

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

160622

СОГЛАСОВАНО

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.

Евроапи ЮКей Лимитед, Великобритания.

Джензайм Ирландия Лимитед, Ирландия.

АО «Санофи Восток», Россия.

ООО «Нанолек», Россия.

наименование производителя, страна

Изменение № 7

160622

Дата внесения Изменения « ___ » _____ 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 и исследование 2 представляли собой двухлетние контролируемые активным</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 и исследование 2 представляли собой двухлетние</p>

142875

препаратом сравнения исследования с участием пациентов с РС, 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 РС в течение 3-х лет. В неконтролируемом (не сравнительном) продолжении клинических исследований (исследование 4) (CAMMS03409), 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.

контролируемые активным препаратом сравнения исследования с участием пациентов с РС, 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 РС 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, 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 и системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекции, вызванные вирусами	Онихомикоз, гингивит, микозы кожи,		Листериоз/листериозный менингит

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 ($\geq 1/100$ 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 и системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекции, вызванные вирусами	Онихомикоз, гингивит, микозы кожи,		Листериоз/листериозный менингит

	льных путей, инфекции мочевых путей, герпетические инфекции ¹	м Herpes zoster ² , инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов	тонзиллит, острый синусит, целлюлит, пневмонит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция		ит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барр		льных путей, инфекции мочевых путей, герпетические инфекции ¹	м Herpes zoster ² , инфекции нижних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз, грипп, ушные инфекции, пневмония, вагинальные инфекции, инфекции зубов	тонзиллит, острый синусит, целлюлит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция		ит, инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барр
Новообразованная доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи				Новообразованная доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)		Папиллома кожи			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения, лейкопения, включая нейтропению	Лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематокрита,	Панцитопения, гемолитическая анемия, приобретенная гемофилия А			Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения, лейкопения, включая нейтропению	Лимфаденопатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, снижение гематокрита,	Панцитопения, гемолитическая анемия, приобретенная гемофилия А	Гемофагоцитарный лимфогистицитоз, тромбоцитопеническая пурпура	

		обусловленно е анемие й, лейкоц итоз						обусловленно е анемие й, лейкоц итоз			
Нарушения со сторон ы иммунн ой систем ы		Синдро м высвоб ождени я цитоки нов*, гиперч увствит ельност ь, включа я анафил аксию*		Гемофа гоцитар ный лимфог истиоц итоз				Синдро м высвоб ождени я цитоки нов*, гиперч увствит ельност ь, включа я анафил аксию*	Саркои доз		
Нарушения со сторон ы эндокр инной систем ы	Диффу зный токсиче ский зоб, гиперт иреоз, гипоти реоз	Аутоим мунны й тиреоидит, включа я подост рый тиреоидит, зоб, положи тельны й тест на антити реоидн ые антител а						Аутоим мунны й тиреоидит, включа я подост рый тиреоидит, зоб, положи тельны й тест на антити реоидн ые антител а			
Метабо лизм и расстро йства питани я			Сниже ние аппетит а						Сниже ние аппетит а		
Психич еские расстро йства		Бессон ница*, тревога , депресс ия						Бессон ница*, тревога , депресс ия			
Нарушения со сторон ы нервно й систем ы	Головн ая боль*	Обостр ение рассеян ного склероз а, головок ружени е*, гипесте зия, паресте зия, тремор, дисгевз ия*, мигрень ь*	Наруш ение чувстви тельнос ти, гиперес тезия, головна я боль напряж ения		Инсуль т (ишеми ческий и геморр агическ ий)**, расслое ние (диссек ция) цервик оцефал ьных артери й**			Обостр ение рассеян ного склероз а, головок ружени е*, гипесте зия, паресте зия, тремор, дисгевз ия*, мигрень ь*	Наруш ение чувстви тельнос ти, гиперес тезия, головна я боль напряж ения		Инсуль т (ишеми ческий и геморр агическ ий)**, расслое ние (диссек ция) цервик оцефал ьных артери й**
Наруш		Конъю	Диплоп					Конъю	Диплоп		

