

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕМТРАДА
(LEMTRADA®)

Склад:

діюча речовина: алемтузумаб;

1,2 мл концентрату містить алемтузумабу 12 мг;

1 флакон містить 12 мг алемтузумабу;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат (E 339); динатрію едетат дигідрат; калію хлорид (E 508); калію дигідрофосфат (E 340); полісорбат 80 (E 433); натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий концентрат від безбарвного до злегка жовтого кольору, рН 7,0–7,4.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Селективні імуносупресанти. Алемтузумаб. Код АТХ L04A A34.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Алемтузумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, отриманим за технологією рекомбінантної ДНК і націленим на глікопротеїн CD52, який знаходиться на поверхні клітини та має молекулярну масу 21–28 кД. Алемтузумаб являє собою антитіло класу IgG1 каппа з людськими варіабельними каркасними і константними ділянками та ділянками, які визначають компліментарність, отриманими від мишачого моноклонального антитіла (продукованого в організмі щура). Приблизна молекулярна маса антитіла становить 150 кД.

Алемтузумаб зв'язується з CD52-антигеном клітинної поверхні, який у високих концентраціях присутній на лімфоцитах Т (CD3⁺) і В (CD19⁺) і у нижчих концентраціях — на природних клітинах-кілерах, моноцитах і макрофагах. CD52 виявляється у незначних концентраціях або не виявляється зовсім на нейтрофілах, плазмоцитах та стовбурових клітинах кісткового мозку. Дія алемтузумабу реалізується через антитілозалежний цитоліз клітин та комплементопосередкований лізис після поверхневоклітинного зв'язування з Т- і В-лімфоцитами.

Механізм, за рахунок якого препарат Лемтрада забезпечує свої терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі (РС), наразі точно не з'ясований. Проте дослідження вказують на наявність імуномодуючих ефектів шляхом елімінації та репопуляції лімфоцитів, в тому числі:

- зміни у кількості, співвідношенні та властивостях деяких підгруп лімфоцитів після застосування препарату;

- збільшення кількості регуляторних підгруп Т-клітин;
- збільшення кількості Т- і В-лімфоцитів пам'яті;
- транзиторний вплив на компоненти вродженого імунітету (тобто на нейтрофіли, макрофаги, НК-клітини).

Зменшення кількості циркулюючих В- і Т-клітин під дією препарату Лемтрада та їхня подальша репопуляція можуть зменшувати потенціал для рецидиву захворювання, що у кінцевому результаті сповільнює прогресування захворювання.

Фармакодинамічні ефекти. Препарат Лемтрада зменшує рівні циркулюючих Т- і В-лімфоцитів після кожного курсу лікування, при цьому найнижчі рівні цих клітин відмічаються через 1 місяць після курсу лікування (це відповідало найбільш ранній часовій точці при виконанні оцінок після лікування у дослідженнях III фази). З часом відбувається репопуляція лімфоцитів, при цьому відновлення рівнів В-клітин, як правило, відбувається у межах 6 місяців. Рівні CD3⁺ і CD4⁺ лімфоцитів збільшуються до нормальних повільніше, але зазвичай вони не повертаються до вихідних рівнів через 12 місяців після лікування. Приблизно у 40 % пацієнтів загальний вміст лімфоцитів досягав нижньої межі норми (НМН) через 6 місяців після кожного курсу лікування, і приблизно у 80 % пацієнтів загальний вміст лімфоцитів досягав НМН через 12 місяців після кожного курсу лікування. Нейтрофіли, моноцити, еозинофіли, базофіли та природні клітини-кілери зазнають лише транзиторних змін під дією препарату Лемтрада.

Клінічна ефективність та безпека. Безпека та ефективність алетузумабу при РС оцінювалися у 3 рандомізованих, сліпих для оцінювача, клінічних дослідженнях з використанням активного препарату порівняння та 1 неконтрольованому, сліпому для оцінювача, розширеному дослідженні за участю пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС).

У таблиці 1 представлено інформацію про дизайн досліджень/ демографічні дані пацієнтів (дослідження 1, 2, 3 і 4).

Таблиця 1

Назва дослідження	Дослідження 1 CAMMS323 (CARE-MS I)	Дослідження 2 CAMMS32400507 (CARE-MS II)	Дослідження 3 CAMMS223
Дизайн дослідження	Контрольоване, рандомізоване, сліпе для оцінювача	Контрольоване, рандомізоване, сліпе для оцінювача та сліпе щодо дози	Контрольоване, рандомізоване, сліпе для оцінювача
Анамнез захворювання	Пацієнти з активним РС, що визначалося як принаймні 2 рецидиви за останні 2 роки		Пацієнти з активним РС, що визначалося як принаймні 2 рецидиви за останні 2 роки або наявність 1 або кількох вогнищ ураження, які накопичують контраст
Тривалість	2 роки		3 роки [‡]
Популяція учасників дослідження	Пацієнти, які раніше отримували лікування	Пацієнти, у яких відмічалася незадовільна відповідь на раніше проведену терапію*	Пацієнти, які раніше не отримували лікування
Вихідні характеристики			
Середній вік (роки)	33	35	32
Середня/медіанна тривалість захворювання	2,0/1,6 року	4,5/3,8 року	1,5/1,3 року
Середня тривалість раніше проведеної терапії РС (з використанням ≥ 1 препарату)	Не проводилася	36 місяців	Не проводилася
% пацієнтів, які раніше отримали ≥ 2 курсів лікування РС	Не застосовно	28 %	Не застосовно
Середня кількість балів за шкалою EDSS (Розширена шкала ступеня інвалідизації) на вихідному рівні	2,0	2,7	1,9
Дослідження 4			
Назва дослідження	CAMMS03409		
Дизайн дослідження	Неконтрольоване, сліпе для оцінювача, розширене дослідження		
Популяція учасників дослідження	Пацієнти, які брали участь у дослідженнях CAMMS223, CAMMS323 або CAMMS32400507 (див. вихідні характеристики вище)		
Тривалість розширеної фази	4 роки		

* Визначалися як пацієнти, у яких спостерігався щонайменше 1 рецидив під час лікування інтерфероном бета або глатирамеру ацетатом після отримання такої терапії протягом не менше 6 місяців.

[‡] Первинна кінцева точка дослідження оцінювалася через 3 роки. Додаткове спостереження надало дані для періоду з медіаною тривалості 4,8 року (з максимальним терміном спостереження 6,7 року).

У таблиці 2 показано результати, отримані у дослідженнях 1 і 2.

Таблиця 2

Назва дослідження	Дослідження 1 CAMMS323 (CARE-MS I)		Дослідження 2 CAMMS32400507 (CARE-MS II)	
	Лемтрада 12 мг (N = 376)	ІФН-бета-1а п/ш (N = 187)	Лемтрада 12 мг (N = 426)	ІФН-бета-1а п/ш (N = 202)
Клінічні кінцеві точки				
Частота рецидивів ¹ Річна частота рецидивів (РЧР) (95 % ДІ)	0,18 (0,13, 0,23)	0,39 (0,29, 0,53)	0,26 (0,21, 0,33)	0,52 (0,41, 0,66)
Відношення частот (95 % ДІ) Зниження ризику	0,45 (0,32, 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39, 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Інвалідизація ¹ (підтвержене погіршення ступеня інвалідизації [ППІ]) ² Пацієнти з 6-місячним ППІ (95 % ДІ)	8,0 % (5,7, 11,2)	11,1 % (7,3, 16,7)	12,7 % (9,9, 16,3)	21,1 % (15,9, 27,7)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Пацієнти, які не мали рецидивів протягом 2 років (95 % ДІ)	77,6 % (72,9, 81,6) (p < 0,0001)	58,7 % (51,1, 65,5)	65,4 % (60,6, 69,7) (p < 0,0001)	46,7 % (39,5, 53,5)
Зміна кількості балів за шкалою EDSS у порівнянні з вихідним рівнем через 2 роки ³ (95 % ДІ)	-0,14 (-0,25, -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29, 0,01)	-0,17 (-0,29, -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07, 0,41)
МРТ кінцеві точки (0–2 роки)				
Медіана зміни у % об'єму вогнищ уражень на T2-зважених МРТ зображеннях	-9,3 (-19,6, -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7, 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Кількість пацієнтів з новими вогнищами уражень або зі збільшенням вогнищ уражень на T2-зважених зображеннях через 2 роки	48,5 % (p = 0,035)	57,6 %	46,2 % (p < 0,0001)	67,9 %
Кількість пацієнтів з вогнищами уражень, які накопичують гадоліній, через 2 роки	15,4 % (p = 0,001)	27,0 %	18,5 % (p < 0,0001)	34,2 %
Кількість пацієнтів із новими вогнищами уражень,	24,0 % (p = 0,055)	31,4 %	19,9 % (p < 0,0001)	38,0 %

гіпоінтенсивними на T1-зважених зображеннях, через 2 роки				
Медіана зміни у % паренхімальної частки головного мозку	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810

¹ Складовими первинної кінцевої точки були РЧР і ППІ. Дослідження визнавалося успішним, якщо була досягнута хоча б одна з цих двох складових первинної кінцевої точки.

² ППІ визначалося як збільшення показників хоча б за одним пунктом Розширеної шкали ступеня інвалідизації (EDSS) на $\geq 1,0$ бала у порівнянні з вихідними значеннями оцінки за шкалою EDSS (для пацієнтів з вихідними значеннями оцінки за шкалою EDSS на рівні 0 враховувалося збільшення на 1,5 бала), яке утримувалося протягом 6 місяців.

³ Оцінювалося з використанням змішаної моделі для повторних вимірювань.

