



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

16.09.2020 № *014-1805/20*

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Лемтрада® (МНН – алемтузумаб)



2395187

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо Представительства АО «Санофи-авентис групп» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Лемтрада® (алемтузумаб).

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Исх. № 1796-РА
Москва, 25 августа 2020 года

Информационное письмо
Специалистам здравоохранения

Лемтрада[®] (алемтузумаб): обновление показаний к применению, дополнительные противопоказания и меры минимизации рисков

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Представительство АО «Санофи-авентис груп», Франция, выражает Вам свое почтение и сообщает следующее:

Краткий обзор

На основании недавно проведенной оценки соотношения пользы и риска лекарственного препарата Лемтрада[®] (алемтузумаб) для лечения рассеянного склероза были обновлены показания к применению:

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

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

Дополнительные противопоказания:

- Тяжелые активные инфекционные заболевания до их полного разрешения.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Диссекция (расслоение) цервикцефальных артерий в анамнезе.
- Инсульт в анамнезе.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 125009, Москва ул. Тверская 22 Тел. (495) 721-1400 Факс (495) 721-1411 www.sanofi-aventis.ru

- Стенокардия или инфаркт миокарда в анамнезе.
- Коагулопатия или сопутствующее применение антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии.
- Другие сопутствующие аутоиммунные заболевания (помимо рассеянного склероза).

Препарат Лемтрада[®] следует вводить только при наличии оборудования и специалистов, способных обеспечить соответствующее купирование и лечение анафилаксии, серьезных инфузионных реакций, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, а также нежелательных реакций, связанных с нарушением мозгового кровообращения, аутоиммунных реакций и инфекций.

Общие сведения

В рамках пострегистрационного применения препарата Лемтрада[®] (алемтузумаб) были получены новые данные по безопасности. Эти данные включают ишемию миокарда, инфаркт миокарда, тяжелую нейтропению и тромбоцитопению. Кроме того, считается, что существует причинная связь между применением препарата Лемтрада[®] и развитием приобретенной гемофилии А и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Помимо этого, отмечается, что в пострегистрационном периоде сообщалось о развитии прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Новые данные по безопасности

Новые данные по безопасности препарата Лемтрада[®] включают пострегистрационные отчеты о случаях развития ишемии миокарда, инфаркта миокарда, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, приобретенной гемофилии А и тяжелой нейтропении (включая нейтропению с летальным исходом). В целях мер минимизации рисков была обновлена инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрада[®]. Информация об этих нежелательных явлениях была включена в раздел «Побочное действие» в дополнение к информации о приобретенной гемофилии А, ишемии миокарда, инфаркте миокарда и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, приведенной в разделе «Особые указания» (см. ниже). Кроме того, в раздел «Особые указания» была добавлена информация о тромбоцитопении и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (см. ниже).

Аутоиммунная реакция

На фоне лечения препаратом Лемтрада[®] могут образовываться аутоантитела, что может привести к повышению риска развития аутоиммунных заболеваний, включая серьезные или жизнеугрожающие. Сообщалось о развитии следующих аутоиммунных заболеваний: заболевания щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или, редко, нефропатия (например, гломерулонефрит с образованием антител к базальной гломерулярной мембране), аутоиммунный гепатит (АИГ) и приобретенная гемофилия А. В

пострегистрационном периоде отмечались случаи развития множественных аутоиммунных нарушений на фоне применения препарата Лемтрада®. Пациенты, у которых развились аутоиммунные заболевания, должны быть обследованы на предмет наличия других аутоиммунных заболеваний. Пациенты и врачи должны быть информированы о возможности позднего развития аутоиммунных нарушений после окончания мониторинга в течение 48 месяцев.

Приобретенная гемофилия А

О случаях развития приобретенной гемофилии А (образование антител против фактора свертывания крови VIII) сообщалось как в ходе клинических исследований, так и в пострегистрационном периоде. У пациентов обычно наблюдается образование спонтанных подкожных гематом и обширных кровоподтеков, хотя возможно развитие гематурии, носовых, желудочно-кишечных или других кровотечений. У всех пациентов с такими симптомами должны быть проведены стандартные исследования коагулограммы, включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах приобретенной гемофилии А и предупредить о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любого из этих симптомов.