ения со сторон ы органа зрения		нктиви т, эндокр инная офталь мопати я, нечетко сть зрения	ия			ения со сторон ы органа зрения		нктиви т, эндокр инная офталь мопати я, нечетко сть зрения	ия		
Наруш ения со сторон ы органа слуха и равнове сия		Вертиг о	Ушная боль			Наруш ения со сторон ы органа слуха и равнове сия		Вертиг о	Ушная боль		
Наруш ения со сторон ы сердца	Тахика рдия*	Брадик ардия*, ощуще ние сердце биения *	Фибрил ляция предсе рдий*		Ишеми я миокар да**, инфарк т миокар да**	Наруш ения со сторон ы сердца	Тахика рдия*	Брадик ардия*, ощуще ние сердце биения *	Фибрил ляция 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 ингеаль ная боль, астма	Чувств о стеснен ия в глотке*, , раздра жение 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 ингеаль ная боль, астма	Чувств о стеснен ия в глотке*, , раздра жение глотки, пневмо нит		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 зофагеа льная рефлюк сная болезнь , кровот очивос ть десен, сухость во рту, дисфаг ия, желудо чно- кишечн ые расстро йства, гематох			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 рефлюк сная болезнь , кровот очивос ть десен, сухость во рту, дисфаг ия, желудо чно- кишечн ые расстро йства, гематох		

			езия (кровь в кале)					езия (кровь в кале)		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланин аминотрансферазы (АЛТ)	Холецистит, включая некалькулезный холецистит и острый некалькулезный холецистит			Аутоиммунный гепатит, гепатит, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр		Повышение активности аспаргатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланин аминотрансферазы (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					Крапивница*, сыпь*, зуд*, генерализованная сыпь*	Эритема*, кровоподтеки, алопеция, повышенное потоотделение, акне, поражение кожи, дерматит	Волдыри, ночная потливость, отечность лица, экзема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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					Миалгия, мышечная слабость, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, мышечные спазмы, боль в шее, костно-мышечные боли	Костно-мышечная скованность, дискомфорт в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия, гематурия	Нефролитиаз, кетонурия, нефропатия, включая анти-ГБМ болезнь					Протеинурия, гематурия	Нефролитиаз, кетонурия, нефропатия, включая анти-ГБМ болезнь	
Нарушения со стороны половых органов		Меноррагия, нерегулярные менструации	Цервикальная дисплазия, аменорея					Меноррагия, нерегулярные менструации	Цервикальная дисплазия, аменорея	

молочной железой						молочной железой					
Общие нарушения и нарушения 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				Общие нарушения и нарушения 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			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, отравления и процедурные осложнения		Контузия, связанные с инфузий реакциями				Травмы, отравления и процедурные осложнения		Контузия, связанные с инфузий реакциями			
<p>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.</p>	<p>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.</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>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>Саркоидоз</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития саркоидоза.</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>Саркоидоз</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития саркоидоза.</p> <p><i>Болезнь Стилла взрослых</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития болезни Стилла взрослых.</p> <p><i>Аутоиммунный энцефалит</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения препарата сообщалось о случаях развития аутоиммунного энцефалита.</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><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 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</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 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</p>
--	--

<p>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 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</p>	<p>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 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</p>
---	---

<p>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 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"> • Аутоиммунные заболевания <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</p>	<p>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 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"> • Аутоиммунные заболевания <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</p>
--	--

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 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,

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 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,

<p>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 отличными от рассеянного склероза состояниями были отмечены случаи тяжелых кровотечений.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нарушения со стороны сердца</i> 	<p>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 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>В периоде пострегистрационного применения наблюдались лимфопролиферативные заболевания, ассоциирующиеся с вирусом Эпштейна-Барр.</p> <p>Особые указания</p> <p>Необходимо прекратить прием интерферонов бета и глатирамера ацетата за 28 дней до начала лечения препаратом Лемтрада®.</p> <p>Применение препарата Лемтрада® не рекомендуется для пациентов с неактивным заболеванием или у пациентов со стабильным течением заболевания на фоне терапии.</p> <p>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,</p>	<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>Особые указания</p> <p>Необходимо прекратить прием интерферонов бета и глатирамера ацетата за 28 дней до начала лечения препаратом Лемтрада®.</p> <p>Применение препарата Лемтрада® не рекомендуется для пациентов с неактивным заболеванием или у пациентов со стабильным течением заболевания на фоне терапии.</p> <p>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,</p>
---	---