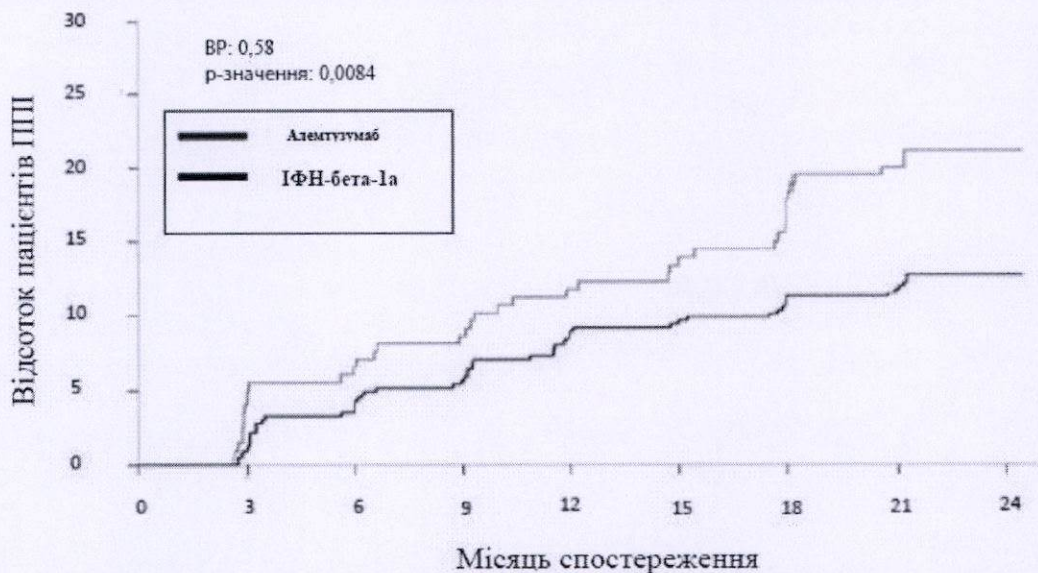


Рис. Час до підтвердженого погіршення інвалідизації (протягом періоду до 6 місяців) у дослідженні 2

Тяжкість рецидиву

В дослідженні впливу лікування на частоту рецидивів допоміжні аналізи, проведені у рамках дослідження 1 (CAMMS323), показали, що застосування препарату Лемтрада у дозі 12 мг/добу призводило до статистично значущо меншої кількості пацієнтів, у яких були тяжкі рецидиви (зниження на 61 %, $p = 0,0056$), і до статистично значущо меншої кількості рецидивів, які обумовлювали необхідність застосування стероїдних препаратів (зниження на 58 %, $p < 0,0001$), у порівнянні з групою застосування IFNB-1a.

Допоміжні аналізи, проведені у рамках дослідження 2 (CAMMS32400507), показали, що застосування препарату Лемтрада у дозі 12 мг/добу призводило до статистично значущо меншої кількості пацієнтів, у яких були тяжкі рецидиви (зниження на 48 %, $p = 0,0121$), і до статистично значущо меншої кількості рецидивів, які обумовлювали необхідність застосування стероїдних препаратів (зниження на 56 %, $p < 0,0001$) або госпіталізації (зниження на 55 %, $p = 0,0045$), у порівнянні з групою застосування IFNB-1a.

Підтверджене зменшення ступеня інвалідизації (ПЗІ)

Час до настання ПЗІ визначався як зменшення показників хоча б за одним пунктом шкали EDSS на ≥ 2 бали у порівнянні з вихідними значеннями оцінки за шкалою EDSS, яке утримувалося протягом принаймні 6 місяців. ПЗІ є показником стійкого зменшення ступеня інвалідизації. У дослідженні 2 ПЗІ досягли 29 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, тоді як у групі застосування підшкірно IFNB-1a цієї кінцевої точки досягли лише 13 % пацієнтів. Ця відмінність була статистично значущою ($p = 0,0002$).

У дослідженні 3 (дослідження II фази CAMMS223) оцінювали безпечність та ефективність препарату Лемтрада у пацієнтів з PPPC протягом 3 років. На час включення у дослідження

у пацієнтів показник за шкалою EDSS становив 0–3,0 бала, були принаймні 2 клінічні епізоди РС у попередні 2 роки і ≥ 1 вогнище ураження, яке накопичувало гадоліній. Пацієнти раніше не отримували ніякої терапії з приводу РС. Пацієнти отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг/добу (N = 108) або 24 мг/добу (N = 108), який вводився один раз на добу протягом 5 днів у місяць 0 та протягом 3 днів у місяць 12, або підшкірні ін'єкції IFNB-1a у дозі 44 мкг (N = 107), який вводився три рази на тиждень протягом 3 років. 46 пацієнтів отримали третій курс лікування препаратом Лемтрада у дозі 12 мг/добу або 24 мг/добу протягом 3 днів у місяць 24.

Через 3 роки лікування препаратом Лемтрада спостерігалось зменшення ризику ППІ, яке утримувалося протягом 6 місяців, на 76 % (відношення ризиків 0,24 [95 % ДІ: 0,110, 0,545], $p < 0,0006$) і зменшення РЧР на 67 % (відношення частоти 0,33 [95 % ДІ: 0,196, 0,552], $p < 0,0001$) у порівнянні з відповідними показниками при застосуванні підшкірних ін'єкцій IFNB-1a. Застосування препарату Лемтрада у дозі 12 мг/добу призводило до статистично значущо нижчих показників за шкалою EDSS (покращення у порівнянні з вихідним рівнем) протягом 2 років спостереження у порівнянні з IFNB-1a ($p < 0,0001$).

У підгрупі пацієнтів з РППС з 2 або більше рецидивами протягом попереднього року та щонайменше 1 вогнищем ураження, яке накопичувало гадоліній у T1-зваженому режимі, на вихідному рівні річна частота рецидивів становила 0,26 (95 % ДІ: 0,20, 0,34) в групі лікування препаратом Лемтрада (n = 205) і 0,51 (95 % ДІ: 0,40, 0,64) в групі лікування IFNB-1a (n = 102) ($p < 0,0001$). Цей аналіз включив дані лише досліджень III фази (CAMMS324 і CAMMS323) через відмінності у алгоритмах зчитування даних МРТ між дослідженнями II фази і дослідженнями III фази. Ці результати були отримані у аналізі post hoc та мають інтерпретуватися з обережністю.

Довгострокові дані з ефективності

Дослідження 4 було дослідженням III фази, багатоцентровим, відкритим, сліпим для оцінювача, розширеним з оцінки ефективності та безпеки, яке включало пацієнтів з РППС, які брали участь у дослідженнях 1, 2 або 3 (раніше проведені дослідження II і III фаз), з метою визначення довгострокової ефективності та безпеки застосування препарату Лемтрада. Це дослідження забезпечило отримання даних з ефективності та безпеки застосування препарату протягом періоду, медіана тривалості якого становила 6 років, починаючи з моменту включення у дослідження 1 і 2. Пацієнти у цьому розширеному дослідженні (дослідження 4) могли у разі необхідності отримувати додатковий(-і) курс(-и) лікування препаратом Лемтрада за умови задокументованого поновлення активності захворювання, яке визначалося як виникнення ≥ 1 рецидиву РС та/або появи ≥ 2 нових чи збільшення ≥ 2 існуючих вогнищ ураження у головному або спинному мозку за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ). Додатковий(-і) курс(-и) лікування препаратом Лемтрада призначався(-лися) у дозі 12 мг/добу протягом 3 послідовних днів (загальна доза — 36 мг) не раніше ніж через 12 місяців після попереднього курсу лікування. 91,8 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг у дослідженнях 1 і 2, були включені у дослідження 4. 82,7 % цих пацієнтів завершили дослідження. Приблизно половина (51,2 %) пацієнтів, які початково отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг/добу у дослідженнях 1 або 2 та які були включені у дослідження 4, отримали лише ці початкові 2 курси лікування препаратом Лемтрада і не отримували жодних інших препаратів хворобомодифікуючої терапії протягом 6 років спостереження.

46,6 % пацієнтів, які початково отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг/добу у дослідженнях 1 або 2, отримали додаткові курси у зв'язку із задокументованими доказами активації перебігу РС (виникнення рецидиву та/або зміни на МРТ) та згідно з рішенням лікуючого лікаря щодо призначення повторного курсу лікування. Жодна з характеристик на початку дослідження не давала змоги ідентифікувати пацієнтів, які пізніше отримували один або більше додаткових курсів лікування.

Протягом 6 років після початкового лікування препаратом Лемтрада пацієнти, за якими продовжувалося спостереження, демонстрували однакові частоти рецидивів РС, утворення вогнищ ураження в головному мозку за даними МРТ та втрат тканин головного мозку, що узгоджувалося з ефектами лікування препаратом Лемтрада під час досліджень 1 і 2, а також переважно стабільні або кращі показники ступеня інвалідації. З урахуванням періоду

спостереження у дослідженні 4, пацієнти, які початково отримували препарат Лемтрада у дослідженнях 1 і 2, відповідно мали РЧР 0,17 і 0,23, ППІ було відмічено у 22,3 % і 29,7 %, а ПЗІ досягли 32,7 % і 42,5 %. Кожного року у рамках дослідження 4 пацієнти з обох основних досліджень продовжували демонструвати низький ризик утворення нових вогнищ ураження на T2-зважених зображеннях (від 27,4 % до 33,2 %) або вогнищ ураження, які накопичують гадоліній (від 9,4 % до 13,5 %), і медіана річної зміни паренхімальної частки головного мозку у відсотках знаходилася у діапазоні від 0,19 % до -0,09 %.

У пацієнтів, які отримали один або два додаткові курси лікування препаратом Лемтрада, було відмічено покращення з боку частоти рецидивів, активності захворювання за даними МРТ та середньої кількості балів за показником ступеня інвалідизації після першого або другого повторного курсу лікування препаратом Лемтрада (курси 3 і 4) у порівнянні з результатами у попередньому році. У цих пацієнтів РЧР знизилася з 0,79 у році, який передував курсу 3, до 0,18 у році після цього курсу, а середня кількість балів за результатами оцінки за шкалою EDSS — з 2,89 до 2,69. Відсоток пацієнтів з утворенням нових або збільшенням вже існуючих вогнищ ураження на T2-зважених зображеннях знизився з 50,8 % у році, який передував курсу 3, до 35,9 % у році після цього курсу, а для вогнищ ураження, які накопичують гадоліній, це зниження було з 32,2 % до 11,9 %. Подібні покращення з боку РЧР, середньої кількості балів за результатами оцінки за шкалою EDSS та вогнищ ураження на T2-зважених зображеннях і вогнищ ураження, які накопичують гадоліній, спостерігалися і після курсу 4 у порівнянні з попереднім роком. Ці покращення зберігалися і надалі, проте не можна зробити чітких висновків щодо довгострокової ефективності лікування (наприклад, через 3 та 4 роки після додаткових курсів лікування), оскільки багато пацієнтів завершили свою участь у дослідженні до досягнення цих часових точок.

