

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 (SAMMS223) оценивали безопасность и эффективность препарата Лемтрада® у пациентов с РРС в течение 3-х лет. В неконтролируемом (не сравнительном) продолжении клинических исследований (исследование 4) (SAMMS03409), оценивался длительный период (4 дополнительных года) безопасности и эффективности препарата Лемтрада® у пациентов, участвующих 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, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (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

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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). 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 системных органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых водыващих путей, герпетические	Инфекции, вызванные вирусом Herpes zoster ² , инфекции нижних дыхательных путей, гастроэ	Онихомикоз, гингивит, микозы кожи, тонзиллит, острый синусит, целлюлит, пневмонит, туберкулез, цитомега		Листериоз/листериозный менингит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр

дыхательных путей.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции). 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 системных органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых водыващих путей, герпетические	Инфекции, вызванные вирусом Herpes zoster ² , инфекции нижних дыхательных путей, гастроэ	Онихомикоз, гингивит, микозы кожи, тонзиллит, острый синусит, целлюлит, пневмонит, туберк		Листериоз/листериозный менингит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр

Изменение № 2 к ЛП-003714-21072020 С. 4

	инфекции ¹	нтерит, кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов	ловирусная инфекция				инфекции ¹	нтерит, кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов	улез, цитомегаловирусная инфекция		
Новообразованная доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)		Папилломакожи				Новообразованная доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)		Папилломакожи			
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			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		
Нарушения со стороны		Синдром высвобождения		Гемофагитарн		Нарушения со стороны		Синдром высвобождения	Гемофагитарный		

Изменение № 2 к ЛП-003714-21072020 С. 5

иммунной системы		я цитокинов*, гиперчувствительность, включая анафилаксию*		ый лимфоцитоз		иммунной системы		я цитокинов*, гиперчувствительность, включая анафилаксию*		лимфоцитоз	
Нарушения со стороны эндокринной системы	Диффузный токсический зоб, гипертиреоз, гипотиреоз	Аутоиммунный тиреоидит, включая подострый тиреоидит, зоб, положительный тест на антитиреоидные антитела				Нарушения со стороны эндокринной системы	Диффузный токсический зоб, гипертиреоз, гипотиреоз	Аутоиммунный тиреоидит, включая подострый тиреоидит, зоб, положительный тест на антитиреоидные антитела			
Метаболизм и расстройства питания			Снижение аппетита			Метаболизм и расстройства питания			Снижение аппетита		
Психические расстройства		Бессонница*, тревога, депрессия				Психические расстройства		Бессонница*, тревога, депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Обострение рассеянного склероза, головкружения*, гипестезия, парестезия, тремор, дисгевзия*, мигрень*	Нарушение чувствительности, гиперестезия, головная боль, напряжение		Инсульт (ишемический и геморрагический)**, расслоение (диссекция) цервикцефальных артерий**	Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*	Обострение рассеянного склероза, головкружения*, гипестезия, парестезия, тремор, дисгевзия*, мигрень*	Нарушение чувствительности, гиперестезия, головная боль, напряжение		Инсульт (ишемический и геморрагический)**, расслоение (диссекция) цервикцефальных артерий**
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит, эндокринная офтальмопатия, нечеткость зрения	Диплопия			Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит, эндокринная офтальмопатия, нечеткость зрения	Диплопия		
Наруш		Вертиг	Ушная			Наруш		Вертиг	Ушная		