Инфузионные реакции

В ходе пострегистрационного применения препарата Лемтрада® сообщалось о случаях развития серьезных, иногда с летальным исходом, и непредвиденных нежелательных реакций, поражающих разные системы органов. Сообщалось о развитии легочного альвеолярного кровотечения, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, инсульта (ишемический и геморрагический инсульт), а также диссекции (расслоения) цервикоцефальных артерий (например, позвоночной, сонной) и тромбоцитопении. Эти 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®. Пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах, а также предупредить о необходимости незамедлительного обращения к врачу при возникновении любого из этих симптомов.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о случаях развития ГЛГ (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Лемтрада®. ГЛГ — жизнеугрожающий синдром патологической активации иммунной системы, характеризующийся клиническими проявлениями и симптомами крайне тяжелого системного воспаления. ГЛГ характеризуется лихорадкой, гепатомегалией и цитопенией. Данный синдром связан с высоким уровнем смертности, если его не выявляют на ранней стадии и не проводят соответствующее лечение. Сообщалось, что клинические проявления развивались в течение

периода от нескольких месяцев до четырех лет после начала лечения. Пациентов следует проинформировать о симптомах ГЛГ и времени до его развития. Необходимо незамедлительно провести оценку состояния пациентов, у которых развились ранние признаки патологической активации иммунной системы, и в таких случаях врач должен учитывать возможность развития ГЛГ.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это оппортунистическая (условно-патогенная) вирусная инфекция головного мозга, обусловленная активацией вируса JC (полиомавирус человека 2). Как правило, ПМЛ развивается 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 алетмузумаба у пациентов с рассеянным склерозом не было зарегистрировано ни одного случая развития 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 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 полезен МРТ-контроль признаков, которые могут быть вероятно связаны с ПМЛ, в том числе до начала приема препарата 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. Неизвестно, связаны ли эти различия с ранним выявлением и прекращением лечения рассеянного склероза или с различиями в характеристиках заболевания у этих пациентов.

Меры минимизации рисков

После анализа соотношения пользы и риска препарата Лемтрада[®] компания пересмотрела

показания к применению препарата Лемтрада® (см. Краткий обзор выше), внесла новые противопоказания и (см. Краткий обзор выше) и определила меры минимизации рисков.

Препарат Лемтрада® следует вводить только при наличии оборудования и специалистов, способных обеспечить соответствующее купирование и лечение анафилаксии, серьезных инфузионных реакций, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, а также нежелательных реакций, связанных с нарушением мозгового кровообращения, аутоиммунных реакций и инфекций.

Представленные далее инструкции по проведению инфузии предназначены для снижения риска развития серьезных реакций, по времени связанных с введением 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 функции щитовидной железы и клинический анализ мочи с микроскопией осадка).

• **Во время выполнения инфузии**

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

• **После выполнения инфузии**

- Рекомендуется наблюдение за развитием инфузионных реакций в течение как минимум 2 часов после введения препарата Лемтрада®. Следует обеспечить тщательный мониторинг состояния пациентов с клиническими симптомами, свидетельствующими о развитии серьезных нежелательных явлениях, связанных с инфузией препарата (ишемии миокарда, геморрагического инсульта, расслоения

цервикоцефальных артерий или альвеолярного кровоизлияния в легких), вплоть до полного разрешения симптомов.

- 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.

Данные меры внесены в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Лемтрада® и утверждены МЗ РФ 21.07.2020 года. Обучающие материалы для врачей и пациентов также будут обновлены и поданы в Росздравнадзор.

Предоставление данных по безопасности

В соответствии с Российским Законодательством сообщения о развитии нежелательных реакций у пациентов, получающих лечение препаратом Лемтрада®, необходимо направлять в уполномоченный орган по фармакобезопасности - Росздравнадзор (109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1, pharm@roszdravnadzor.ru).

При возникновении вопросов по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их по адресу:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

С уважением,

Руководитель регуляторного департамента

Евразийского региона и Израиля



Котелевцева С.В.