

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элизария, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: экулизумаб (rEclz), гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A7 по технологии рекомбинантной ДНК.

Каждый флакон вместимостью 30 мл содержит 300 мг экулизумаба (10,0 мг/мл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий – 5 ммоль (115 мг) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Элизария показан для лечения взрослых пациентов и детей с:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе;
- атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

Препарат Элизария показан для лечения взрослых пациентов с:

- рефрактерной генерализованной миастенией гравис (ГМГ) с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR);
- оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР) с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Элизария должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом под наблюдением врачей, имеющих опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями.

Взрослые пациенты

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

Режим дозирования для взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии.

Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) 1 раз в неделю в течение первых 4 недель.

Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) на 5-й неделе с последующим введением 900 мг препарата Элизария внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) каждые 14 дней ± 2 дня.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), рефрактерная генерализованная миастения гравис (ГМГ) и оптиконевромиелит-ассоциированные расстройства (ОНМАР)

Режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии.

Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) 1 раз в неделю в течение первых 4 недель.

Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария каждые 14 дней ± 2 дня.

Дети

Лечение педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом ≥ 40 кг проводится в соответствии с рекомендациями по дозированию препарата Элизария для взрослых пациентов с соответствующими заболеваниями.

Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС и весом менее 40 кг доза препарата Элизария определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Фаза поддерживающей терапии
30 - < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 2$	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 2$	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - < 20 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 1$	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - < 10 кг	300 мг 1 раз в неделю $\times 1$	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Экулизумаб не был изучен при применении у пациентов с ПНГ и весом менее 40 кг. Выбор дозы экулизумаба для данных пациентов основан на режиме дозирования экулизумаба для пациентов с аГУС и весом менее 40 кг.

Экулизумаб не изучался в клинических исследованиях у детей с рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Дополнительное введение препарата

Для взрослых пациентов с аГУС, рефрактерной ГМГ, ОНМАР и детей с аГУС требуется введение дополнительной дозы препарата Элизария в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежзамороженной плазмы:

Вид процедуры	Предыдущая доза препарата Элизария	Дополнительная доза препарата Элизария после каждой процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Элизария
Плазмаферез или обменное переливание плазмы	300 мг	300 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	В течение 60 минут после каждого плазмафереза или обменного переливания плазмы
	≥ 600 мг	600 мг на каждый плазмаферез или обменное	

		переливание плазмы	
Переливание свежемороженой плазмы	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу свежемороженой плазмы	За 60 минут до переливания каждой единицы свежемороженой плазмы

Контроль в процессе лечения

В ходе лечения пациентов с аГУС нужно контролировать симптомы тромботической микроангиопатии (ТМА) (см. раздел 4.4.). Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Элизария, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения (см. раздел 4.4.).

При лечении рефрактерной ГМГ, по имеющимся данным, клинический ответ обычно достигается к 12-й неделе лечения экулизумабом. Прекращение терапии следует рассматривать у пациентов, у которых нет доказательства терапевтического эффекта на 12-й неделе.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат Элизария можно назначать пациентам старше 65 лет.

Специального режима дозирования и соблюдения специальных предосторожностей не требуется, хотя клинический опыт лечения в этой возрастной группе ограничен.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекции дозы препарата Элизария в данной группе пациентов не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени

Специальных исследований эффективности и безопасности препарата Элизария у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось.

Способ применения

Болюсный способ введения препарата строго запрещен. Применение препарата Элизария возможно только путем внутривенной инфузии в соответствии с описанием ниже.

Инструкция по приготовлению инфузионного раствора препарата описана в разделе 6.6. Приготовленный раствор препарата Элизария необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут (35 ± 10 минут) у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей в возрасте до 18 лет.

Для внутривенного введения приготовленного раствора препарата Элизария необходимо использовать специальные инфузионные системы с контролируемой доставкой. Во время введения нет необходимости защищать приготовленный раствор препарата от света.

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 часа. Если нежелательные явления развиваются во время введения препарата, скорость инфузии может быть уменьшена вплоть до полной остановки введения, по

усмотрению врача. При уменьшении скорости введения препарата Элизария общее время инфузии не должно превышать 2 часа для взрослых пациентов и 4 часа для детей в возрасте до 18 лет.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).
- Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Учитывая механизм действия препарата Элизария, он должен с осторожностью назначаться пациентам с:

- активными системными инфекциями;
- нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта).

Терапия экулизумабом не оказывает влияния на апластический компонент анемии у пациентов с ПНГ.

Менингококковая инфекция

Механизм действия препарата Элизария предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы, включая и нетипичные, например, X. Для того чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии препаратом Элизария. Пациенты, которым лечение препаратом Элизария было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибактериальную терапию в течение 2 недель после вакцинации. Все пациенты также должны быть ревакцинированы согласно существующим в РФ стандартам. Рекомендованы вакцины против серотипов менингококка A, C, Y, W135 и B (если доступна). В ряде случаев вакцинация может не оказать достаточного защитного действия.

При выборе антибактериального препарата для лечения менингита необходимо строго следовать официальным рекомендациям.

Необходимо проинструктировать пациентов о том, что при повышении температуры тела, развитии головной боли в сочетании с лихорадкой и/или ригидностью мышц затылка или светобоязни, они должны немедленно обратиться за медицинской помощью, так как это могут быть признаки менингококковой инфекции.