<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Аутоиммунные заболевания</p>	<p>Аутоиммунные заболевания</p>
<p>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), и реже нефропатию (например, анти-ГБМ болезнь [гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране]), аутоиммунный гепатит, приобретенную гемофилию А, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП).</p>	<p>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), и реже нефропатию (например, анти-ГБМ болезнь [гломерулонефрит, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране]), аутоиммунный гепатит, приобретенную гемофилию А, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), саркоидоз.</p>
<p>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</p>	<p>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</p>

аутоиммунных нарушений. Пациенты и врачи должны быть информированы о вероятности 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). 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

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 удлинённого/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

<p>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 нераспознанно 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</p>	<p>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 нераспознанно 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</p>
--	--

<p>врачу.</p> <p>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.</p> <p>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 в большинстве случаев, развившихся при применении первого курса терапии. Потенциальный риск развития ИТП, связанный с дополнительными курсами лечения препаратом Лемтрада® пациентов с развившейся ИТП, неизвестен.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нефропатии</i> <p>Нефропатии, включая анти-ГБМ болезнь, наблюдались у 6 (0,4 %) пациентов с рассеянным склерозом, принимавших</p>	<p>врачу.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Нефропатии</i> <p>Нефропатии, включая анти-ГБМ болезнь, наблюдались у 6 (0,4 %) пациентов с рассеянным склерозом, принимавших</p>
--	--

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

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

<p>обратиться за медицинской помощью.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Заболевания щитовидной железы</i> <p>Нарушения со стороны эндокринной системы, включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы</p>	<p>обратиться за медицинской помощью.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Заболевания щитовидной железы</i> <p>Нарушения со стороны эндокринной системы, включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы</p>
--	--

<p>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-1a (ИНФбета-1a), 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 заболеваний щитовидной железы применялась стандартная медикаментозная терапия, однако некоторым пациентам потребовалось хирургическое вмешательство.</p> <p>В клинических исследованиях пациентам, у которых развивались заболевания щитовидной железы, допускалось</p>	<p>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-1a (ИФНбета-1a), 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 аутоиммунный гепатит, ранее развились аутоиммунные заболевания щитовидной железы. В клинических исследованиях пациентам, у которых развивались заболевания щитовидной</p>
--	---

<p>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.</p> <p>Исследования функции щитовидной железы, такие как контроль концентрации тиреотропного гормона, следует проводить до начала лечения и затем каждые 3 месяца в течение 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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).</p> <p>В клинических исследованиях у 74 % с исходными положительными титрами антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-</p>	<p>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.</p> <p>Исследования функции щитовидной железы, такие как контроль концентрации тиреотропного гормона, 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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).</p> <p>В клинических исследованиях у 74 % с исходными положительными титрами антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-</p>
--	---

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 (АИГ) и поражения печени*

Случаи аутоиммунного гепатита (в том числе с летальным исходом и случаи,

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 (АИГ) и поражения печени*

Случаи аутоиммунного гепатита (в том числе с летальным исходом и случаи,

<p>требующие трансплантации печени), вызывающие клинически значимое поражение печени, включая острую печеночную недостаточность, требующую трансплантации, были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Лемтрада® в пострегистрационном периоде. 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.</p> <p>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 аутоиммунного гепатита, инфекционных поражений печени и связанных с ними симптомах.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)</i> <p>В течение пострегистрационного периода</p>	<p>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.</p> <p>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 аутоиммунного гепатита, инфекционных поражений печени и связанных с ними симптомах.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)</i> <p>В течение пострегистрационного периода</p>
---	--

<p>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 последующего соответствующего лечения. 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.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз</i></p> <p>Во время пострегистрационного применения сообщалось о развитии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (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</p>	<p><i>Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз</i></p> <p>Во время пострегистрационного применения сообщалось о развитии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (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</p>