Користь та ризики 5 і більше курсів лікування наразі не встановлені.

Імуногенність

Як і інші білкові лікарські засоби, цей препарат є потенційно імуногенним. Існуючі дані вказують на наявність певного відсотка пацієнтів, у яких були отримані позитивні результати аналізів на антитіла до алемтузумабу при використанні імуноферментного аналізу (ІФА) з подальшим підтвердженням за допомогою методу конкурентного зв'язування. Зразки, для яких були отримані позитивні результати, додатково оцінювалися на наявність інгібування *in vitro* за допомогою методу проточної цитометрії. У клінічних дослідженнях РС у пацієнтів брали зразки сироватки крові через 1, 3 і 12 місяців після кожного курсу лікування з метою визначення наявності антитіл до алемтузумабу. Приблизно у 85 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, під час дослідження було отримано позитивні результати щодо наявності антитіл до алемтузумабу, при цьому у ≥ 90 % з цих пацієнтів також було отримано позитивні результати аналізу на наявність антитіл, які інгібували зв'язування алемтузумабу *in vitro*. У пацієнтів, у яких вироблялися антитіла до алемтузумабу, це відбувалося у межах 15 місяців після первинного застосування препарату. Під час 2 курсів лікування не було відмічено ніякого зв'язку між наявністю антитіл до алемтузумабу або інгібуючих антитіл до алемтузумабу та зниженням ефективності препарату, змінами у його фармакодинаміці або виникненням небажаних реакцій, в тому числі асоційованих з інфузіями. Високі титри антитіл до алемтузумабу, які спостерігалися у деяких пацієнтів, асоціювалися з неповною елімінацією лімфоцитів після третього або четвертого курсу лікування, проте не було відмічено чіткого впливу антитіл до алемтузумабу на клінічну ефективність або профіль безпеки препарату Лемтрада.

Дані стосовно частоти утворення антитіл значною мірою залежать від чутливості та специфічності аналізу. Крім того, на отримані дані стосовно частоти позитивних результатів аналізу на наявність антитіл (в тому числі інгібуючих антитіл) можуть впливати різні фактори, такі як методологія аналізу, особливості поводження зі зразками, час відбору зразків, супутні лікарські засоби та основне захворювання. У зв'язку з цим порівняння частоти утворення антитіл до препарату Лемтрада з частотою утворення антитіл до інших лікарських засобів може бути некоректним.

Пацієнти дитячого віку

Європейське агентство лікарських засобів звільнило виробника від зобов'язання надати результати досліджень застосування алетузумабу дітям віком від народження до менше ніж 10 років для лікування розсіяного склерозу (інформація щодо застосування препарату дітям наведена в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Європейське агентство лікарських засобів надало виробнику відтермінування щодо зобов'язання надати результати досліджень застосування препарату Лемтрада в одній чи в кількох підгрупах педіатричної популяції при РППС (інформація щодо застосування препарату дітям наведена в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика. Фармакокінетичні властивості алетузумабу оцінювалися загалом у 216 пацієнтів з РППС, які отримували препарат у вигляді внутрішньовенних інфузій у дозі або 12 мг/добу, або 24 мг/добу протягом 5 послідовних днів, а у подальшому — протягом 3 послідовних днів через 12 місяців після початкового курсу лікування. Концентрації препарату в сироватці крові зростали з кожною наступною дозою протягом курсу лікування, при цьому найвищі концентрації відмічалися після останньої інфузії у рамках курсу лікування. Застосування препарату у дозі 12 мг/добу призводило до середньої C_{max} 3014 нг/мл на день 5 початкового курсу лікування і 2276 нг/мл на день 3 другого курсу лікування. Альфа-фаза періоду напіввиведення становила приблизно 4–5 днів і була порівнянною в різних курсах лікування, обумовлюючи досягнення низьких або невизначуваних концентрацій у сироватці крові приблизно через 30 днів після кожного курсу лікування.

Алетузумаб є білком, очікуваним шляхом метаболізму для якого є розщеплення до дрібних пептидів та окремих амінокислот широким діапазоном протеолітичних ферментів. Класичні дослідження біотрансформації не проводилися.

З огляду на доступні дані не можна зробити певних висновків щодо впливу расової приналежності та статі пацієнта на фармакокінетику алетузумабу. Фармакокінетика алетузумабу при РППС не вивчалася у пацієнтів віком від 55 років.

Доклінічні дані з безпеки

Канцерогенез та мутагенез

Наразі не проводилося жодних досліджень канцерогенного або мутагенного потенціалу алетузумабу.

Фертильність та репродукція

Внутрішньовенне введення алетузумабу у дозах до 10 мг/кг/добу протягом 5 послідовних днів (збільшення рівня AUC у 7,1 раза порівняно із застосуванням рекомендованої добової дози препарату) не обумовлювало ніякого впливу на фертильність та репродуктивні функції у самців трансгенних мишей huCD52. Кількість нормальних сперматозоїдів значущо зменшилася (< 10 %) у порівнянні з контрольними тваринами, а відсоток аномальних сперматозоїдів (з від'єднаними головками або без головок) значущо збільшився (до 3 %). Проте ці зміни не впливали на фертильність і тому не були розцінені як несприятливі.

У самок мишей, які отримували алетузумаб внутрішньовенно у дозах до 10 мг/кг/добу (збільшення рівня AUC у 4,7 раза порівняно із застосуванням рекомендованої добової дози препарату) протягом 5 послідовних днів перед злученням з самцями мишей дикого типу, середня кількість жовтих тіл та ділянок імплантації на мишу значущо зменшувалася у порівнянні з тваринами, які отримували плацебо. У вагітних мишей, яким препарат вводився у дозі 10 мг/кг/добу, спостерігалася зниження набору маси тіла під час вагітності у порівнянні з контрольними тваринами, які отримували плацебо.

У дослідженні репродуктивної токсичності препарату у вагітних мишей, які отримували алетузумаб внутрішньовенно у дозах до 10 мг/кг/добу (збільшення рівня AUC у 2,4 раза порівняно із застосуванням рекомендованої дози препарату 12 мг/добу) протягом 5 послідовних днів під час вагітності, спостерігалася значуще збільшення кількості самок, у яких усі ембріони/плоди загинули або зазнали резорбції, разом із супутнім зниженням кількості самок з життєздатними плодами. При застосуванні препарату у дозах до 10 мг/кг/добу не було відмічено жодних вад розвитку або варіантних відхилень від норми з боку зовнішніх тканин, м'язів або скелетних тканин.

Під час вагітності та після народження потомства було відмічено проникнення препарату через плаценту та потенційна фармакологічна активність алемтузумабу. У дослідженнях на мишах у приплоду, що зазнавав впливу алемтузумабу під час внутрішньоутробного розвитку при його застосуванні у дозах 3 мг/кг/добу протягом 5 послідовних днів (збільшення рівня AUC у 0,6 раза порівняно із застосуванням рекомендованої дози препарату 12 мг/добу), спостерігалися зміни з боку кількості лімфоцитів. При застосуванні алемтузумабу у дозах до 10 мг/кг/добу не було відмічено жодних порушень когнітивного, фізичного та статевого розвитку у потомства, що зазнавав впливу алемтузумабу під час грудного вигодовування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Лемтрада показаний як лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, для монотерапії дорослих з високоактивним рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (RRPS), які належать до таких груп:

- пацієнти, у яких захворювання залишається високоактивним, незважаючи на повний і належний курс терапії принаймні одним лікарським засобом, що модифікує перебіг захворювання, або
- пацієнти зі швидкопрогресуючим тяжким рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом, який визначається як 2 або більше інвалідизуючі рецидиви протягом одного року, з 1 або більше вогнищем ураження, яке накопичує гадоліній, на МРТ головного мозку або із суттєвим збільшенням загального об'єму вогнищ ураження у T2-зваженому режимі порівняно з даними попередньої нещодавно виконаної МРТ.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату.

Інфекція, спричинена вірусами імунодефіциту людини (ВІЛ).

Тяжка активна інфекція (до повного одужання пацієнта).

Неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Наявність розшарування стінок артерій голови та шиї в анамнезі.

Наявність інсульту в анамнезі.

Наявність стенокардії або інфаркту міокарда в анамнезі.

Відома коагулопатія або одночасне отримання антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії.

Інші супутні аутоімунні захворювання (крім РС).

Особливі заходи безпеки.

Вміст флакона перед введенням необхідно оглянути на наявність сторонніх часток та зміни кольору. Не можна використовувати препарат у разі наявності сторонніх часток або неналежного забарвлення.

Не струшувати флакони перед використанням.

Для внутрішньовенного введення відбирають 1,2 мл препарату Лемтрада з флакона у шприц з використанням асептичної методики. Вводять препарат у 100 мл розчину натрію хлориду концентрацією 9 мг/мл (0,9 %) для інфузій або розчину глюкози (5 %) для інфузій. Цей лікарський засіб не можна розводити іншими розчинниками. Для перемішування розчину слід обережно перевертати пакет.

Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованого розчину. Розведений препарат рекомендується використати негайно. Кожен флакон препарату призначений тільки для разового використання.

Будь-які рештки невикористаного лікарського засобу або відходи необхідно знищити відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Наразі не проводилося жодних формальних досліджень лікарської взаємодії при застосуванні препарату Лемтрада у рекомендованих дозах пацієнтам з РС. У одному контрольованому клінічному дослідженні РС пацієнтам, які нещодавно отримували інтерферон бета та глатирамеру ацетат, потрібно було припинити лікування цими препаратами за 28 днів до початку лікування препаратом Лемтрада.

Особливості застосування.

Не рекомендується застосовувати препарат Лемтрада пацієнтам з неактивним захворюванням та пацієнтам, захворювання яких є стабільним на їхній поточній терапії. Пацієнтам, які лікуються препаратом Лемтрада, потрібно видати Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, Картку-пам'ятку пацієнта та Рекомендації для пацієнта. До початку лікування пацієнтам необхідно надати інформацію про ризики і користь застосування препарату та про необхідність проходити обстеження від початку лікування і до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії другого курсу лікування препаратом Лемтрада. У разі призначення додаткового курсу лікування період спостереження для оцінки безпеки має бути подовжений до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату.

Відстежування

Для забезпечення покращення відстежування біологічних лікарських засобів торговельна назва і номер серії введеного лікарського засобу повинні бути чітко зазначені в медичній документації пацієнта.