Другие системные инфекции

Механизм действия препарата Элизария также предполагает возможность активизации латентной инфекции, хотя данные клинических исследований не выявили различий в частоте, тяжести или локализации инфекций у пациентов, получавших экулизумаб и

плацебо. Тем не менее пациенты должны быть предупреждены о возможности активизации инфекции на фоне лечения препаратом Элизария и ее возможных симптомах.

Инфузионные реакции

Внутривенное введение препарата Элизария, как и введение других белковых препаратов, может сопровождаться реакциями гиперчувствительности, включая анафилаксию. Несмотря на отсутствие клинических данных о развитии подобных реакций при лечении экулизумабом, в случае развития тяжелой инфузионной реакции введение препарата должно быть прекращено и назначена симптоматическая терапия.

Иммуногенность

Низкий титр антилекарственных антител (АЛА) определялся у пациентов как на фоне лечения экулизумабом (3,4 %), так и при получении плацебо (4,8 %). У 3 % пациентов с аГУС, получавших экулизумаб, зарегистрировано появление антител к препарату.

В 1 случае из 100 (1 %) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление нейтрализующих антител. У пациентов с рефрактерной ГМГ в рамках клинических исследований не было выявлено антител к препарату после 26 недель активного лечения. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОНМАР у 2/96 (2 %) пациентов, получавших лечение экулизумабом определялись непостоянные антилекарственные антитела в низком титре без нейтрализующей активности. Не обнаружено корреляции между титром АЛА и клинической эффективностью препарата или его побочным действием.

Иммунизация

Вакцинация может дополнительно активировать комплемент, в результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную ГМГ и ОНМАР, могут усиливаться проявления основного заболевания, такие как гемолиз (у пациентов с ПНГ), ТМА (у пациентов с аГУС), обострение рефрактерной ГМГ или рецидив симптомов ОНМАР. Поэтому после рекомендованной вакцинации пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для выявления симптомов заболевания.

До начала терапии препаратом Элизария всем пациентам с ПНГ, аГУС, рефрактерной ГМГ и ОНМАР рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с национальным календарем проведения профилактических прививок. Кроме того, по крайней мере за 2 недели до начала лечения препаратом Элизария, всем пациентам в обязательном порядке должна быть введена менингококковая вакцина. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и B (если доступна) для профилактики менингококковой инфекции.

Пациенты моложе 18 лет должны быть вакцинированы также против гемофильной палочки и пневмококка в строгом соответствии с национальным календарем прививок.

Антикоагулянтная терапия

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии не должны изменяться в связи с назначением препарата Элизария.

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Пациенты с рефрактерной ГМГ в рамках клинических исследований препарата экулизумаб продолжали лечение иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами. В рамках открытого дополнительного исследования 47 % пациентам снизили суточную дозу, как минимум, одного иммунодепрессанта по причине облегчения симптомов МГ при лечении экулизумабом. При снижении дозы или прекращении приема иммунодепрессантов и антихолинэстеразных препаратов следует внимательно следить за признаками обострения заболевания у пациентов.

Пациенты с ОНМАР, принимавшие участие в клиническом исследовании, продолжали лечение сопутствующими иммунодепрессивными препаратами на фоне терапии экулизумабом. Случаи отмены иммунодепрессивной терапии в ходе исследования не анализировались. В случае отмены или при снижении дозы иммунодепрессивного препарата необходимо внимательно следить за признаками или симптомами потенциального рецидива ОНМАР.

Лабораторный контроль при лечении пациентов с ПНГ

У пациентов с ПНГ на фоне лечения препаратом Элизария для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза необходимо определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Лабораторный контроль при лечении пациентов с аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения препаратом Элизария контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности лактатдегидрогеназы и креатинина в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии, частота введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Прекращение лечения пациентов с ПНГ

Пациенты, у которых терапия препаратом Элизария была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: повышение активности ЛДГ в сыворотке крови выше, чем до начала терапии препаратом Элизария, в совокупности с одним из следующих показателей: снижение более чем на 25 % популяции клеток ПНГ (при отсутствии эффекта разведения в случае гемотрансфузии) в течение 1 недели или раньше; концентрация гемоглобина менее 50 г/л или ее снижение более чем на 40 г/л за 1 неделю или раньше; появление стенокардии или нарастание ее тяжести; нарушения психики; повышение концентрации креатинина в крови на 50 % или тромбоз. Длительность наблюдения за пациентами после прекращения лечения препаратом Элизария должна составлять не менее 8 недель.

В случае появления признаков тяжелого гемолиза после прекращения терапии рекомендуется назначить переливание крови (эритроцитной массы) или провести обменную гемотрансфузию в том случае, если по данным проточной цитометрии популяция клеток ПНГ > 50 % от всего количества эритроцитов, а также назначить антикоагулянты, кортикостероиды или возобновить терапию препаратом Элизария. Данные наблюдения за 16 пациентами с ПНГ, у которых терапия экулизумабом была прекращена, не выявили у них усиления интенсивности внутрисосудистого гемолиза.