ения со сторон ы органа слуха и равнове сия		о	боль			ения со сторон ы органа слуха и равнове сия		о	боль		
Наруш ения со сторон ы сердца	Тахика рдия*	Брадика рдия*, ощуще ние сердце биения *	Фибрилл яция предсерд ий*		Ишеми я миокар да**, инфарк т миокар да**	Наруш ения со сторон ы сердца	Тахика рдия*	Брадика рдия*, ощуще ние сердце биения *	Фибрилл яция предсе рдий*		Ишеми я миокар да**, инфарк т миокар да**
Наруш ения со сторон ы сосудов	Прилив ы*	Артери альная гипоте нзия*, артери альная гиперте нзия*				Наруш ения со сторон ы сосудов	Прилив ы*	Артери альная гипоте нзия*, артери альная гиперте нзия*			
Наруш ения со сторон ы дыхате льной систем ы, органов грудно й клетки и средост ения		Одышк а*, кашель, носово е кровоте чение, икота, орофар ингаль ная боль, астма	Чувств стеснен ия в глотке*, раздраже ние глотки		Легочн ое альвеол ярное кровоте чение* *	Наруш ения со сторон ы дыхате льной систем ы, органов грудно й клетки и средост ения		Одышк а*, кашель, носово е кровоте чение, икота, орофар ингаль ная боль, астма	Чувств о стеснен ия в глотке*, раздра жение глотки		Легочн ое альвеол ярное кровоте чение* *
Наруш ения со сторон ы желудо чно- кишечн ого тракта	Тошнот а*	Боль в животе, рвота, диарея, диспеп сия*, стомат ит	Запор, гастроэ зофагеаль ная рефлюкс ная болезнь, кровоточ ивость десен, сухость во рту, дисфагия , желудоч но- кишечны е расстрой ства, гематохе зия (кровь в кале)			Наруш ения со сторон ы желудо чно- кишечн ого тракта	Тошнот а*	Боль в животе, рвота, диарея, диспеп сия*, стомат ит	Запор, гастроэ зофагеа льная рефлюкс ная болезнь , кровот очивос ть десен, сухость во рту, дисфа гия, желудо чно- кишечн ые расстро йства, гематох езия (кровь в кале)		
Наруш ения со сторон ы печени и желчев ыводя щих путей		Повыш ение активн ости аспарта тамино трансф еразы (АСТ), повыш	Холецис тит, включая некальку лезный холецис тит и острый некальку лезный		Аутоим мунны й гепатит , гепатит , ассоци	Наруш ения со сторон ы печени и желчев ыводя щих путей		Повыш ение активн ости аспарта тамино трансф еразы (АСТ), повыш	Холецис тит, включая некальку лезный холецис тит и острый		Аутоим мунны й гепатит , гепатит , ассоци

Изменение № 2 к ЛП-003714-21072020 С. 7

		ение активн ости аланин аминот рансфе разы (АЛТ)	холецист ит		ирован ный с вирусо м Эпште йна- Барр			ение активн ости аланин аминот рансфе разы (АЛТ)	некальк улезны й холеци стит		ирован ный с вирусо м Эпште йна- Барр
Наруш ения со сторон ы кожи и подкож ных тканей	Крапив ница*, сыпь*, зуд*, генерал изован ная сыпь*	Эритем а*, кровоп одтеки, алопеци я, повыш енное потоот делени е, акне, пораже ние кожи, дермат ит	Волдыри , ночная потливос ть, отечность лица, экзема			Наруш ения со сторон ы кожи и подкож ных тканей	Крапив ница*, сыпь*, зуд*, генерал изован ная сыпь*	Эритем а*, кровоп одтеки, алопеци я, повыш енное потоот делени е, акне, пораже ние кожи, дермат ит	Волдыри, ночная потливос ть, отечнос ть лица, экзема		
Наруш ения со сторон ы скелетн о- мышеч ной и соедин ительн ой ткани		Миалги я, мышеч ная слабост ь, артралг ия, боль в спине, боль в конечн остях, мышеч ные спазмы, боль в шее, костно- мышеч ные боли	Костно- мышечн ая скованно сть, дискомф орт в конечнос тях			Наруш ения со сторон ы скелетн о- мышеч ной и соедин ительн ой ткани		Миалги я, мышеч ная слабост ь, артралг ия, боль в спине, боль в конечн остях, мышеч ные спазмы, боль в шее, костно- мышеч ные боли	Костно- мышеч ная скован ность, дискомф орт в конечн остях		
Наруш ения со сторон ы почек и мочеви водящи х путей		Протеи нурия, гематур ия	Нефроли тиаз, кетонури я, нефропа тии, включая анти- ГБМ болезнь			Наруш ения со сторон ы почек и мочеви водящи х путей		Протеи нурия, гематур ия	Нефрол итиаз, кетону рия, нефроп атии, включая анти- ГБМ болезнь		
Наруш ения со сторон ы половы х органов и молочн ой железы		Менорр агия, нерегул ярные менстр уации	Цервика льная дисплази я, аменорея			Наруш ения со сторон ы половы х органов и молочн ой железы		Менорр агия, нерегул ярные менстр уации	Цервик альная дисплази я, аменор ея		
Общие наруше ния и наруше ния в месте введен ия	Пирекс ия (повыш ение темпер атуры тела)*, усталос ть*, озноб*	Диском форт в грудно й клетке*, боль*, перифе рическ ий отек,				Общие наруше ния и наруше ния в месте введен ия	Пирекс ия (повыш ение темпер атуры тела)*, усталос ть*, озноб*	Диском форт в грудно й клетке*, боль*, перифе рическ ий отек,			