Аутоімунні реакції

Лікування цим лікарським засобом може призвести до утворення аутоантитіл та до збільшення ризику виникнення аутоімунно-опосередкованих станів, які можуть бути серйозними та загрозливими для життя. Повідомлені аутоімунні захворювання включають розлади з боку щитоподібної залози, імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), нефропатії (наприклад, захворювання з утворенням антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків), аутоімунний гепатит, набуту гемофілію А, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, саркоїдоз та аутоімунний енцефаліт. В період післяреєстраційного застосування після лікування препаратом Лемтрада відзначались випадки множинних аутоімунних розладів. У пацієнтів, у яких відзначені аутоімунні реакції, необхідно провести оцінку щодо інших аутоімунно-опосередкованих станів (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти та лікарі повинні бути проінформовані про можливе пізнє виникнення аутоімунних розладів після 48-місячного періоду моніторингу.

Набута гемофілія А

Як у рамках клінічних досліджень, так і в період післяреєстраційного застосування цього лікарського засобу повідомлялося про випадки набутої гемофілії А (з утворенням антитіл до фактора згортання крові VIII). Як правило, при цьому в пацієнтів спостерігаються спонтанні підшкірні гематоми та великі синці, хоча також можуть відзначатись гематурія, носові, шлунково-кишкові або інші види кровотеч. У всіх пацієнтів з наявністю таких симптомів необхідно виконати аналіз коагулограми, в тому числі визначення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). У разі подовженого АЧТЧ пацієнта слід направити на консультацію до гематолога. Пацієнти повинні бути поінформовані про ознаки та симптоми набутої гемофілії А, а також повідомлені про необхідність негайного звернення за медичною допомогою у разі появи будь-якого з цих симптомів.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)

Повідомлялося про розвиток ТТП у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада в період післяреєстраційного застосування, включаючи летальний випадок. ТТП – це серйозний стан, який вимагає термінової оцінки та оперативного лікування і може розвинути через кілька місяців після останньої інфузії препарату Лемтрада. ТТП може характеризуватись тромбоцитопенією, мікроангіопатичною гемолітичною анемією, неврологічними симптомами, підвищенням температури тіла та нирковою недостатністю.

Аутоімунний енцефаліт

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Лемтрада, повідомляли про випадки аутоімунного енцефаліту. Аутоімунний енцефаліт характеризується підгострим розвитком

(зі швидким прогресуванням через кілька місяців) порушення пам'яті, зміненням розумовим станом або психічними симптомами, звичайно у комбінації з виникненням нових вогнищевих неврологічних симптомів та судом. Пацієнтам з підозрою на аутоімунний енцефаліт слід виконати нейровізуалізацію (МРТ), електроенцефалографію (ЕЕГ), люмбальну пункцію та серологічне тестування відповідних біомаркерів (наприклад аутоантитіл до антигенів нервової тканини) для підтвердження діагнозу та виключення альтернативної етіології.

Імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП)

Серйозні випадки ІТП спостерігалися у 12 (1 %) пацієнтів, які отримували лікування під час контрольованих клінічних досліджень РС (що відповідає річній частоті 4,7 випадку/1000 пацієнто-років). Протягом періоду подальшого спостереження, медіана якого становила 6,1 року (при цьому максимальний термін спостереження був 12 років), спостерігалось додаткових 12 серйозних випадків ІТП (сукупна річна частота — 2,8 випадків/1000 пацієнто-років). У одного пацієнта розвинулася ІТП, яка залишалася нерозпізнаною, поки ще не було впроваджено вимогу щомісячного контролю показників крові, і цей пацієнт помер від внутрішньомозкового крововиливу. У 79,5 % випадків розвиток ІТП спостерігався у межах 4 років після першого застосування препарату. Проте у деяких випадках ІТП виникала на декілька років пізніше. Із симптомів ІТП можуть спостерігатися такі (запропонований перелік не є вичерпним): підвищена схильність до утворення синців, петехії, спонтанні кровотечі на шкірі та слизових оболонках (наприклад носова кровотеча, кровохаркання), посилення менструальних кровотеч (у порівнянні зі звичайними) або нерегулярність менструальних кровотеч. Кровохаркання також може свідчити про захворювання з утворенням антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків (див. нижче), тому необхідно провести належну диференційну діагностику. Слід нагадати пацієнтам про необхідність відстежувати симптоми, які можуть у них виникати, та негайно звертатися за медичною допомогою у разі будь-яких причин для тривоги.

Перш ніж починати лікування препаратом, необхідно виконати розгорнутий аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули і повторювати його щомісяця на фоні лікування і до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату. Після цього аналізу слід виконувати з урахуванням клінічних даних, які можуть свідчити про виникнення ІТП. У разі підозри на ІТП необхідно негайно виконати розгорнутий аналіз крові.

При підтвердженні розвитку ІТП показане невідкладне належне лікування, в тому числі негайне направлення пацієнта до спеціаліста. Результати клінічних досліджень РС продемонстрували, що дотримання вимог щодо моніторингу показників крові та навчання пацієнтів стосовно появи і симптомів ІТП забезпечує раннє виявлення та лікування ІТП, при цьому більшість випадків відповідають на медикаментозну терапію першої лінії.

Нефропатії

Нефропатії, в тому числі захворювання з утворенням антитіл до базальної мембрани ниркових клубочків (анти-БМК), спостерігалися у 6 (0,4 %) пацієнтів у ході клінічних досліджень РС при застосуванні препарату протягом періоду подальшого спостереження, медіана якого становила 6,1 року (при цьому максимальний термін спостереження був 12 років), і зазвичай розвивалися у межах 39 місяців після останнього застосування препарату Лемтрада. Під час клінічних досліджень було зареєстровано 2 випадки захворювання з утворенням анти-БМК. Обидва ці випадки були серйозними, виявлялися на ранніх термінах завдяки клінічному та лабораторному моніторингу і після лікування завершилися сприятливо.

Клінічні прояви нефропатії можуть включати підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, гематурію та/або протеїнурію. Хоча у клінічних дослідженнях таких випадків не спостерігалось, при захворюванні з утворенням анти-БМК може виникати альвеолярна кровотеча, яка маніфестує у вигляді кровохаркання. Кровохаркання також може свідчити про ІТП або про набуту гемофілію А (див. вище), тому необхідно провести належну диференційну діагностику. Слід нагадати пацієнтам про необхідність відстежувати симптоми, які можуть у них виникати, та негайно звертатися за медичною допомогою у разі будь-яких причин для тривоги. Захворювання з утворенням анти-БМК може призводити до ниркової недостатності, яка буде вимагати діалізу та/або трансплантації нирки, якщо не

застосувати негайні терапевтичні заходи, і може бути небезпечним для життя, якщо залишиться нелікованим.

Перш ніж починати лікування препаратом, необхідно визначити рівні креатиніну в сироватці крові і повторювати цей аналіз щомісяця на фоні лікування і до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату. Перш ніж починати лікування препаратом, необхідно виконати загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду сечі і повторювати його щомісяця на фоні лікування і до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату. Виявлення клінічно значущих змін рівнів креатиніну в сироватці крові у порівнянні з вихідними рівнями, гематурії нез'ясованого походження та/або протеїнурії вимагає негайного обстеження щодо наявності нефропатії, в тому числі невідкладного направлення пацієнта до спеціаліста. Раннє виявлення та лікування нефропатій може знизити ризик несприятливих клінічних наслідків. Після цього аналізу слід виконувати з урахуванням клінічних даних, які можуть свідчити про виникнення нефропатій.

Порушення з боку щитоподібної залози

Ендокринні порушення з боку щитоподібної залози, в тому числі аутоімунні порушення з боку щитоподібної залози, спостерігалися у 36,8 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг у ході клінічних досліджень РС, де медіана тривалості періоду спостереження становила 6,1 року (з максимальним терміном спостереження 12 років) після першого застосування препарату Лемтрада. Частота небажаних явищ з боку щитоподібної залози була вищою у пацієнтів, у яких відмічалися порушення з боку щитоподібної залози в анамнезі, як в групі застосування препарату Лемтрада, так і в групі застосування інтерферону бета 1a (IFNB-1a). Зареєстровані аутоімунні порушення з боку щитоподібної залози включали гіпертиреоз та гіпотиреоз. Більшість випадків були легкого або середнього ступеня тяжкості. Серйозні ендокринні небажані явища розвинулися у 4,4 % пацієнтів, при цьому такі явища, як базедова хвороба (також відома як хвороба Грейвса), гіпертиреоз, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит та зоб, спостерігалися у більш ніж 1 пацієнта. Більшість небажаних явищ з боку щитоподібної залози лікувалися за допомогою стандартних медикаментозних втручань, проте деяким пацієнтам було необхідне хірургічне втручання. У пацієнтів, у яких в післяреєстраційний період розвинувся аутоімунний тиреоїдит, підтверджений біопсією, раніше були зареєстровані аутоімунні порушення з боку щитоподібної залози.

Перш ніж починати лікування препаратом, необхідно виконати аналізи з оцінки функції щитоподібної залози, такі як визначення рівнів тиреотропного гормону, і повторювати їх кожні 3 місяці на фоні лікування і до завершення 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату. Після цього аналізу слід виконувати з урахуванням клінічних даних, які можуть свідчити про виникнення порушень функції щитоподібної залози, або у разі вагітності.

Захворювання щитоподібної залози являють собою особливий ризик для вагітних жінок (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У клінічних дослідженнях небажані явища з боку щитоподібної залози виникали у 74 % пацієнтів з позитивними результатами визначення антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) на вихідному рівні у порівнянні з 38 % пацієнтів з негативними результатами визначення цих антитіл на вихідному рівні. Переважна більшість (приблизно 80 %) пацієнтів, у яких після лікування виникали небажані явища з боку щитоподібної залози, мали негативні результати визначення антитіл до ТПО на вихідному рівні. Таким чином, небажана реакція з боку щитоподібної залози може виникнути у пацієнтів незалежно від статусу наявності антитіл до ТПО до лікування препаратом, тому необхідно періодично виконувати всі належні аналізи, як описано вище.