Прекращение лечения пациентов с аГУС

После отмены лечения экулизумабом у некоторых пациентов с аГУС было отмечено возобновление симптомов ТМА, в период от 4 до 127 недель после прекращения терапии. В клинических исследованиях в общей сложности 61 пациент с аГУС (из них 21 ребенок) прекратили применение экулизумаба, период наблюдения за ними в среднем составил 24 недели. После прекращения лечения у 12 пациентов было зафиксировано пятнадцать серьезных осложнений, связанных с возобновлением ТМА. Еще два случая тяжелых проявлений ТМА возникли у 2 пациентов, которые получали экулизумаб в более низкой дозе – вне утвержденного режима дозирования. Серьезные проявления ТМА наблюдались у пациентов, независимо от того, были ли у них выявлены генетические мутации, высокий риск полиморфизма или аутоантитела. У этих пациентов возникли дополнительные серьезные медицинские осложнения, в том числе: резкое ухудшение функции почек; заболевания, требующие госпитализации; и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения хронического гемодиализа.

Несмотря на возобновление лечения экулизумабом, у одного пациента развилось прогрессирование состояния до терминальной стадии почечной недостаточности. Пациенты с аГУС, которым прекратили лечение экулизумабом, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений тромботической микроангиопатии. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений тромботической микроангиопатии у пациентов с аГУС после отмены препарата.

Признаками проявлений ТМА после отмены экулизумаба являются: (1) любые два или повторно выявляющееся изменение одного из следующих показателей: снижение числа тромбоцитов на $\leq 25\%$ по сравнению с исходным значением или максимальным числом тромбоцитов во время лечения экулизумабом; увеличение концентрации креатинина в сыворотке на $\geq 25\%$, по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии экулизумабом; или увеличение сывороточной активности ЛДГ на $\geq 25\%$ по сравнению с исходным значением или минимальным значением во время терапии экулизумабом; или (2) любой из следующих симптомов: изменение психики, судороги, стенокардия, одышка, тромбоз.

В случае развития тяжелых осложнений ТМА после прекращения лечения экулизумабом, рекомендуется возобновить терапию экулизумабом, назначить поддерживающее лечение с помощью плазмафереза или обменных переливаний плазмы или соответствующую специфическую поддерживающую терапию, включая гемодиализ, искусственную вентиляцию легких или антикоагулянтную терапию.

Прекращение лечения рефрактерной ГМГ.

Использование экулизумаба при лечении рефрактерной ГМГ проводилось только в условиях длительного применения. Необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, прекративших применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

Прекращение лечения ОНМАР

Применение экулизумаба для лечения ОНМАР оценивалось только в режиме длительного применения и эффект после отмены лечения пока не описан. Необходимо

внимательно следить за состоянием пациентов, прекративших применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов обострения ОНМАР.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 5 ммоль (115 мг) натрия на один флакон. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействий экулизумаба не проводилось.

Препарат Элизария допускается смешивать только с 0,9 % раствором натрия хлорида, 0,45 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций. Длительное лечение препаратами человеческого иммуноглобулина (IVIg) может снижать концентрацию экулизумаба в крови пациентов в связи с механизмом блокирования рецептора FcRn. Исследований лекарственного взаимодействия экулизумаба у пациентов, которым применялись препараты IVIg, не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Элизария и в течение 5 месяцев после его завершения.

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований препарата экулизумаб у беременных женщин. Ограниченные данные применения экулизумаба при беременности (менее 300 исходов беременности) указывают на отсутствие воздействия на частоту риска повреждений плода и/или эмбриотоксичности.

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проходит через плацентарный барьер, в связи с чем экулизумаб способен ингибировать терминальную активность комплемента в крови плода. Препарат Элизария не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Не установлено, проникает ли экулизумаб в грудное молоко, но, с учетом потенциальных нежелательных эффектов препарата, рекомендуется отменить грудное вскармливание во время лечения препаратом и в течение 5 месяцев после его завершения.

Фертильность

В ходе проведенных исследований не получено данных о влиянии на мужскую и женскую фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лечение препаратом Элизария не влияет на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов, тем не менее, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения препаратом (например, головная боль,

головокружение, слабость), нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности экулизумаба были получены из 31 клинического исследования, в которых лечение препаратом получили 1 503 пациента с различными комплемент-опосредованными заболеваниями, такими как ПНГ, аГУС, рефрактерная ГМГ, ОНМАР. Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях, отмеченных в ходе клинических исследований препарата экулизумаб, а также в постмаркетинговом периоде у пациентов с ПНГ или аГУС, рефрактерной ГМГ и ОНМАР, в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: «очень часто» ($\geq 1/10$); «часто» ($\geq 1/100$, $< 1/10$); «нечасто» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); «редко» ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Органы и системы	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$, $< 1/1000$
<i>Инфекции и инвазии</i>		Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта	Менингококковая инфекция ^a , сепсис, септический шок, перитонит, инфекции нижних дыхательных путей, бронхит, грибковые инфекции, вирусные инфекции, абсцесс ^c , воспаление подкожной жировой клетчатки, грипп, желудочно-кишечные инфекции, цистит, инфекции, синусит	Аспергиллез ^b , артрит бактериальный ^b , гонококковые инфекции уrogenитального тракта, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго, гингивит
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>				Миелодиспластический синдром, меланома