		астения, гриппо-подобное состояние, общий дискомфорт (чувство общего недомогания), боль в месте внутривенного введения препарата						астения, гриппо-подобное 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					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, отравления и процедурные осложнения		Контузия, связанные с инфузий реакциями						Контузия, связанные с инфузий реакциями				

¹ Термин «герпетические инфекции» включает в себя следующие ТПУ: герпес полости рта, простой герпес, генитальный герпес, герпес-вирусная инфекция, простой

¹ Термин «герпетические... инфекции» включает в себя следующие ТПУ: герпес полости рта, простой герпес, генитальный герпес, герпес-вирусная инфекция, простой

<p>генитальный герпес, кожный герпес, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes simplex, простой герпес с положительным серологическим исследованием.</p>	<p>генитальный герпес, кожный герпес, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes simplex, простой герпес с положительным серологическим исследованием.</p>
<p>² Термин «инфекции, вызванные вирусом Herpes zoster» включает в себя следующие ТПУ: опоясывающий лишай, кожный диссеминированный лишай, опоясывающий герпес с поражением глаза, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes zoster, неврологическая инфекция, вызванная вирусом Herpes zoster, менингит, вызванный вирусом Herpes zoster.</p>	<p>² Термин «инфекции, вызванные вирусом Herpes zoster» включает в себя следующие ТПУ: опоясывающий лишай, кожный диссеминированный лишай, опоясывающий герпес с поражением глаза, офтальмогерпес, вызванный вирусом Herpes zoster, неврологическая инфекция, вызванная вирусом Herpes zoster, менингит, вызванный вирусом Herpes zoster.</p>
<p>*Нежелательные реакции, которые включают связанные с инфузией реакции (СИР).</p>	<p>*Нежелательные реакции, которые включают связанные с инфузией реакции (СИР).</p>
<p>**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.</p>	<p>**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.</p>
<p><i>Нейтропения</i></p> <p>Сообщалось о случаях тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) в течение 2 месяцев после инфузии препарата Лемтрада[®].</p>	<p><i>Нейтропения</i></p> <p>Сообщалось о случаях тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) в течение 2 месяцев после инфузии препарата Лемтрада[®].</p>
<p><i>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p><i>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (см. раздел «Особые указания»).</p>

<p><u>Описание отдельных нежелательных реакций</u></p> <p>Виды нежелательных реакций (НР) (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.</p> <p>Связанные с инфузией реакции наблюдались чаще во время первого курса лечения, чем при последующих.</p> <p>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 побочных реакций со стороны щитовидной железы была самой высокой в течение третьего года наблюдения и затем</p>	<p><i>Саркоидоз</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития саркоидоза.</p> <p><u>Описание отдельных нежелательных реакций</u></p> <p>Виды нежелательных реакций (НР) (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.</p> <p>Связанные с инфузией реакции наблюдались чаще во время первого курса лечения, чем при последующих.</p> <p>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</p>
---	--