Цитопенії

Під час клінічних досліджень РС спостерігалися нечасті випадки підозрюваних аутоімунних цитопеній, таких як нейтропенія, гемолітична анемія та панцитопенія. Необхідно виконувати розгорнуті аналізи крові (див. вище у підрозділі про ІПП) для моніторингу цитопеній, в тому числі нейтропенії. При підтвердженні розвитку цитопенії показане невідкладне належне лікування, в тому числі направлення пацієнта до спеціаліста.

Аутоімунний гепатит і ураження печінки

У пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, спостерігалися випадки аутоімунного гепатиту (у т. ч. летального або такого, що вимагає трансплантації печінки) та ураження печінки, пов'язаного з інфекціями (див. розділ «Протипоказання»). Необхідно оцінювати функцію печінки до початку терапії лікарським засобом та щомісяця до завершення щонайменше 48-місячного терміну після останньої інфузії препарату. Пацієнтів необхідно поінформувати про ризик аутоімунного гепатиту, ураження печінки та про відповідні симптоми.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

У ході післяреєстраційного застосування лікарського засобу у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, спостерігалися випадки ГЛГ (в тому числі летальні). ГЛГ є небезпечним для життя синдромом патологічної імунної активації, що характеризується клінічними ознаками і симптомами надзвичайно вираженого системного запалення. ГЛГ проявляється підвищенням температури тіла, гепатомегалією та цитопеніями. Він асоціюється з високим рівнем смертності у разі відсутності раннього діагностування і лікування. Відмічалось, що симптоми виникають у межах від кількох місяців до чотирьох років після початку лікування. Пацієнтів необхідно поінформувати про симптоми ГЛГ та про час їх появи. У пацієнтів, у яких виникли ранні прояви патологічної імунної активації, необхідно негайно виконати оцінку стану і розглянути ймовірний діагноз ГЛГ.

Асоційовані з інфузіями реакції (АІР)

У клінічних дослідженнях асоційовані з інфузіями реакції (АІР) визначалися як будь-яке небажане явище, яке виникає під час або у межах 24 годин після інфузії препарату Лемтрада. Більшість цих явищ може бути обумовлена вивільненням цитокінів під час інфузії. У більшості пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада під час клінічних досліджень РС, спостерігалися АІР легкого або середнього ступеня тяжкості під час або у межах 24 годин після введення препарату Лемтрада у дозі 12 мг. Частота АІР під час першого курсу лікування препаратом була вищою у порівнянні з наступними курсами. Враховуючи усі доступні дані щодо подальшого спостереження, в тому числі за пацієнтами, які отримували додаткові курси лікування препаратом, найбільш частими АІР були головний біль, висипання, пірексія, нудота, кропив'янка, свербіж, безсоння, озноб, гіперемія, підвищена втомлюваність, задишка, дисгевзія, відчуття дискомфорту у грудній клітці, генералізоване висипання, тахікардія, брадикардія, диспепсія, запаморочення і біль. Серйозні реакції виникали у 3 % пацієнтів і включали головний біль, пірексію, кропив'янку, тахікардію, фібриляцію передсердь, нудоту, відчуття дискомфорту у грудній клітці та артеріальну гіпотензію. Клінічні прояви анафілаксії можуть бути подібними до клінічних проявів, асоційованих з інфузійними реакціями, але схильні бути більш тяжкими або потенційно небезпечними для життя. Реакції, обумовлені анафілаксією, реєструвалися рідко у порівнянні з асоційованими з інфузіями реакціями.

Для ослаблення ефектів інфузійних реакцій у пацієнтів рекомендується виконувати премедикацію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Більшість пацієнтів у контрольованих клінічних дослідженнях отримували антигістамінні засоби та/або антипіретики перед хоча б однією інфузією препарату Лемтрада. АІР можуть виникати у пацієнтів незважаючи на премедикацію. Рекомендується спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення інфузійних реакцій під час та протягом щонайменше 2 годин після інфузії препарату Лемтрада. За необхідності може бути доцільним більш тривале спостереження (госпіталізація). У разі виникнення тяжких інфузійних реакцій внутрішньовенну інфузію слід негайно припинити. Мають бути доступними засоби для лікування анафілаксії та інших серйозних реакцій (див. нижче).

Хвороба Стілла дорослих (ХСД)

Протягом післяреєстраційного застосування у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Лемтрада, повідомляли про розвиток хвороби Стілла дорослих (ХСД). ХСД є рідкісним запальним захворюванням, що вимагає негайної оцінки та лікування. Пацієнти з ХСД можуть мати комбінацію таких ознак і симптомів: лихоманка, артрит, висипання і лейкоцитоз за відсутності інфекцій, злоякісних новоутворень та інших ревматичних захворювань. Слід розглянути можливість переривання або відміни лікування препаратом Лемтрада, якщо не встановлена альтернативна етіологія виникнення цих ознак або симптомів.

Інші серйозні реакції, пов'язані у часі з інфузією препарату Лемтрада

У ході післяреєстраційного застосування лікарського засобу відмічалися випадки рідкісних, серйозних, іноді летальних і непередбачуваних небажаних явищ з боку різних систем органів. У більшості випадків час до початку такої реакції був у межах 1–3 днів після інфузії препарату Лемтрада. Реакції виникали після будь-якої дози лікарського засобу, а також після другого курсу терапії. Пацієнтів необхідно поінформувати про ознаки і симптоми цих уражень та про час появи цих явищ. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі виникнення будь-якого із цих симптомів. Пацієнти повинні бути поінформовані про ймовірність пізньої появи таких явищ.

Геморагічний інсульт

Кілька пацієнтів із задокументованими випадками геморагічного інсульту були віком до 50 років, не мали в анамнезі артеріальної гіпертензії, геморагічних розладів і не приймали антикоагулянти або інгібітори тромбоцитів. У деяких пацієнтів перед розвитком геморагії відмічалось підвищення артеріального тиску у порівнянні з його вихідним рівнем.

Ішемія міокарда та інфаркт міокарда

Кілька пацієнтів із задокументованими випадками цих розладів були віком до 40 років і не мали факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця. Було відмічено, що у деякого з цих пацієнтів під час інфузії лікарського засобу тимчасово змінювалися у порівнянні з нормальними показниками артеріальний тиск та/або частота серцевих скорочень.

Розшарування стінок артерій голови та шиї

Випадки розшарувань стінок артерій голови та шиї, в тому числі множинних розшарувань, відмічалися як у перші дні після виконання інфузії лікарського засобу Лемтрада, так і у більш пізні терміни у межах першого місяця після інфузії.

Альвеолярна легенева кровотеча

Задокументовані випадки цього розладу, пов'язаного у часі із застосуванням лікарського засобу, не мали зв'язку із анти-БМК захворюванням (синдромом Гудпасчера).

Тромбоцитопенія

Задокументовані випадки тромбоцитопенії виникали у перші дні після інфузії лікарського засобу (на відміну від ІТП). Тромбоцитопенія часто зникала самостійно і була відносно легкою, хоча у багатьох випадках тяжкість та клінічні наслідки були невідомі.

Перикардит

Повідомлялося про рідкісні випадки перикардиту, перикардіального випоту та інших перикардіальних подій як у рамках гострої інфузійної реакції, так і пізніше.

Пневмоніт

Повідомлялося про випадки пневмоніту у пацієнтів, які отримували інфузії препарату Лемтрада. Більшість таких випадків виникали протягом першого місяця після лікування препаратом Лемтрада. Пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти про симптоми пневмоніту, до яких можуть належати задишка, кашель, свистяче дихання, біль у грудній клітці або відчуття стискання у грудній клітці та кровохаркання.

Інструкції із проведення інфузій, спрямовані на зменшення ризику розвитку серйозних реакцій, пов'язаних у часі з інфузією лікарського засобу Лемтрада

- Оцінки, які необхідно виконати перед проведенням інфузії:
 - Необхідно виконати оцінку вихідних показників ЕКГ та основних показників життєдіяльності, в тому числі визначення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску.
 - Необхідно виконати лабораторні аналізи (розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначення рівнів трансаміназ у сироватці крові, визначення рівнів креатиніну в сироватці крові, аналіз для оцінки функції щитоподібної залози та загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду сечі).
- Під час інфузії:
 - Необхідно виконувати постійний/частий (як мінімум щогодинний) контроль частоти серцевих скорочень, артеріального тиску і загального клінічного стану пацієнтів.
 - Інфузію необхідно припинити:
- У разі виникнення важкого небажаного явища.

- Якщо у пацієнта відмічаються клінічні симптоми, що свідчать про розвиток серйозного небажаного явища, пов'язаного з інфузією (ішемії міокарда, геморагічного інсульту, розшарування стінок артерій голови та шиї або альвеолярної легеневої кровотечі).
- Після інфузії:

- Рекомендується спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення інфузійних реакцій протягом щонайменше 2 годин після інфузії лікарського засобу Лемтрада. За пацієнтами, у яких відмічаються клінічні симптоми, що свідчать про розвиток серйозного небажаного явища, пов'язаного у часі з інфузією (ішемії міокарда, геморагічного інсульту, розшарування стінок артерій голови та шиї або альвеолярної легеневої кровотечі), необхідно здійснювати ретельний нагляд до повного зникнення таких симптомів. У разі необхідності може бути доцільним більш тривале спостереження (госпіталізація). Потрібно поінформувати пацієнтів про ймовірність більш пізнього виникнення асоційованих з інфузіями реакцій та проінструктувати їх про необхідність повідомити лікаря про свої симптоми і звернутися за відповідною медичною допомогою.

Рівні тромбоцитів слід визначати відразу ж після інфузії на день 3 та 5 першого інфузійного курсу, а також відразу після інфузії на день 3 будь-якого з наступних курсів. У разі клінічно значущої тромбоцитопенії необхідно наглядати за станом пацієнта до її зникнення. Слід зважити доцільність направлення пацієнта на лікування до гематолога.

Інфекції

У контрольованих клінічних дослідженнях РС тривалістю до 2 років інфекції виникали у 71 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг, у порівнянні з 53 % пацієнтів, які отримували підшкірні ін'єкції інтерферону бета 1a [IFNB-1a] (44 мкг 3 рази на тиждень), і вони були переважно легкого або середнього ступеня тяжкості. До інфекцій, які у пацієнтів, що отримували препарат Лемтрада, спостерігалися частіше, ніж у пацієнтів, що отримували IFNB-1a, належали назофарингіт, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція верхніх дихальних шляхів, синусит, оральний герпес, грип і бронхіт. Серйозні інфекції у контрольованих клінічних дослідженнях РС виникали у 2,7 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, у порівнянні з 1 % пацієнтів, які отримували IFNB-1a. Серйозні інфекції в групі прийому препарату Лемтрада включали апендицит, гастроентерит, пневмонію, оперізуючий герпес і інфекцію зубів. Інфекції, як правило, мали типову тривалість та виліковувалися стандартними медикаментозними засобами.