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Лейкопения, анемия	Тромбоцитопения, лимфопения	Гемолиз*, нарушение свертывания крови, агглютинация эритроцитов, коагулопатия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности	
<i>Эндокринные нарушения</i>				Гипертиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			Снижение аппетита	
<i>Психические расстройства</i>		Бессонница	Депрессия, беспокойство, перепады настроения	Необычные сновидения, нарушения сна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Головокружение, дисгезия	Парестезия, тремор	Обморок
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Затуманенное зрение	Раздражение конъюнктивы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			Звон в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Ощущение сердцебиения	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Артериальная гипертензия	Злокачественная гипертензия, артериальная гипотензия, «приливы», венозные нарушения	Гематома
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Кашель, боль в гортани и глотке	Диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		Боль в животе, диарея, тошнота, рвота	Вздутие живота, запор, диспепсия	Гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах
<i>Нарушения со стороны</i>				Желтуха

<i>печени и желчевыводящих путей</i>				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>		Алопеция, кожный зуд, кожная сыпь	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи	Дерматит, нарушение пигментации кожи
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		Артралгия, миалгия	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее, припухлость суставов, боль в конечностях	Тризм
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			Нарушение функции почек, дизурия, гематурия	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>			Спонтанная эрекция	Нарушение менструального цикла
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		Повышенная температура, утомляемость, гриппоподобный синдром	Отек, дискомфорт в грудной клетке, астения, боль в области грудной клетки, озноб, боль в месте введения	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			Повышение активности аспаргатаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, снижение гемоглобина и гематокрита	Положительная проба Кумбса ^b
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			Неспецифические реакции в месте введения	

* – подробные сведения представлены ниже в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций»;

^a – менингококковые инфекции включают следующую группу: менингококковый сепсис, менингококковый менингит, нейссерияльная инфекция;

^b – побочные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде;

c – абсцессы встречались в следующих локализациях (приведен предпочтительный термин MedDRA): абсцесс конечности, абсцесс толстого кишечника, абсцесс почки, подкожный абсцесс, абсцесс зуба, печеночно-селезеночный абсцесс, периректальный абсцесс, ректальный абсцесс.

Представленные данные получены в рамках клинических исследований референтного препарата Солирис по следующим показаниям: бронхиальная астма, аГУС, дерматомиозит, генерализованная миастения гравис, оптикомиелит-ассоциированные расстройства, пароксизмальная ночная гемоглинурия, псориаз, ревматоидный артрит, интерстициальный мембранозный гломерулонефрит.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди побочных эффектов, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований у пациентов с ПНГ или аГУС, самым тяжелым была менингококковая септицемия. Сообщалось о случаях инфицирования другими видами *Neisseria*, включая сепсис, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp.*, неуточненные.

Антитела к экулизумабу определяли у 2 % пациентов с ПНГ и у 3 % пациентов с аГУС, получавших лечение препаратом. Образование антител характерно для терапии любыми белковыми препаратами.

Случаи гемолиза отмечены при пропуске или задержке введения очередной дозы экулизумаба у пациентов с ПНГ.

Клинические проявления тромботической микроангиопатии отмечены при пропуске или задержке введения очередной дозы экулизумаба у пациентов с аГУС.

Дети

Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых пациентов с ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль.

По данным исследований, у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет профиль безопасности не отличается от такового у взрослых пациентов с аГУС.

Экулизумаб не изучался в клинических исследованиях у детей с рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Пожилые пациенты

В целом никаких различий по безопасности между пожилыми (> 65 лет) и более молодыми пациентами с рефрактерной ГМГ не отмечалось.

Пациенты с другими заболеваниями

Дополнительные данные по безопасности были получены в 12 завершенных клинических исследованиях с участием 934 пациентов, получавших экулизумаб для патогенетической терапии других заболеваний, отличных от ПНГ, аГУС, рефрактерной ГМГ или ОНМАР. Профиль побочных реакций при лечении экулизумабом у пациентов с изучаемыми в данных исследованиях заболеваниями не отличался от такового для уже зарегистрированных показаний. Один пациент с идиопатическим мембранозным гломерулонефритом не был вакцинирован до начала терапии и перенес менингококковый менингит.

В клиническом исследовании применения препарата Элизария при остром респираторном дистресс-синдроме на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-

19 были зарегистрированы три серьезные нежелательные реакции с летальным исходом: «Дыхательная недостаточность» (1 случай), «Полиорганная недостаточность» (2 случая). Также в этом исследовании были зарегистрированы две серьезные нежелательные реакции «Синдром воспалительной реакции»; в обоих случаях эти реакции не разрешились, потребовалась отмена препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Контактные данные уполномоченных организаций всех государств – членов ЕАЭС, где планируется регистрация препарата, представлены ниже:

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере
здравоохранения (Росздравнадзор)
<http://roszdravnadzor.ru>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA25.

Элизария является биоподобным препаратом.

Механизм действия

Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), рефрактерной генерализованной миастенией гравис (ГМГ) и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента.

Фармакодинамические эффекты

Лечение препаратом Элизария сопровождается быстрым и стабильным снижением

активности терминального комплекса комплемента. У большинства пациентов с ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови около 35 мкг/мл достаточна для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного активацией терминального комплекса комплемента. У пациентов с аГУС хроническая неконтролируемая активация комплемента, которая индуцирует развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), также блокируется на фоне лечения экулизумабом. У всех пациентов с аГУС, получавших экулизумаб в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента, а концентрация препарата в плазме крови около 50-100 мкг/мл была достаточна для практически полного ингибирования активации терминального комплекса комплемента.