<p>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 учитывать возможность развития ГЛГ.</p>	<p>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 <u>предположить</u> диагноз ГЛГ.</p> <p><i>Болезнь Стилла взрослых (БСВ)</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения сообщалось о развитии БСВ у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®. БСВ является редким воспалительным заболеванием, требующим срочного обследования и лечения. У пациентов с БСВ 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.</p> <p><i>Аутоиммунный энцефалит</i></p> <p>В ходе пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития аутоиммунного энцефалита у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®. Аутоиммунный энцефалит</p>
---	--

<p>Связанные с инфузией реакции (СИР)</p> <p>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,</p>	<p>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.</p> <p>Связанные с инфузией реакции (СИР)</p> <p>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,</p>
---	--

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

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

<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Геморрагический инсульт</i> <p>У пациентов с доступной документацией было отмечено повышение артериального давления относительно исходного уровня перед развитием кровоизлияния. Большинство пациентов не имели явных факторов риска развития инсульта.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ишемия миокарда и инфаркт миокарда</i> <p>Было отмечено, что у некоторых пациентов во время инфузии артериальное давление и/или частота сердечных сокращений были временно не соответствующими нормальным значениям. Большинство пациентов не имели явных факторов риска развития ишемии или инфаркта миокарда.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Диссекция (расслоение) цервикоцефальных артерий</i> 	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Геморрагический инсульт</i> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ишемия миокарда и инфаркт миокарда</i> <p>Было отмечено, что у некоторых пациентов во время инфузии артериальное давление и/или частота сердечных сокращений были временно не соответствующими нормальным значениям. Некоторые пациенты, о которых сообщалось, были моложе 40 лет и не имели факторов риска ишемической болезни.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Диссекция (расслоение) цервикоцефальных артерий</i>
--	--

<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Легочное альвеолярное кровотечение</i> <p>Отмеченные временные случаи не были связаны с анти-ГБМ болезнью (синдром Гудпасчера).</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Тромбоцитопения</i> <p>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.</p>	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Легочное альвеолярное кровотечение</i> <p>Отмеченные временные случаи не были связаны с анти-ГБМ болезнью (синдром Гудпасчера).</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Тромбоцитопения</i> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Перикардит</i> <p>Сообщалось о редких случаях перикардита, перикардального выпота и других явлений со стороны перикарда, как проявление острой инфузионной реакции, так и с более поздним началом.</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Пневмонит</i> <p>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</p>
--	---

<p><i>Премедикация и контроль состояния пациента</i></p> <p>Для уменьшения тяжести инфузионных реакций рекомендуется проведение премедикации пациентов кортикостероидами непосредственно перед началом инфузии алемтузумаба 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®.</p> <p>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</p>	<p>(затрудненное дыхание/одышка, кашель, свистящее дыхание, боль или чувство сдавленности в груди и кровохарканье).</p> <p><i>Премедикация и контроль состояния пациента</i></p> <p>Для уменьшения тяжести инфузионных реакций рекомендуется проведение премедикации пациентов кортикостероидами непосредственно перед началом инфузии алемтузумаба 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®.</p> <p>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</p>
--	--

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-исследование и проводят оценку основных показателей жизнедеятельности, включая измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления.
- Выполняют лабораторные исследования (общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень активности трансаминаз в сыворотке крови, креатинин сыворотки крови, оценка

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-исследование и проводят оценку основных показателей жизнедеятельности, включая измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления.
- Выполняют лабораторные исследования (общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень активности трансаминаз в сыворотке крови, креатинин сыворотки крови, оценка