Сукупна річна частота інфекцій становила 0,99 при медіані тривалості періоду спостереження 6,1 року (з максимальним терміном спостереження 12 років) після першого застосування препарату Лемтрада у порівнянні з 1,27 у контрольованих клінічних дослідженнях.

У клінічних дослідженнях серйозні інфекції, викликані вірусом вітряної віспи, в тому числі первинна вітряна віспа та реактивація вірусу вітряної віспи, у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг, спостерігалися частіше (0,4 %), ніж у пацієнтів, які отримували IFNB-1a (0 %). Також у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг, реєструвалися випадки (2 %) інфекції шийки матки, викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ), в тому числі дисплазії шийки матки і аногенітальні бородавки. Пацієнткам жіночої статі рекомендується щорічно виконувати скринінг на ВПЛ.

Цитомегаловірусні інфекції (ЦМВ), включаючи випадки реактивації ЦМВ, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада. Більшість випадків спостерігалось протягом 2 місяців прийому алетузумабу. Перед початком терапії можна оцінити імунологічний (серологічний) стан відповідно до місцевих рекомендацій.

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Лемтрада, відмічались випадки інфікування, включаючи реактивацію вірусу Епштейна – Барр (ВЕБ), тяжкі та іноді летальні випадки гепатиту, спричиненого ВЕБ.

У контрольованих клінічних дослідженнях повідомлялося про випадки туберкульозу у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада або IFNB-1a. Випадки активного і латентного туберкульозу, в тому числі кілька випадків дисемінованого туберкульозу, спостерігалися у 0,3 % пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, частіше – в ендемічних щодо цього захворювання регіонах. До початку застосування препарату у усіх пацієнтів необхідно

перевірити наявність активної або неактивної (латентної) туберкульозної інфекції відповідно до місцевих настанов.

У пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, реєструвалися випадки лістеріозу / лістеріозного менінгіту, як правило, у межах 1 місяця після інфузії препарату Лемтрада. Для зниження ризику інфекції пацієнтам, які отримують препарат Лемтрада, необхідно уникати споживання м'яса, яке не піддавалося кулінарній обробці або кулінарна обробка якого була недостатньою, м'яких сирів та непастеризованих молочних продуктів протягом 2 тижнів до, під час та протягом принаймні 1 місяця після інфузії препарату Лемтрада.

У контрольованих клінічних дослідженнях РС поверхневі грибкові інфекції, особливо оральний та вагінальний кандидоз, у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада, спостерігалися частіше (12 %), ніж у пацієнтів, які отримували IFNB-1a (3 %).

Для пацієнтів з тяжкими активними інфекціями слід відкласти початок терапії препаратом Лемтрада до одужання. Пацієнтів, які отримують препарат Лемтрада, слід проінструктувати про необхідність повідомляти лікаря про симптоми інфекцій.

Необхідно розпочати профілактичне застосування перорального антигерпетичного препарату з першого дня лікування препаратом Лемтрада та продовжувати його прийом щонайменше протягом 1 місяця після кожного курсу лікування. Під час клінічних досліджень пацієнтам призначався цикловір у дозі 200 мг двічі на добу або еквівалентний препарат.

Препарат Лемтрада не призначався для лікування РС одночасно з протипухлинними або імуносупресивними препаратами або після їх застосування. Як і при застосуванні інших імуномодуляторів, необхідно брати до уваги потенційний вплив комбінації цих препаратів на імунну систему пацієнта при розгляді питання про призначення препарату Лемтрада. Одночасне застосування лікарського засобу Лемтрада з будь-якими з таких препаратів може збільшувати ризик імуносупресії.

Наразі відсутні дані щодо зв'язку між застосуванням препарату Лемтрада та реактивацією вірусу гепатиту В (ВГВ) або вірусу гепатиту С (ВГС), оскільки пацієнти з ознаками активної або хронічної інфекції, викликані цими вірусами, виключалися з клінічних досліджень. Слід розглянути можливість проведення скринінгу у пацієнтів з високим ризиком інфекції ВГВ та/або ВГС до початку застосування препарату Лемтрада, а при призначенні препарату Лемтрада пацієнтам, які були ідентифіковані як носії ВГВ та/або ВГС, слід дотримуватися обережності, оскільки ці пацієнти можуть мати підвищений ризик розвитку необоротного ураження печінки, пов'язаного з потенційною реактивацією вірусу внаслідок вже існуючого у них стану інфікованості вірусом.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Повідомлялося про рідкі випадки ПМЛ (у тому числі летальні) у пацієнтів із РС після лікування алемтузумабом. Стан пацієнтів, які отримують алемтузумаб, слід контролювати на наявність ознак, які можуть свідчити про ПМЛ. Фактором ризику, що має особливе значення, є попередня імуносупресивна терапія, зокрема інші методи лікування РС з відомими факторами ризику виникнення ПМЛ.

До появи клінічних ознак або симптомів наявність ПМЛ можна припустити за результатами МРТ. Перед початковою та повторною терапією алемтузумабом необхідно зробити МРТ-сканування й оцінити його результати на наявність ознак ПМЛ. У разі необхідності слід виконувати подальші дослідження, зокрема аналіз спинномозкової рідини на наявність ДНК JC-вірусу, і повторні неврологічні дослідження. Лікаря потрібно особливо наголосити щодо симптомів, що вказують на ПМЛ, які пацієнт може не помітити (наприклад, когнітивні, неврологічні або психічні симптоми). Пацієнтам також слід рекомендувати повідомити рідним або тим, хто за ними доглядає, про їхнє лікування, адже вони можуть помітити такі симптоми, про які пацієнт не знає. У всіх пацієнтів із РС, які застосовують алемтузумаб і мають неврологічні симптоми та/або ознаки вогнищевих уражень мозку на МРТ, слід розглянути ПМЛ як диференційний діагноз.

У разі встановлення діагнозу ПМЛ лікування алемтузумабом не можна розпочинати або поновлювати.

Гострий некалькульозний холецистит

Препарат Лемтрада може збільшувати ризик розвитку гострого некалькульозного (без формування каменів) холециститу. У контрольованих клінічних дослідженнях у 0,2 % пацієнтів з РС, які отримували препарат Лемтрада, розвинувся гострий некалькульозний

холецистит, у порівнянні з 0% пацієнтів, які отримували IFNB-1a. У ході післяреєстраційного застосування препарату надходили повідомлення про додаткові випадки гострого некалькульозного холецистититу у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада. Час до появи симптомів варіював від менше ніж 24 годин до 2 місяців після інфузії препарату Лемтрада. Більшість пацієнтів отримували консервативне лікування антибіотиками і одужали без хірургічного втручання, хоча у деяких пацієнтів була виконана холецистектомія. До симптомів гострого некалькульозного холецистититу належать біль у животі, болісність при пальпації живота, підвищення температури тіла, нудота і блювання. Гострий некалькульозний холецистит є станом, який може асоціюватися з високою захворюваністю і смертністю у разі відсутності ранньої діагностики та лікування. У разі підозри на гострий некалькульозний холецистит необхідно невідкладно оцінити стан пацієнта та призначити належне лікування.

Злоякісні захворювання

Як і при застосуванні інших імуномодуляторів, необхідно дотримуватися обережності на початку лікування препаратом Лемтрада пацієнтів з попередньо існуючими та/або поточними злоякісними захворюваннями. Наразі невідомо, чи обумовлює застосування препарату Лемтрада підвищений ризик розвитку злоякісних захворювань щитоподібної залози, оскільки аутоімунні реакції з боку щитоподібної залози самі по собі можуть бути фактором ризику розвитку злоякісних захворювань щитоподібної залози.

Контрацепція

У мишей під час гестації та після народження потомства спостерігалось проникнення препарату Лемтрада через плаценту та потенційна фармакологічна активність. Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати ефективні контрацептивні засоби під час лікування та протягом 4 місяців після курсу лікування препаратом Лемтрада (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вакцини

Рекомендується, щоб пацієнти завершили всі процедури з імунізації, необхідні за місцевими вимогами, не пізніше ніж за 6 тижнів до початку терапії препаратом Лемтрада. Здатність організму до імунної відповіді на будь-які вакцини після лікування препаратом Лемтрада наразі не вивчалася.

Безпека імунізації живими вірусними вакцинами після курсу лікування препаратом Лемтрада не вивчалася формально у контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з РС, тому такі вакцини не слід призначати пацієнтам з РС, які нещодавно отримували курс лікування препаратом Лемтрада.

Аналізи на наявність антитіл до вірусу вітряної віспи / вакцинація проти вірусу вітряної віспи. Як і при застосуванні будь-якого імуномодуючого лікарського засобу, перед початком курсу лікування препаратом Лемтрада у пацієнтів, які не хворіли на вітряну віспу та не вакцинувалися проти вірусу вітряної віспи (ВВВ), необхідно виконати аналіз з визначення антитіл до ВВВ. У пацієнтів з негативними результатами аналізів на такі антитіла слід розглянути можливість виконання вакцинації проти ВВВ перед початком лікування препаратом Лемтрада. Щоб забезпечити повний ефект вакцинації проти ВВВ, лікування препаратом Лемтрада слід відкласти на термін 6 тижнів після вакцинації.

Рекомендовані лабораторні аналізи для моніторингу стану пацієнтів

Клінічні обстеження і лабораторні аналізи, які слід регулярно виконувати протягом принаймні 48 місяців після останнього курсу лікування препаратом Лемтрада з метою здійснення моніторингу щодо ранніх ознак аутоімунних захворювань:

- розгорнутий аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, визначення рівнів трансаміназ у сироватці крові та визначення рівнів креатиніну в сироватці крові (перед початком лікування препаратом та щомісяця у подальшому);
- загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду сечі (перед початком лікування препаратом та щомісяця у подальшому);
- аналіз для оцінки функції щитоподібної залози, наприклад визначення рівня тиреотропного гормону (перед початком лікування препаратом та надалі кожні 3 місяці).