У пациентов с рефрактерной ГМГ неконтролируемая активация терминального компонента комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом С5а воспаление нервно-мышечных соединений (НМС), что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. Длительное применение экулизумаба приводит к полному и устойчивому подавлению активности терминального компонента системы комплемента.

У пациентов с оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders – NMOSD) неконтролируемая терминальная активация комплемента, индуцированная аутоантителами к аквапорину-4, ведет к формированию МАК и С5а-опосредованному воспалению, которые приводят к некрозу астроцитов и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также к гибели окружающих олигодендроцитов и нейронов. Длительное применение экулизумаба приводит к немедленному, полному и устойчивому подавлению активности терминального компонента системы комплемента.

С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Результаты экспериментальных исследований не показали наличия перекрестной реактивности, а также признаков репродуктивной токсичности. Генотоксичность экулизумаба, его канцерогенный потенциал и влияние на фертильность у животных не изучались.

Клиническая эффективность и безопасность

Пароксизмальная ночная гемоглинурия

Эффективность и безопасность экулизумаба у пациентов с ПНГ с признаками гемолиза оценивали в ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого 26-недельного исследования (87 пациентов), 52-недельного открытого нерандомизированного исследования (97 пациентов), а также открытого расширенного исследования, в которое были включены пациенты из первых двух исследований и 11 пациентов из исследования 2-ой фазы.

У пациентов, получавших экулизумаб, отмечено существенное стабильное снижение (на 86 %, $p < 0,001$) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности

лактатдегидрогеназы. Как следствие, уменьшалась выраженность анемии, что подтверждалось стабилизацией содержания гемоглобина и снижением потребности в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и повышение качества жизни. Наблюдалось снижение частоты тромбозоболоческих осложнений.

В международном наблюдательном исследовании «Регистр пациентов с ПНГ» эффективность терапии экулизумабом оценивалась у пациентов без гемотрансфузий в анамнезе, но с активно протекающим гемолизом, подтвержденным повышением уровня ЛДГ в 1,5 раза выше верхней границы нормы и наличием сопутствующих клинических симптомов: утомляемость, гемоглобинурия, боль в животе, одышка (диспноэ), анемия (гемоглобин < 100 г/л), тяжелые сосудистые осложнения (в том числе тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция.

В ходе исследования установлено, что назначение экулизумаба таким пациентам сопровождалось значительным ($p < 0,001$) снижением гемолиза (оценка проводилась по снижению уровня ЛДГ) и уменьшением сопутствующих клинических симптомов, включая утомляемость.

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Эффективность и безопасность экулизумаба изучалась в ходе проспективных клинических исследований во взрослой и детской популяциях с общим числом 100 пациентов. В исследованиях принимали участие две группы пациентов: с недавно диагностированным аГУС и признаками ТМА (тромбоцитопения ниже 150 000/мкл, ЛДГ и креатинин выше верхней границы нормы), а также пациенты с длительно текущим аГУС без явных гематологических проявлений ТМА.

В ходе терапии экулизумабом у всех пациентов было достигнуто снижение активности терминального комплекса комплемента и нормализация количества тромбоцитов (по данным двух исследований – у 82 % и 90 % пациентов соответственно), которая сохранялась в течение двух лет (у 88 % и 90 % соответственно). Проводимая терапия приводила к ингибированию комплемент-опосредованной ТМА и отсутствию симптомов ТМА (у 80 % и 88 % пациентов соответственно), сохраняющихся на протяжении двух лет – у 88 % и 95 % пациентов соответственно.

В ходе терапии экулизумабом было отмечено значительное улучшение функции почек, оцениваемое по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ): улучшение pСКФ >15 мл/мин/1,73 м² наблюдалось в обоих исследованиях у 47 % и 53 % пациентов соответственно и сохранялось в течение двух лет у 59 % и 40 % пациентов соответственно. Нормализации гематологических показателей достигли 76 % и 90 % пациентов, соответственно, в обоих исследованиях с положительной динамикой в течение двух лет у 88 % и 90 % пациентов соответственно.

Рефрактерная генерализованная миастения гравис

Эффективность и безопасность экулизумаба при рефрактерной генерализованной миастении гравис была доказана в двух проспективных контролируемых исследованиях с участием 139 пациентов. В одном двойном-слепом рандомизированном исследовании 118 пациентов с персистирующими симптомами заболевания на фоне неэффективной предшествующей терапии получили лечение экулизумабом либо плацебо в течение 26 недель. Все пациенты имели антитела к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), соответствующие II-IV классу тяжести МГ и более 6 баллов по опроснику MG-ADL

(влияние симптомов МГ на повседневную жизнь). Критерии рефрактерности определялись как неэффективное, как минимум, в течение одного года лечение двумя или более иммунодепрессивными препаратами и необходимость периодического проведения плазмообмена или введения иммуноглобулинов для контроля симптомов заболевания. Доля пациентов, имевших клинический ответ на 26 неделе (улучшение как минимум на 3 балла по опроснику MG-ADL) без дополнительной неотложной терапии составила 59,7 % для пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с 39,7 % в группе плацебо ($p = 0,0229$). Доля клинических ответов (улучшение минимум на 5 пунктов) по количественной шкале QMG, которая учитывает силу отдельных мышечных групп, без необходимости дополнительной неотложной терапии, составила 45,2 % в группе экулизумаба против 19 % в группе плацебо ($p = 0,0018$). Все пациенты, которые продолжили получать экулизумаб в рамках открытого исследования, демонстрировали положительный ответ по всем показателям: MG-ADL, QMG, MGC (шкала комбинированной оценки клинических проявлений тяжести миастении), MG-QoL15 (Опросник качества жизни пациентов с миастенией гравис 15), в течение еще 52 недель.