<p>снижалась.</p> <p><i>Иммуногенность</i></p> <p>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 <i>in vitro</i> 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[®] <i>in vitro</i>. 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</p>	<p>снижалась.</p> <p><i>Иммуногенность</i></p> <p>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 <i>in vitro</i> 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[®] <i>in vitro</i>. 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</p>
---	---

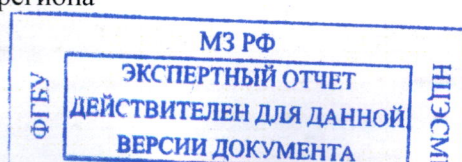
<p>алемтузумабу или ингибирующих антител к алемтузумабу и снижением эффективности, изменением фармакодинамики или развитием нежелательных реакций, включая связанные с инфузиями реакции, не выявлено. Высокие титры антител к алемтузумабу, наблюдаемые у некоторых пациентов, ассоциировались с неполным истощением лимфоцитов после третьего или четвертого курса лечения, но явного влияния наличия антител к алемтузумабу на клиническую эффективность или профиль безопасности препарата Лемтрада® не наблюдалось.</p> <p>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.</p> <p><u>Опыт пострегистрационного применения алемтузумаба для лечения заболеваний, помимо рассеянного склероза</u></p> <p>Алемтузумаб был зарегистрирован в 2001 г. как средство для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (В-ХЛЛ). Нижеописанные нежелательные</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Опыт пострегистрационного применения алемтузумаба для лечения заболеваний, помимо рассеянного склероза</u></p> <p>Алемтузумаб был зарегистрирован в 2001 г. как средство для лечения В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (В-ХЛЛ). Нижеописанные нежелательные</p>
---	---

<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Аутоиммунные заболевания</i> <p>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 (гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране) 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</p>	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Аутоиммунные заболевания</i> <p>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 (гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране) 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</p>
---	---

<p>гемотрансфузией реакция «трансплантат против хозяина», которая завершилась летальным исходом.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Связанные с инфузией реакции</i> <p>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).</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> <p>У пациентов, которые для лечения состояний, отличных от рассеянного склероза, получали алемтузумаб с большей частотой и в более высоких дозах, чем дозы, используемые при рассеянном склерозе, наблюдались серьезные и иногда летальные вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции, в том числе возникающие вследствие реактивации латентных инфекций.</p>	<p>гемотрансфузией реакция «трансплантат против хозяина», которая завершилась летальным исходом.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Связанные с инфузией реакции</i> <p>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).</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i> <p>У пациентов, которые для лечения состояний, отличных от рассеянного склероза, получали алемтузумаб с большей частотой и в более высоких дозах, чем дозы, используемые при рассеянном склерозе, наблюдались серьезные и иногда летальные вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции, в том числе возникающие вследствие реактивации латентных инфекций.</p>
---	---

<p>У пациентов с В-ХЛЛ, получавших или не получавших лечение алемтузумабом, регистрировались случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Частота возникновения ПМЛ у получавших алемтузумаб пациентов с В-ХЛЛ не превышала общую частоту развития таких явлений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> 	<p>У пациентов с В-ХЛЛ, получавших или не получавших лечение алемтузумабом, регистрировались случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Частота возникновения ПМЛ у получавших алемтузумаб пациентов с В-ХЛЛ не превышала общую частоту развития таких явлений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>
<p>У пациентов с отличными от рассеянного склероза состояниями были отмечены случаи тяжелых кровотечений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нарушения со стороны сердца</i> 	<p>У пациентов с отличными от рассеянного склероза состояниями были отмечены случаи тяжелых кровотечений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нарушения со стороны сердца</i>
<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Лимфопролиферативные заболевания, связанные с вирусом Эпштейна-Барр</i> 	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Лимфопролиферативные заболевания, связанные с вирусом Эпштейна-Барр</i>
<p>В периоде пострегистрационного применения наблюдались лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна-Барр.</p>	<p>В периоде пострегистрационного применения наблюдались лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна-Барр.</p>

Руководитель Регуляторного Центра Экспертизы
Евразийского региона



139161