<p>функции щитовидной железы и клинический анализ мочи с микроскопией осадка).</p> <ul style="list-style-type: none">• Во время выполнения инфузии<ul style="list-style-type: none">○ Проводят непрерывный/частый (не реже 1 раза в час) мониторинг ЧСС, артериального давления и общего клинического состояния пациента:<ul style="list-style-type: none">▪ в случае развития серьезного нежелательного явления:<ul style="list-style-type: none">– прерывают инфузию;– до принятия решения о возобновлении терапии, выполняют медицинскую оценку состояния пациента, руководствуясь профилем нежелательных реакций препарата Лемтрада®;– при необходимости проводят соответствующее лечение.	<p>функции щитовидной железы и клинический анализ мочи с микроскопией осадка).</p> <ul style="list-style-type: none">• Во время выполнения инфузии<ul style="list-style-type: none">○ Проводят непрерывный/частый (не реже 1 раза в час) мониторинг ЧСС, артериального давления и общего клинического состояния пациента:<ul style="list-style-type: none">▪ в случае развития серьезного нежелательного явления:<ul style="list-style-type: none">– прерывают инфузию;– до принятия решения о возобновлении терапии, выполняют медицинскую оценку состояния пациента, руководствуясь профилем нежелательных реакций препарата Лемтрада®;– при необходимости проводят соответствующее лечение.
---	---

<p>▪ В случае развития у пациента клинических симптомов, свидетельствующих о развитии серьезных нежелательных реакций, связанных с инфузией препарата (ишемия миокарда, геморрагический инсульт, диссекция цервикоцефальных артерий или легочное альвеолярное кровотечение), следует рассмотреть возможность окончательного прекращения инфузии препарата Лемтрада®.</p> <p>• После выполнения инфузии</p> <ul style="list-style-type: none">○ 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 цервикоцефальных	<p>▪ В случае развития у пациента клинических симптомов, свидетельствующих о развитии серьезных нежелательных реакций, связанных с инфузией препарата (ишемия миокарда, геморрагический инсульт, диссекция цервикоцефальных артерий или легочное альвеолярное кровотечение), следует прекратить инфузию препарата Лемтрада®.</p> <p>• После выполнения инфузии</p> <ul style="list-style-type: none">○ 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 цервикоцефальных
--	--

<p>артерий или альвеолярного кровоизлияния в легких), вплоть до полного разрешения симптомов.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Время наблюдения должно быть увеличено соответствующим образом. 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. 	<p>артерий или альвеолярного кровоизлияния в легких), вплоть до полного разрешения симптомов.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.
<p><i>Инфекционные заболевания</i></p> <p>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</p>	<p><i>Инфекционные заболевания</i></p> <p>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</p>

<p>мг, тогда как в группе пациентов, получавших интерферон бета-1а (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.</p> <p>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</p>	<p>мг, тогда как в группе пациентов, получавших подкожно интерферон бета-1а (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.</p> <p>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</p>
--	---

исследованиях.

- *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — 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.

В рамках клинических исследований алемтузумаба у пациентов с рассеянным склерозом не было зарегистрировано ни одного случая ПМЛ. Случаи развития ПМЛ наблюдались в пострегистрационном периоде у пациентов с другими факторами риска, особенно у пациентов, ранее получавших терапию препаратами для лечения рассеянного склероза, применение которых связано с развитием ПМЛ.

Результаты МРТ могут явно указывать на наличие заболевания еще до появления клинических признаков или симптомов. Случаи развития ПМЛ, которые

исследованиях.

- *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)*

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — 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