В клинических исследованиях лечение экулизумабом получили 22 пожилых пациента (возраст > 65 лет) с рефрактерной генерализованной миастенией гравис. Не было обнаружено существенных отличий в эффективности и безопасности, связанных с возрастом.

Экулизумаб не изучался у детей с рефрактерной генерализованной миастенией гравис.

Оптическое неврит-ассоциированные расстройства (ОНМАР)

Эффективность экулизумаба при ОНМАР подтверждена в проспективном контролируемом клиническом исследовании с участием 143 пациентов, 119 из которых продолжили применение препарата в открытом исследовании для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. В исследовании принимали участие пациенты с установленным диагнозом ОНМАР, наличием антител к аквапорину-4, с не менее 2 рецидивами за последние 12 месяцев или 3 рецидивами за последние 24 месяца в анамнезе и имеющие не более 7 баллов по шкале EDSS. При необходимости пациенты получали терапию иммуносупрессивными препаратами, за исключением митоксантрона или ритуксимаба. Был продемонстрирован выраженный эффект экулизумаба в отношении времени до развития первого обострения (по оценке независимого комитета по оценке обострений) по сравнению с плацебо (снижение относительного риска обострения составило 94 %, отношение рисков 0,058, $p < 0,0001$). Терапия экулизумабом приводила к улучшению показателя времени до развития обострения независимо от сопутствующего лечения иммуносупрессивными препаратами. Установленное в исследовании отношение среднегодовой частоты обострений при лечении экулизумабом в сравнении плацебо составило 0,045 (90 % ДИ 0,013, 0,0151), представляющее относительное снижение риска на 95,5 % ($p < 0,0001$). В сравнении с группой плацебо, пациенты, получавшие лечение экулизумабом, также имели снижение среднегодовой частоты госпитализаций (0,04 для экулизумаба против 0,31 для плацебо), снижение частоты применения кортикостероидов для купирования обострений (0,07 против 0,42), или плазмообменной терапии (0,02 против 0,19). По окончании лечения в группе пациентов, получающих лечение экулизумабом, показано

преимущество по сравнению с плацебо по всем вторичным критериям эффективности: баллы по шкалам EDSS (расширенная шкала степени инвалидизации), mRS, HAI (шкала оценки функциональной активности), EQ5-5D (Европейская шкала качества жизни), VAS (визуально-аналоговая шкала боли).

Экулизумаб не изучался для лечения обострений ОНМАР.

Экулизумаб не исследовался у детей с ОНМАР.

Сравнительная эффективность и безопасность препарата Элизария

Сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Элизария и референтного препарата Солирис (Алексион Фарма ГмбХ, Швейцария) проводилась у 32 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в рамках 26-недельного клинического исследования. Интенсивность внутрисосудистого гемолиза по значению площади под кривой «концентрация ЛДГ – время» (LDH AUC) – оценивалась в течение периода поддерживающей терапии. Проведенный анализ показал, что в обеих группах лечения наблюдались схожие значения LDH AUC ($p > 0,05$). Средние значения LDH AUC составили $62957,6 \pm 46066,5$ ЕД/л \times дней (95 % ДИ [38410,4; 87504,7]) в группе препарата Элизария и $47085,9 \pm 25521,8$ ЕД/л \times дней (95 % ДИ [33486,2; 60685,5]) в группе препарата Солирис. Односторонний 95 % доверительный интервал для разности LDH AUC между группами составил 13255,0 ЕД/л \times дней (односторонний 95 % ДИ [-10492,9; 37002,8]) в популяции пациентов, завершивших исследование без отклонения от процедур протокола, что составляет около 12,3 % от ранее выявленного плацебо-контролируемого эффекта референтного препарата Солирис.

В сравниваемых группах были получены сопоставимые изменения ($p > 0,05$) по всем заявленным вторичным показателям эффективности. Среднее значение изменения уровня гемоглобина составило $2,4 \pm 14,3$ г/л (95 % ДИ [-5,2; 10,1]) в группе препарата Элизария и $2,8 \pm 13,1$ г/л (95 % ДИ [-4,2; 9,7]) в группе препарата Солирис. Стабилизация уровня гемоглобина в течение периода поддерживающей терапии была достигнута у 6 из 16 пациентов (37,5 %) в группе препарата Элизария и у 2 из 14 пациентов (14,3 %) в группе препарата Солирис ($p > 0,05$).

За время исследования было зафиксировано одно тромботическое осложнение (тромбофлебит) в группе препарата Солирис. Не было отмечено различий между группами в потребности в проведении гемотрансфузий: 2 из 16 пациентов (12,5 %) в группе Элизария и 5 из 16 (31,3 %) в группе препарата Солирис ($p > 0,05$). За все время исследования было зафиксировано 4 случая прорывного гемолиза у 3 из 16 пациентов (18,8 %) в группе препарата Элизария.

