



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

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

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74



2159783

Субъекты обращения  
лекарственных средств

13.06.2017 № 014-1402/17

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Лемтрада

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Санофи-авентис груп» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Лемтрада (МНН: Алемтузумаб).

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

М.А.Мурашко



Исх. № 269 от 30.05.2017 г.

**Специалистам здравоохранения**

*Информационное письмо*

**Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!**

Представительство АО «Санофи-авентис груп» выражает Вам свое почтение и информирует о получении новых данных по безопасности применения **алемтузумаба**, являющегося действующим веществом лекарственного препарата **Лемтрада®**, 10 мг/1 мл, концентрат для приготовления инфузий (РУ № ЛП-003714 от 30.06.2016).

**Обновленные данные по безопасности указаны ниже.**

#### **Побочное действие**

В популяцию оценки безопасности при объединенном анализе результатов клинических исследований рассеянного склероза (РС) в среднем периоде 6,1 лет (максимум 12 лет) вошли данные 1486 пациентов, которые получали лечение препаратом ЛЕМТРАДА (12 мг/сут или 24 мг/сут), что соответствовало 8635 пациенто-годам наблюдения за безопасностью. Исследование 1 и исследование 2 представляли собой двухлетние контролируемые исследования с участием пациентов с РС, которым проводили лечение препаратом ЛЕМТРАДА в дозе 12 мг/сут в течение 5 дней подряд в начале исследования и в течение 3 дней подряд во время 12 месяца исследования, либо вводили ИФ-β-1а подкожно в дозе 44 мкг 3 раза в неделю.

В исследовании 3 (САММС223) оценивали безопасность и эффективность препарата ЛЕМТРАДА у пациентов с РС в течение 3-х лет. В неконтролируемом расширенном исследовании 4 (САММС03409), оценивались безопасность и эффективность в течение длительного периода (дополнительно 4 года) препарата ЛЕМТРАДА у пациентов, участвующих в исследованиях 1 и 2.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции (НР), которые развились до полного завершения периода наблюдения у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших лечение

препаратом ЛЕМТРАДА (12 мг/сут), указанные по системно-органным классам согласно Медицинскому словарю регуляторной деятельности (MedDRA).

Таблица 1: Нежелательные реакции в исследованиях 1, 2, 3 и 4 наблюдавшиеся у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших ЛЕМТРАДА в дозе 12 мг/сут

| <b>Системно-органный класс</b>                     | <b>Очень часто (<math>\geq 1/10</math>)</b>                      | <b>Часто (<math>\geq 1/100</math>, но <math>&lt; 1/10</math>)</b> |
|--|--|---|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Лимфопения, лейкопения   | Тромбоцитопения   |
| Нарушения со стороны сердца                        | Тахикардия   |   |
| Нарушения со стороны эндокринной системы           | Гипертиреоз  | Гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит                                |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта    | Тошнота  | Боль в животе, рвота, диарея                                      |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения    | Лихорадка, повышенная утомляемость, озноб                        | Дискомфорт в грудной клетке, боль                                 |
| Инфекционные и паразитарные заболевания            | Инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей | Герпес полости рта, опоясывающий герпес                           |
| Нарушения со стороны нервной системы               |  | Головокружение  |
| Нарушения психики                                  |  | Бессонница  |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей   |  | Протеинурия, гематурия  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы,          |  | Одышка  |



|  |   |         |
|--|---|---------|
| органов грудной клетки и средостения         |   |         |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, генерализованная кожная сыпь | Эритема |
| Нарушения со стороны сосудов                 | «Приливы»   |         |

НР, зарегистрированные по степени тяжести и серьезности, наблюдались при лечении препаратом ЛЕМТРАДА в группах во время всего доступного периода наблюдений, включая пациентов, которые получали дополнительные курсы лечения. Характер этих НР были сходными с НР, зарегистрированными в ходе контролируемых клинических исследований.

У пациентов, участвующих в контролируемых клинических исследованиях и не получавших никаких дополнительных курсов лечения препаратом ЛЕМТРАДА после первых двух курсов лечения, частота развития (количество случаев на человека в год) большинства НР была сопоставима или уменьшалась в период от 3 до 6 лет по сравнению с периодом наблюдения от 1 до 2 лет. Частота НР со стороны щитовидной железы была самой высокой на третьем году наблюдения и затем снижалась.

#### *Иммуногенность*

В течение 2 курсов лечения связь между наличием антител к алемтузумабу или ингибирующих антител к алемтузумабу и уменьшением эффективности, изменением фармакодинамики или развитием НР, включая инфузионные реакции, отсутствовала. Высокие титры антител к алемтузумабу, наблюдаемые у некоторых пациентов, были связаны с неполным истощением пула лимфоцитов после третьего или четвертого курса лечения, но не было явного влияния наличия антител к алемтузумабу на клиническую эффективность или профиль безопасности препарата ЛЕМТРАДА.

#### **Особые указания**



Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о рисках и преимуществах терапии, а также о необходимости наблюдения с момента начала лечения и до истечения 48 месяцев после последней инфузии второго курса лечения препаратом ЛЕМТРАДА. При назначении дополнительного курса, следует продолжать наблюдение для оценки безопасности до истечения 48 месяцев после последней инфузии.