<p>диагностировали на основании результатов МРТ и выявления ДНК вируса JC в спинномозговой жидкости при отсутствии клинических признаков или симптомов, характерных для ПМЛ, были зарегистрированы у пациентов, получавших другие препараты для лечения рассеянного склероза, связанные с развитием ПМЛ. У многих из этих пациентов в дальнейшем проявились симптомы ПМЛ. Поэтому может быть рекомендован МРТ-контроль симптомов, которые могут быть вероятно связаны с ПМЛ, в том числе до начала лечения препаратом Лемтрада®, и при любых подозрениях следует проводить дальнейшее обследование с целью ранней диагностики ПМЛ в случае наличия таковой. После прекращения применения другого препарата для лечения рассеянного склероза, связанного с развитием ПМЛ, сообщалось о снижении уровня смертности и заболеваемости вследствие ПМЛ у пациентов с диагностированным бессимптомным заболеванием по сравнению с пациентами, у которых при диагностике присутствовали характерные клинические признаки и симптомы ПМЛ. Неизвестно, связаны ли эти различия с ранним выявлением и прекращением лечения рассеянного склероза или с различиями в характеристиках заболевания у этих пациентов.</p>	<p>рассеянного склероза с известным риском развития ПМЛ.</p> <p>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, осуществляющими 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.</p>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванная вирусом <i>Varicella zoster</i></i> <p>В клинических исследованиях серьезные инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (<i>Varicella zoster</i>), 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 %).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванная вирусом <i>Varicella zoster</i></i> <p>В клинических исследованиях серьезные инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы (<i>Varicella zoster</i>), 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 %).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека</i> <p>У пациентов, получавших препарат Лемтрада® в дозе 12 мг, отмечались случаи инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ) (2 %), включая цервикальную дисплазию и аногенитальные бородавки. Рекомендуется проводить ежегодный осмотр всех пациентов (особенно женского пола) для выявления ВПЧ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека</i> <p>У пациентов, получавших препарат Лемтрада® в дозе 12 мг, отмечались случаи инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ) (2 %), включая цервикальную дисплазию и аногенитальные бородавки. Рекомендуется проводить ежегодный осмотр всех пациентов (особенно женского пола) для выявления ВПЧ.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Цитомегаловирусная инфекция</i> <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Цитомегаловирусная инфекция</i> <p>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</p>

<p>клиническая оценка для исключения цитомегаловирусной инфекции во время и в течение как минимум двух месяцев после каждого курса лечения препаратом Лемтрада®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванные вирусом Эпштейна-Барр</i> <p>Сообщалось о развитии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, включая тяжелые и иногда летальные случаи гепатита, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр, у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Туберкулез</i> <p>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 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Листерииоз/Листерииозный менингит</i> <p>У пациентов, получавших лечение</p>	<p>клиническая оценка для исключения цитомегаловирусной инфекции во время и в течение как минимум двух месяцев после каждого курса лечения препаратом Лемтрада®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Инфекция, вызванные вирусом Эпштейна-Барр</i> <p>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®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Туберкулез</i> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Листерииоз/Листерииозный менингит</i> <p>У пациентов, получавших лечение</p>
--	--

<p>препаратом Лемтрада[®], отмечались случаи развития листериоза/листериозного 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 <i>Listeria monocytogenes</i>, 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 одного месяца после лечения препаратом Лемтрада[®].</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Микозы</i> <p>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 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Пневмонит</i> 	<p>препаратом Лемтрада[®], отмечались случаи развития листериоза/листериозного 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 <i>Listeria monocytogenes</i>, 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[®].</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Микозы</i> <p>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 %).</p>
---	---

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 (учащение дыхания, кашель, свистящее дыхание, боль или чувство сдавленности в груди и кровохарканье).

- *Дополнительная информация*

Если у пациента наблюдается тяжелое активное инфекционное заболевание, врач должен отложить начало лечения препаратом Лемтрада® до достижения полного контроля над течением 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.

Препарат Лемтрада® для лечения рассеянного склероза не применялся одновременно или сразу после курсов противоопухолевой или иммуносупрессивной терапии.

Одновременное применение препарата Лемтрада® с любыми другими из этих

- *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

<p>препаратов может повысить риск иммуносупрессии.</p> <p>Нет данных о влиянии препарата Лемтрада® на реактивацию вирусов гепатита В (ВГ-В) или гепатита С (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 на носительство вирусов ВГ-В и/или ВГ-С. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Лемтрада® носителям вирусов ВГ-В и/или ВГ-С, поскольку есть риск реактивации вируса и развития необратимой печеночной недостаточности у пациентов этой группы.</p>	<p>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.</p> <p>Нет данных о влиянии препарата Лемтрада® на реактивацию вирусов гепатита В (ВГ-В) или гепатита С (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.</p>
<p><i>Инсульт и расслоение (диссекция) стенок цервикоцефальных артерий</i></p>	<p><i>Инсульт и расслоение (диссекция) стенок цервикоцефальных артерий</i></p>
<p>При пострегистрационном применении алемтузумаба сообщалось о серьезных и жизнеугрожающих инсультах (ишемический и геморрагический) и</p>	<p>При пострегистрационном применении алемтузумаба сообщалось о серьезных и жизнеугрожающих инсультах (ишемический и геморрагический) и</p>