Інформація щодо застосування алетузумабу до отримання торгової ліцензії на препарат Лемтрада за межами досліджень, спонсорованих компанією

Наведені нижче небажані реакції були ідентифіковані до реєстрації препарату Лемтрада при застосуванні алемтузумабу для лікування В-клітинного хронічного лімфоцитарного лейкозу (В-ХЛЛ), а також для лікування інших розладів, як правило, у більш високих дозах (наприклад, 30 мг) та з більшою частотою введення препарату, ніж це рекомендовано для лікування РС. Оскільки про ці реакції повідомлялося у добровільному порядку, а популяція пацієнтів була невизначеної чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їхню частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням алемтузумабу.

Аутоімунне захворювання

У пацієнтів, які отримували алемтузумаб, реєструвалися аутоімунні розлади, такі як нейтропенія, гемолітична анемія (в тому числі один летальний випадок), набута гемофілія, захворювання з утворенням анти-БМК та захворювання щитоподібної залози. У пацієнтів без РС, які отримували алемтузумаб, реєструвалися серйозні та іноді летальні аутоімунні розлади, такі як аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунна тромбоцитопенія, апластична анемія, синдром Гійєна – Барре та хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія. У онкологічних пацієнтів, які отримували алемтузумаб, реєструвалися випадки отримання позитивних результатів тесту Кумбса. У одного онкологічного пацієнта, який отримував алемтузумаб, було зареєстровано летальну реакцію «трансплантат проти хазяїна», асоційовану з трансфузією.

Асоційовані з інфузіями реакції

У пацієнтів без РС, які отримували алемтузумаб у більш високих дозах та з більшою частотою введення препарату, ніж використовується при РС, спостерігалися серйозні та іноді летальні АІР, в тому числі бронхоспазм, гіпоксія, синкопе, легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, зупинка дихання, інфаркт міокарда, аритмії, гостра серцева недостатність та зупинка серця. Також повідомлялося про випадки виникнення тяжкої анафілаксії та інших реакцій гіперчутливості, в тому числі анафілактичного шоку та ангіоневротичного набряку.

Інфекційні та паразитарні захворювання

У пацієнтів без РС, які отримували алемтузумаб у більш високих дозах та з більшою частотою введення препарату, ніж використовується при РС, спостерігалися серйозні та іноді летальні вірусні, бактеріальні, протозойні та грибкові інфекції, в тому числі спричинені реактивацією латентних інфекцій.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

У пацієнтів без РС спостерігалися тяжкі геморагічні реакції.

Розлади з боку серця

У пацієнтів без РС, які отримували алемтузумаб та які раніше лікувалися потенційно кардіотоксичними засобами, спостерігалися випадки розвитку застійної серцевої недостатності, кардіоміопатії та зниження фракції викиду.

Лімфопроліферативні розлади, асоційовані з вірусом Епштейна – Барр

За межами досліджень, спонсорованих компанією, спостерігалися випадки лімфопроліферативних розладів, асоційованих з вірусом Епштейна – Барр.

Лікарський засіб Лемтрада містить натрій, калій та полісорбат

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль калію (39 мг) на одну інфузію, тобто він практично не містить калію.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну інфузію, тобто він практично не містить натрію.

Цей лікарський засіб містить 0,12 мг полісорбату 80 (E433) у кожному флаконі з номінальним об'ємом наповнення 1,2 мл, що еквівалентно 0,1 мг/1,0 мл. Полісорбати можуть викликати алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Через приблизно 30 днів після кожного курсу терапії концентрації препарату в сироватці крові були низькими або не виявлялися. З огляду на це жінки з репродуктивного віку мають використовувати ефективні контрацептивні засоби під час курсу лікування препаратом Лемтрада та протягом 4 місяців після кожного курсу лікування.

Вагітність

Дані щодо застосування алемтузумабу вагітним жінкам наразі обмежені. Препарат Лемтрада слід призначати вагітним виключно у випадках, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Відомо, що IgG людини проникає через плацентарний бар'єр; алемтузумаб також може проникати через плацентарний бар'єр і тому потенційно може обумовлювати ризик для плода. У ході досліджень на тваринах була показана токсична дія на репродуктивну функцію (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»). Невідомо, чи може алемтузумаб завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам або чи може він впливати на репродуктивну функцію.

Захворювання щитоподібної залози (див. підрозділ «Порушення з боку щитоподібної залози») обумовлює особливі ризики для вагітних жінок. Без лікування гіпотиреозу під час вагітності відмічається підвищений ризик викиднів і порушень розвитку плода, таких як затримка розумового розвитку та карликовість. У жінок з хворобою Грейвса антитіла до рецепторів тиреотропного гормону вагітної можуть потрапляти до плода, що розвивається внутрішньоутробно, та призводити до транзиторної хвороби Грейвса у новонародженої дитини.

Грудне вигодовування

Алемтузумаб виявляли у молоці самок мишей під час періоду лактації та в організмі їхнього приплоду.

Невідомо, чи екскретується алемтузумаб у грудне молоко людини. Ризик для новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, виключити не можна. У зв'язку з цим грудне вигодовування потрібно припинити під час кожного курсу лікування препаратом Лемтрада та протягом 4 місяців після останньої інфузії кожного курсу лікування. Проте користь від переданого через грудне молоко імунітету може переважувати ризики потенційного потрапляння алемтузумабу до організму новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Фертильність

Належні клінічні дані з безпеки щодо впливу препарату Лемтрада на фертильність відсутні. У одному субдослідженні, в якому взяли участь 13 пацієнтів чоловічої статі, які отримували препарат Лемтрада (у дозі або 12 мг, або 24 мг), не було виявлено жодних доказів аспермії, азооспермії, стійкого зниження числа сперматозоїдів, порушень рухливості сперматозоїдів або збільшення порушень морфології сперматозоїдів.

Відомо, що білок CD52 присутній в тканинах репродуктивних органів у людей і у гризунів. Дані досліджень на тваринах показали певні ефекти препарату щодо фертильності у гуманізованих мишей (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»), проте потенційний вплив на фертильність у людей під час періоду застосування препарату наразі невідомий з огляду на доступні на сьогодні дані.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Лемтрада обумовлює незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У більшості пацієнтів виникають АІР, які розвиваються під час введення препарату Лемтрада або у межах 24 годин після цього. Деякі з АІР (наприклад запаморочення) можуть тимчасово впливати на здатність пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами, і тому необхідно дотримуватися обережності, поки ці явища не зникнуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Лемтрада слід розпочинати і проводити лише під наглядом невролога, який має досвід лікування пацієнтів з розсіяним склерозом (РС), у лікарні, де забезпечена можливість проведення інтенсивної терапії.

При цьому мають бути доступними спеціалісти та обладнання, необхідні для своєчасної діагностики та надання медичної допомоги при небажаних реакціях, особливо при ішемії міокарда та інфаркті міокарда, цереброваскулярних небажаних реакціях, аутоімунних станах та інфекціях.

Повинні бути доступними засоби для лікування синдрому вивільнення цитокінів, реакцій гіперчутливості та/або анафілактичних реакцій.

Пацієнтам, які отримують лікування препаратом Лемтрада, слід видати Картку-пам'ятку пацієнта та Рекомендації для пацієнта, а також надати інформацію про ризики застосування препарату Лемтрада (див. також інструкцію для медичного застосування лікарського засобу).

Дозування

Рекомендована доза алемтузумабу становить 12 мг/добу і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії 2 курсами початкового лікування із застосуванням ще до 2 додаткових курсів лікування у разі необхідності.

Початкове лікування 2 курсами

- Перший курс лікування: 12 мг/добу протягом 5 послідовних днів (загальна доза — 60 мг).
- Другий курс лікування: 12 мг/добу протягом 3 послідовних днів (загальна доза — 36 мг), які вводяться через 12 місяців після першого курсу лікування.

За необхідності може бути розглянута доцільність застосування ще до 2 додаткових курсів лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості / Фармакодинаміка»).

- Третій або четвертий курс: 12 мг/добу протягом 3 послідовних днів (загальна доза — 36 мг), які вводяться через 12 місяців після попереднього курсу лікування (див. розділи «Фармакологічні властивості / Фармакодинаміка», «Показання»).

Якщо якась доза була пропущена, її не можна вводити у той же день, що і заплановану на цей день дозу.

Спостереження за станом пацієнта

Лікування препаратом рекомендується здійснювати із застосуванням 2 початкових курсів лікування та у разі необхідності до 2 додаткових курсів лікування (див. підрозділ «Дозування»), при цьому за станом пацієнтів необхідно спостерігати для оцінки безпеки від початку лікування препаратом і протягом принаймні 48 місяців після останньої інфузії другого курсу лікування. Якщо призначається додатковий третій або четвертий курс лікування, слід продовжити спостереження для оцінки безпеки протягом принаймні 48 місяців після останньої інфузії препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Премедикація

Пацієнти повинні отримати премедикацію кортикостероїдами безпосередньо перед введенням препарату Лемтрада у кожен з перших 3 днів будь-якого курсу лікування препаратом. Під час клінічних досліджень пацієнти отримували премедикацію метилпреднізолоном у дозі 1000 мг у перші 3 дні кожного курсу лікування препаратом Лемтрада.

Також може бути розглянута можливість премедикації антигістамінними та/або антипиретичними препаратами перед введенням препарату Лемтрада.

Усім пацієнтам необхідно призначити пероральні засоби для профілактики герпесу, прийом яких починається у перший день кожного курсу лікування та продовжується протягом щонайменше 1 місяця після закінчення лікування препаратом Лемтрада (див. також розділ «Особливості застосування / Інфекції»). Під час клінічних досліджень пацієнтам призначався ацикловір у дозі 200 мг двічі на добу або еквівалентний препарат.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У клінічні дослідження цього препарату не включали пацієнтів віком понад 61 рік. На сьогодні не встановлено, чи у цих пацієнтів спостерігаються якісь відмінності у відповіді на препарат у порівнянні з пацієнтами більш молодого віку.

Ниркова або печінкова дисфункція

Не вивчалось застосування препарату Лемтрада пацієнтам з порушеннями функції нирок або печінки.

Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування препарату Лемтрада дітям з РС віком від 0 до 18 років наразі не встановлені. Значущий досвід застосування алемтузумабу дітям віком від народження до менш ніж 10 років для лікування розсіяного склерозу наразі відсутній. Дані з цього приводу відсутні.