#### *Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)*

В ходе контролируемых клинических исследований серьезные нежелательные явления, связанные с развитием ИТП, наблюдались у 12 (1 %) пациентов, получавших лечение препаратом ЛЕМТРАДА по поводу РС (соответствует годовому показателю 0,0047 событие/пациент/год).

В контролируемых клинических исследованиях среди пациентов с РС у 1 пациента развилась ИТП, которая протекала нераспознанно до внедрения в практику требований о ежемесячном мониторинге анализа крови, пациент умер от внутримозгового кровоизлияния. Дополнительные 12 серьезных случаев развития ИТП наблюдались в среднем периоде 6,1 лет (максимум 12 лет) последующего наблюдения (суммированный годовой показатель 0,0028 событие/пациент/год).

#### *Нефропатии*

Развитие нефропатий, включая гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране (анти-БМК-нефрит), наблюдалось у 6 (0,4 %) участников клинических исследований по изучению РС в среднем за 6,1 лет (максимум 12 лет) последующего наблюдения, а их возникновение обычно происходило в течение 39 месяцев после последнего введения препарата ЛЕМТРАДА.

#### *Нарушения со стороны щитовидной железы*

Эндокринные нарушения, включающие аутоиммунные заболевания щитовидной железы, наблюдались у 36,8 % пациентов, получавших лечение препаратом ЛЕМТРАДА в дозе 12 мг/сут во время клинических исследований РС, развиваясь в среднем в течение 6,1 лет (максимум 12 лет) последующего наблюдения после первого введения препарата ЛЕМТРАДА.

К выявленным аутоиммунным нарушениям функции щитовидной железы относились гипертиреоз и гипотиреоз. В большинстве случаев степень тяжести нежелательных явлений была легкой или средней. Серьезные нежелательные явления, связанные с



поражением эндокринной системы возникали у 4,4 % пациентов, диффузно-токсический зоб (известный также как Базедова болезнь или болезнь Грейвса), гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и зоб развились более чем у 1 пациента. Для лечения большинства нежелательных явлений со стороны щитовидной железы применялось стандартное медикаментозное лечение, однако, некоторым пациентам потребовалось хирургическое вмешательство. Во время клинических исследований у тех пациентов, у которых развивались нежелательные явления со стороны щитовидной железы, допускалось проведение повторного лечения препаратом ЛЕМТРАДА. Примерно у 5 % пациентов от всей принимавшей участие в исследованиях популяции в течение года после начального курса лечения алемтузумабом развились нежелательные явления со стороны щитовидной железы, пациенты получали повторное лечение. У большинства таких пациентов нарушение функции щитовидной железы не усугублялось. Перед началом курса пациентам необходимо провести функциональные тесты щитовидной железы, например, определить показатель тиреотропного гормона (ТТГ), и затем проводить его мониторинг каждые 3 месяца до окончания 48-месячного периода после последней инфузии препарата ЛЕМТРАДА.

#### *Инфузионные реакции (ИР)*

Частота развития ИР была выше во время первого курса терапии, чем во время последующих курсов. Среди всех наблюдений, в том числе, наблюдений за пациентами, которые получали дополнительные курсы лечения, самыми частыми ИР были: головная боль, кожная сыпь, лихорадка, тошнота, крапивница, кожный зуд, бессонница, озноб, «приливы», повышенная утомляемость, одышка, дисгевзия, дискомфорт в грудной клетке, генерализованная кожная сыпь, тахикардия, брадикардия, диспепсия, головокружение и боль. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 3 % пациентов и включали случаи головной боли, лихорадки, крапивницы, тахикардии, фибрилляции предсердий, тошноты, дискомфорта в грудной клетке и артериальной гипотензии.

#### *Инфекционные заболевания*

В ходе контролируемых клинических исследований суммированный годовой показатель развития инфекционных заболеваний составил 0,99 событие/пациент/год в среднем периоде 6,1 лет (максимум 12 лет) последующего наблюдения после первой экспозиции препарата ЛЕМТРАДА, в сравнении с показателем 1,27 событие/пациент/год.





У получавших лечение препаратом ЛЕМТРАДА пациентов отмечались случаи листериозного менингита. Продолжительность периода повышенного риска возникновения листериозного менингита неясна, хотя обычно такие случаи возникали в течение 1 месяца после приема алемтузумаба. Если не проводить соответствующие лечебные мероприятия в отношении листериозной инфекции, это может привести к значительным осложнениям или летальному исходу. Пациентам следует избегать употребления пищи, которая может быть потенциальным источником *Listeria monocytogenes*, или подвергать такую пищу достаточной термической обработке.

#### *Пневмониты*

Сообщалось о развитии у пациентов пневмонита во время лечения препаратом ЛЕМТРАДА. Большинство случаев отмечалось в течение первого месяца после лечения препаратом ЛЕМТРАДА. Пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах пневмонита, которые могут включать в себя укорочение дыхания, кашель, одышку, боль в груди или чувство стеснения и кровохарканье.

В связи с выявлением вышеуказанных данных компания «Санofi» проводит работу по включению данной информации в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Лемтрада<sup>®</sup>, 10 мг/1 мл, концентрат для приготовления инфузий (РУ № ЛП-003714 от 30.06.2016).

Если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их по следующему адресу:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

С уважением,

Руководитель регуляторного департамента



Корнеевцева С.В.