Также в обеих группах были достигнуты сопоставимые снижения в процессе терапии уровней ПНГ-клона эритроцитов II+III типа и гранулоцитов относительно исходного значения на скрининге.

Средние значения изменения суммарного балла шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости (FACIT-Fatigue) по окончании периода терапии относительно исходного значения на скрининге были положительными в двух группах лечения и составили $8,1 \pm 8,7$ (95 % ДИ [3,4; 12,7]) в группе препарата Элизария и $2,4 \pm 7,0$ (95 % ДИ [-1,3; 6,1]) в группе препарата Солирис ($p > 0,05$). Также не было выявлено статистически значимых отличий в изменении суммарного балла

опросника о качестве жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30).

Препарат Элизария продемонстрировал профиль безопасности, схожий с профилем безопасности препарата Солирис. В исследовании было зарегистрировано 13 нежелательных реакций (НР) после применения исследуемого препарата или препарата сравнения, которые относились к лабораторным и инструментальным данным, нарушениям со стороны крови и лимфатической системы, инфекционным и паразитарным заболеваниям, нарушениям со стороны почек и мочевыводящих путей, общим расстройствам и реакции в месте введения, нарушениям со стороны обмена веществ и питания. Доля пациентов с НР в обеих группах лечения была схожей.

По результатам анализа иммуногенности статистически значимых отличий между группами по частоте выявления АЛА не обнаружено ($p > 0,05$). Выявляемые у двух пациентов АЛА образовались в результате предшествующей терапии препаратом Солирис. Новых случаев образования АЛА в ходе исследования не зарегистрировано.

Дети

Эффективность и безопасность терапии экулизумабом в педиатрической популяции пациентов с ПНГ были оценены в клиническом исследовании у семи пациентов в возрасте от 11 до 17 лет. Лечение экулизумабом в течение 12 недель в соответствии с рекомендованным режимом дозирования сопровождалось уменьшением внутрисосудистого гемолиза, измеряемого по уровню ЛДГ. Также отмечалось значительное уменьшение числа или полная отмена гемотрансфузий, улучшение общего состояния пациентов. Эффективность экулизумаба в данном исследовании была сопоставима с результатами, полученными при изучении экулизумаба у взрослых пациентов.

Эффективность и безопасность терапии экулизумабом в педиатрической популяции пациентов с аГУС оценены у 37 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. В целом показатели данной группы пациентов сопоставимы с результатами исследований у взрослой популяции. На фоне применения экулизумаба было отмечено повышение уровня тромбоцитов через 26 недель лечения, а также удалось достичь контроля над функцией почек, что говорит о снижении активности комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

При сравнительном исследовании фармакокинетики у здоровых добровольцев после однократного внутривенного введения в дозе 600 мг были получены следующие значения фармакокинетических (ФК) параметров (указаны средние значения без коррекции по массе тела): в группе препарата Элизария – AUC_{0-t} 15465,9 $\text{мкг}\times\text{ч}/\text{мл}$; C_{max} 158,97 $\text{мкг}/\text{мл}$; C_{max}/AUC_{0-t} 0,0115; $T_{1/2}$ 81,90 ч; MRT 115,26 ч; V_d 4,24 л и Cl 40,97 $\text{мл}/\text{ч}$; в группе препарата Солирис – AUC_{0-t} 14058,4 $\text{мкг}\times\text{ч}/\text{мл}$; C_{max} 163,50 $\text{мкг}/\text{мл}$; C_{max}/AUC_{0-t} 0,0120; $T_{1/2}$ 65,79 ч; MRT 93,14 ч; V_d 3,93 л и Cl 42,98 $\text{мл}/\text{ч}$.

Биотрансформация

Человеческие антитела подвергаются эндоцитозу в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где катализируются лизосомальными ферментами до небольших пептидов и

аминокислот. Экулизумаб содержит только встречающиеся в природе аминокислоты и не имеет известных активных метаболитов.

Элиминация

Специальных исследований для оценки путей выведения экулизумаба не проводилось. Из-за большой молекулярной массы (148 кДа) экулизумаб не экскретируется в неизменном виде интактными почками.

У здоровых добровольцев в сравнительном исследовании средний клиренс экулизумаба составил 3,03 мл/час/кг для препарата Элизария и 3,08 мл/час/кг для препарата Солирис, средний объем распределения – 304,87 мл/кг и 282,11 мл/кг соответственно. У пациентов с ПНГ средний клиренс экулизумаба по данным референтного препарата составляет $0,31 \pm 0,12$ мл/час/кг, средний объем распределения – $110,3 \pm 17,9$ мл/кг, а средний период полувыведения – $11,3 \pm 3,4$ дней. Исходя из этих данных, равновесное состояние достигается через 49–56 дней.

У пациентов с ПНГ фармакодинамическая активность экулизумаба прямо пропорционально зависела от его концентрации в плазме. При поддержании концентрации экулизумаба в плазме крови ≥ 35 мкг/мл у большинства пациентов отмечалась практически полная блокада гемолитической активности.

У пациентов с аГУС с массой тела 70 кг средний клиренс составляет 0,0139 л/час, объем распределения – 5,6 л. Период полувыведения составляет 297 часов (приблизительно 12,4 дней).