расслоении стенок цервикоцефальных 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 цервикоцефальных 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

расслоении стенок цервикоцефальных 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 цервикоцефальных 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.	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.	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.
<i>Злокачественные новообразования</i>	<i>Злокачественные новообразования</i>
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.	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.
<i>Контрацепция</i>	<i>Контрацепция</i>
Трансплацентарное поступление алемтузумаба в кровь плодов и возможность фармакологического действия на них препарата Лемтрада® наблюдались у	Трансплацентарное поступление алемтузумаба в кровь плодов и возможность фармакологического действия на них препарата Лемтрада® наблюдались у

<p>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®.</p>	<p>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®.</p>
<p>Вакцинация</p> <p>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.</p>	<p>Вакцинация</p> <p>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.</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Тестирование на наличие антител к вирусу ветряной оспы (Varicella zoster)/вакцинация против инфекции, вызванной вирусом Varicella zoster</p>	<p>Тестирование на наличие антител к вирусу ветряной оспы (Varicella zoster)/вакцинация против инфекции, вызванной вирусом Varicella zoster</p>
<p>Как и в случае с любым другим иммуномодулирующим препаратом, до начала курса лечения препаратом Лемтрада® пациентам с отсутствием в анамнезе ветряной оспы и вакцинации</p>	<p>Как и в случае с любым другим иммуномодулирующим препаратом, до начала курса лечения препаратом Лемтрада® пациентам с отсутствием в анамнезе ветряной оспы и вакцинации</p>

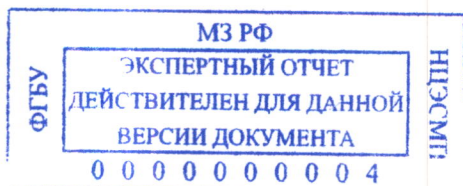
<p>против инфекции, вызванной вирусом <i>Varicella zoster</i>, следует пройти тестирование на антитела к вирусу <i>Varicella zoster</i>. Вакцинацию пациентов с отрицательным тестом антител к вирусу <i>Varicella zoster</i> следует проводить до начала лечения препаратом Лемтрада®. Для того, чтобы эффект вакцинации проявился полностью, лечение препаратом Лемтрада® нужно назначать не ранее, чем через 6 недель после вакцинации.</p> <p>Рекомендуемые лабораторные исследования для наблюдения за пациентами</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>против инфекции, вызванной вирусом <i>Varicella zoster</i>, следует пройти тестирование на антитела к вирусу <i>Varicella zoster</i>. Вакцинацию пациентов с отрицательным тестом антител к вирусу <i>Varicella zoster</i> 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.</p> <p>Рекомендуемые лабораторные исследования для наблюдения за пациентами</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
--	--

<p>железы, например, определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) (до начала лечения и затем каждые 3 месяца).</p> <p>Дополнительная информация</p> <p>Неизвестно, влияет ли алемтузумаб на результаты рутинных лабораторных исследований.</p> <p>Не было никаких сообщений о злоупотреблении или зависимости в отношении препарата Лемтрада®.</p> <p>Организация, принимающая претензии от потребителей:</p> <p>Представительство АО «Санофи-авентис групп», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.</p>	<p>железы, например, определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) (до начала лечения и затем каждые 3 месяца).</p> <p>Дополнительная информация</p> <p>Неизвестно, влияет ли алемтузумаб на результаты рутинных лабораторных исследований.</p> <p>Не было никаких сообщений о злоупотреблении или зависимости в отношении препарата Лемтрада®.</p> <p>Организация, принимающая претензии от потребителей</p> <p>Представительство АО «Санофи-авентис групп», (Франция), Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00.</p>
--	---

Менеджер по регистрации



П.В. Ключников



142875