Спосіб застосування

Препарат Лемтрада потрібно розводити безпосередньо перед інфузією. Розведений розчин вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю приблизно 4 години. Інструкції стосовно розведення цього лікарського засобу перед введенням наведені у розділі «Особливі заходи безпеки».

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Лемтрада дітям з РС віком від 0 до 18 років наразі не встановлені. Значущий досвід застосування алемтузумабу дітям віком від народження до 10 років для лікування розсіяного склерозу наразі відсутній. Дані з цього приводу відсутні.

Передозування.

У контрольованих клінічних дослідженнях 2 пацієнти з РС випадково отримали до 60 мг препарату Лемтрада (тобто повну дозу для початкового курсу лікування) у одній інфузії і у них виникли серйозні реакції (головний біль, висипання, а також або артеріальна гіпотензія, або синусова тахікардія). Дози препарату Лемтрада, вищі за ті, що оцінювалися у клінічних дослідженнях, можуть збільшувати інтенсивність асоційованих з інфузіями небажаних реакцій та/або імунних ефектів препарату.

Антидот для лікування передозування алемтузумабом невідомий. Лікування полягає у відміні цього лікарського засобу та призначенні підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Зведений профіль безпеки за результатами клінічних досліджень. Популяція пацієнтів, яка використовувалася для оцінки безпеки у сукупному аналізі даних клінічних досліджень РС з медіаною тривалості спостереження 6,1 року (і максимальним терміном спостереження 12 років), становила в цілому 1486 пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада (у дозі 12 мг або 24 мг), що забезпечило 8635 пацієнто-років спостереження для оцінки безпеки. Найбільш важливими небажаними реакціями є аутоімунні реакції (ІТП, порушення з боку щитоподібної залози, нефропатії, цитопенії), АІР та інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Найбільш частими небажаними реакціями при застосуванні препарату Лемтрада (які спостерігалися у $\geq 20\%$ пацієнтів) були висипання, головний біль, пірексія та інфекції дихальних шляхів.

Табличний перелік небажаних реакцій. Наведена нижче таблиця 3 складена на основі зведених даних з безпеки, отриманих від усіх пацієнтів, яким застосовували препарат Лемтрада у дозі 12 мг, за результатами усіх доступних даних спостереження у рамках клінічних досліджень. Небажані реакції перелічено відповідно до категорій «Система-Орган-Клас» (SOC) та термінів, які мають перевагу, Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Частота розвитку небажаних явищ визначалася з огляду на такі умови: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної частотної групи небажані реакції подано в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 3

Небажані реакції, що спостерігалися у дослідженнях 1, 2, 3 і 4 у пацієнтів, які отримували препарат Лемтрада у дозі 12 мг, та у ході післяреєстраційного нагляду

Система-Орган-Клас	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
--------------------	------------	-------	---------	-------	------------------

Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, інфекція, викликана вірусом герпесу ¹	Інфекції, викликані вірусом вітряної віспи ² , інфекції нижніх дихальних шляхів, гастроентерит, оральний кандидоз, вульвовагінальний кандидоз, грип, інфекція вуха, пневмонія, вагінальна інфекція, інфекція зуба	Онїхомікоз, гінгівіт, грибова інфекція шкіри, тонзиліт, гострий синусит, флегмона, туберкульоз, цитомегаловірусні інфекції		Лістеріоз / лістеріозний менингіт, інфекція (включаючи реактивацію) вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ)
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (в т. ч. кісти та поліпи)		Папілома шкіри			
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Лімфопенія, лейкопенія, у тому числі нейтропенія	Лімфаденопатія, імунна тромбоцитопенічна пурпура, тромбоцитопенія, анемія, зниження гематокриту, лейкоцитоз	Панцитопенія, гемолітична анемія, набута гемофілія А	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ), тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)	
Розлади з боку імунної системи		Синдром вивільнення цитокінів*, гіперчутливість (в т. ч. анафілаксія)*	Саркоїдоз		
Ендокринні розлади	Базедова хвороба, гіпертиреоз, гіпотиреоз	Аутоімунний тиреоїдит (в тому числі підгострий тиреоїдит), зоб, позитивні результати аналізу на антитіла до компонентів щитоподібної залози			
Метаболічні та аліментарні розлади			Зниження апетиту		

Порушення з боку психіки		Безсоння*, тривога, депресія			
Розлади з боку нервової системи	Головний біль*	Рецидив РС, запаморочення*, гіпестезія, парестезія, тремор, дисгевзія*, мігрень*	Порушення чутливості, гіперестезія, головний біль напруження, аутоімунний енцефаліт		Геморагічний інсульт** , розшарування стінок артерій голови та шиї**
Розлади з боку органів зору		Кон'юнктивіт, ендокринна офтальмопатія, нечіткість зору	Диплопія		
Розлади з боку органів слуху та рівноваги		Вертиго	Біль у вухах		
Розлади з боку серця	Тахікардія*	Брадикардія*, посилене серцебиття*	Фібриляція передсердь*		Ішемія міокарда**, інфаркт міокарда**
Розлади з боку судин	Гіперемія*	Артеріальна гіпотензія*, артеріальна гіпертензія*			
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка*, кашель, носова кровотеча, гикавка, біль у ротоглотці, бронхіальна астма	Відчуття стискання у горлі*, подразнення горла, пневмоніт		Альвеолярна легенева кровотеча**
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота*	Біль в животі, блювання, діарея, диспепсія*, стоматит	Запор, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, кровоточивість ясен, сухість у роті, дисфагія, шлунково-		

			кишкові розлади, гематокезія		
Гепатобілярні розлади		Підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази	Холецистит (в тому числі калькульозний холецистит і гострий калькульозний холецистит)		Аутоімунний гепатит, гепатит (асоційований з інфекцією вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ))
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Кропив'янка*, висипання*, свербіж*, генералізоване висипання*	Еритема*, екхімоз, алопеція, гіпергідроз, акне, вогнища ураження шкіри, дерматит	Пухирі, нічна пітливість, набряк обличчя, екзема, вітиліго, гніздова алопеція		
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Міалгія, м'язова слабкість, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, м'язові спазми, біль у шиї, м'язово-скелетний біль	Скутість опорно-рухового апарату, дискомфорт у кінцівках		Хвороба Стілла дорослих (ХСД)
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів		Протеїнурія, гематурія	Нефролітіаз, кетонурія, нефропатії (в тому числі захворювання з утворенням анти-БМК)		
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Менорагія, нерегулярні менструації	Дисплазія шийки матки, аменорея		

Загальні розлади та реакції в місці застосування препарату	Пірексія*, підвищена втомлюваність*, озноб*	Дискомфорт у грудній клітці*, біль*, периферичні набряки, загальна слабкість, грипоподібне захворювання, загальне нездужання, біль у місці інфузії			
Зміни за результатами обстежень		Підвищення рівня креатиніну в крові	Зниження маси тіла, збільшення маси тіла, зменшення вмісту еритроцитів, позитивні результати бактеріального тесту, підвищення рівня глюкози в крові, збільшення середнього об'єму еритроцитів		
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		Забій, пов'язані з інфузіями реакції			

¹ До інфекцій, викликаних вірусом герпесу, належать (за термінами, які мають перевагу): оральний герпес; простий герпес; генітальний герпес; інфекція, викликана вірусом герпесу; простий генітальний герпес; герпетичний дерматит; простий офтальмогерпес; позитивні результати серологічного аналізу на простий герпес.

² До інфекцій, викликаних вірусом вітряної віспи, належать (за термінами, які мають перевагу): оперізуючий герпес; шкірний поширений оперізуючий герпес; оперізуючий офтальмогерпес; офтальмогерпес; нейроінфекція, викликана вірусом оперізуючого герпесу; менінгіт, викликаний вірусом оперізуючого герпесу.

Опис окремих небажаних реакцій. Терміни, позначені зірочкою (*) у таблиці 3, включають небажані реакції, про які повідомляли як про асоційовані з інфузіями реакції.

Терміни, відмічені двома зірочками (**) у таблиці 3, включають небажані реакції, які спостерігалися у післяреєстраційний період та які у більшості випадків починалися у межах 1–3 днів після інфузії препарату Лемтрада після введення будь-якої його дози у ході курсу лікування.

Нейтронпенія

Повідомлялося про випадки тяжкої (в тому числі летальної) нейтропенії, яка виникала у межах 2 місяців після інфузії препарату Лемтрада.

Профіль безпеки за результатами тривалого подальшого спостереження. За своїм типом небажані реакції, в тому числі за своєю серйозністю та тяжкістю, які спостерігалися у пацієнтів груп лікування препаратом Лемтрада за результатами усіх доступних даних подальшого спостереження, в тому числі у пацієнтів, які отримували додаткові курси лікування препаратом, були подібними до небажаних реакцій, які спостерігалися у дослідженнях з активним контролем. Частота АІР під час першого курсу лікування препаратом була вищою у порівнянні з наступними курсами.

У пацієнтів, за якими продовжували спостереження після контрольованих клінічних досліджень і які не отримували жодного додаткового курсу лікування препаратом Лемтрада після початкових 2 курсів лікування, частота (кількість подій на пацієнто-рік) більшості небажаних реакцій протягом років 3–6 була порівнянною з такою частотою протягом років 1 і 2 або нижчою за неї. Частота небажаних реакцій з боку щитоподібної залози була найвищою протягом третього року і у подальшому знижувалася.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

Концентрат: 4 роки.

Розведений розчин: продемонстровано, що готовий до використання препарат залишається хімічно та фізично стабільним протягом 8 годин при температурі 2–8 °С. З мікробіологічної точки зору препарат рекомендується використати негайно. Якщо він не використовується одразу ж, користувач відповідає за строки та умови його зберігання до початку використання, які не повинні перевищувати 8 годин при температурі 2–8 °С, за умови забезпечення захисту від світла.

Умови зберігання. Зберігати у холодильнику (при температурі 2–8 °С). Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати флакон у зовнішній картонній упаковці з метою його захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці та поза полем їхнього зору.

Несумісність. Дослідження сумісності не проводилися, тому не рекомендується змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

№1: по 1,2 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Джензайм Ірланд Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ІДА Індастріал Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія.

Заявник.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.

Дата останнього перегляду.

13.04.2026