ФК и ФД экулизумаба у пациентов с ПНГ изучались в рамках сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препаратов Элизария и Солирис. Статистически значимых отличий как по концентрации экулизумаба, так и по концентрации терминального комплекса комплемента между двумя группами лечения во всех изученных временных точках выявлено не было. В обеих исследуемых группах средние значения концентраций экулизумаба перед введением очередной дозы исследуемого или референтного препарата и до, и после установления стационарного состояния превышали 35 мкг/мл, минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ. После установления стационарного состояния средняя концентрация экулизумаба перед очередным введением исследуемого или референтного препарата составила $92,16 \pm 38,59$ мкг/мл в группе Элизария и $133,21 \pm 71,56$ мкг/мл в группе Солирис ($p > 0,05$). Среднее значение клиренса в периоде установления стационарного состояния в группах препаратов Элизария и Солирис составило $11,70 \pm 6,14$ мл/ч и $8,50 \pm 3,56$ мл/ч, кажущийся объем распределения $3,80 \pm 1,23$ л и $3,29 \pm 1,19$ л соответственно. Средний период полувыведения – $375,08 \pm 598,62$ ч (примерно 15 дней) для препарата Элизария и $277,00 \pm 83,75$ ч (примерно 12 дней) для препарата Солирис. Все отличия статистически незначимы ($p > 0,05$). В обеих группах отмечалась значительная вариабельность ФК параметров.

Были изучены показатели клиренса и периода полувыведения экулизумаба у пациентов с применением обменного переливания плазмы. Данная процедура приводит к снижению концентрации экулизумаба приблизительно на 50 % в течение 1 часа переливания, при этом период полувыведения снижается до 1,3 часа. Таким образом, у пациентов с аГУС, которым проводятся процедуры переливания или обменного

переливания плазмы, требуется дополнительная доза препарата Элизария.

Фармакокинетические параметры, наблюдаемые в популяции с рефрактерной ГМГ и ОНМАР, согласуются с теми, что наблюдались в популяциях с ПНГ и аГУС.

Фармакодинамическая активность, измеренная концентрацией свободного С5 < 0,5 мкг/мл, коррелирует с практически полной блокадой активности терминального компонента у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Фармакокинетика экулизумаба у особых групп пациентов с ПНГ, рефрактерной ГМГ или ОНМАР исходя из пола, расы, возраста (пожилые пациенты), функциональной активности печени или почек не изучалась. Популяционный анализ фармакокинетических данных, полученных в ходе исследований у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной ГМГ и ОНМАР показал, что пол, раса, пожилой возраст или наличие печеночной или почечной недостаточности не влияют на фармакокинетические параметры экулизумаба.

Дети

Фармакокинетика экулизумаба в педиатрической популяции оценивалась в клиническом исследовании у 7 пациентов с ПНГ в возрасте от 11 до 18 лет. При соблюдении рекомендованного режима дозирования в зависимости от веса, наименьший клиренс экулизумаба составил 0,0105 л/ч. Принципы дозирования экулизумаба у детей с массой тела менее 40 кг были разработаны на основании данных пациентов с аГУС.

При изучении ФК параметров в педиатрической популяции у пациентов с аГУС, были получены данные о зависимости клиренса и объема распределения от веса пациента. Так, клиренс составил 10,4, 5,3 и 2,2 мл/час, объем распределения составил 5,23, 2,76 и 1,21 л при массе тела 70, 30 и 10 кг соответственно. Период полувыведения составляет от 349 до 378 часов (приблизительно 14,5–15,8 дней).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Натрия дигидрофосфата моногидрат,
натрия гидрофосфата гептагидрат,
натрия хлорид,
полисорбат 80,
вода для инъекций.

6.2. Несовместимость.

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года 6 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 мл концентрата в стеклянные флаконы 1 гидролитического класса; укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

1 флакон с концентратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и проведению инфузии:

Нельзя смешивать препарат Элизария при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе.

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), необходимо отобрать все содержимое флакона/флаконов с препаратом Элизария и перенести рекомендуемую дозу во флакон с одним из следующих растворов для инъекций: 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы (глюкозы) для получения инфузионного раствора с концентрацией 5,0 мг/мл.

Объем приготовленного инфузионного раствора, содержащего 5,0 мг экулизумаба в 1 мл, должен составить: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Приготовленный инфузионный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор окрашен или в нем наблюдаются включения, его использование не допускается.

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать флакон с раствором для инфузий для гомогенизации содержимого флакона. Температура раствора для инфузионного введения должна составлять 20–25 °С.

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение приготовленного инфузионного раствора при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов без замораживания. По окончании этого срока (24 часа) неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Весь оставшийся лекарственный препарат подлежит уничтожению, а использованные расходные материалы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация, ООО «Генериум-Некст»,
124460, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград,
ул. Конструктора Лукина, д. 14, стр. 12, этаж 6, ком. 34, тел.: +7 (495) 988-47-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация, АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Контактные данные уполномоченных организаций всех государств-членов ЕАЭС на принятие претензий от потребителей представлены ниже:

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере
здравоохранения (Росздравнадзор)
<http://roszdravnadzor.ru>

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000140)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18 февраля 2021 года

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Элизария доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза www.gosminzdrav.ru и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза на сайте <https://eec.eaeunion.org>.