

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Экулизумаб (rEclz), гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием клеточной линии СНО по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: экулизумаб.

Каждый мл раствора содержит 10,0 мг экулизумаба.

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (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);
- генерализованной миастенией гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR).

Препарат Элизария показан для лечения взрослых пациентов с:

- заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с наличием антител к аквапорино-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) у взрослых

Курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный *начальный цикл* с последующим циклом *поддерживающей терапии*.

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

Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария, внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 минут \pm 10 минут) на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария каждые 14 ± 2 дней.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), генерализованная миастения гравис (гМГ) и ЗСОНМ у взрослых

Курс лечения для взрослых пациентов с аГУС, гМГ и ЗСОНМ (≥ 18 лет) включает 4-недельный *начальный цикл* с последующим циклом *поддерживающей терапии*.

Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария, внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 минут \pm 10 минут) 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария, внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 минут \pm 10 минут) на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария каждые 14 ± 2 дней.

Дети

Педиатрические пациенты с ПНГ, аГУС и гМГ

Педиатрическим пациентам с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела ≥ 40 кг вводят препарат в соответствии с рекомендациями по дозированию для взрослых пациентов.

У педиатрических пациентов с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела < 40 кг дозирование препарата Элизария проводят по следующей схеме:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
30 - < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю в течение первых 2-х недель	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю в течение первых 2-х недель	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - < 20 кг	600 мг 1 раз в первую неделю	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - < 10 кг	300 мг 1 раз в первую неделю	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Применение экулизумаба не изучалось у пациентов с ПНГ или гМГ с весом менее 40 кг. На основании фармакокинетических (ФК)/фармакодинамических (ФД) данных, доступных для пациентов с аГУС и ПНГ, получавших экулизумаб, ожидается, что этот режим дозирования, основанный на массе тела, для педиатрических пациентов обеспечит профиль эффективности и безопасности, аналогичный таковому у взрослых.

Дополнительное введение препарата

Дополнительная доза препарата Элизария необходима в случае сопутствующего плазмафереза, обменного переливания плазмы или инфузии свежемороженой плазмы, как описано ниже:

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Элизария	Дополнительная доза препарата Элизария после каждой плазменной 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	
Инфузия свежемороженой плазмы	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу свежемороженой плазмы	За 60 минут до вливания каждой единицы свежемороженой плазмы

Дополнительная доза препарата Элизария необходима в случае сопутствующего лечения внутривенным введением иммуноглобулина (ВВИГ), как описано ниже:

Последняя доза препарата Элизария	Дополнительная доза препарата Элизария	Время введения дополнительной дозы препарата Элизария
≥900 мг	600 мг на один цикл ВВИГ	Как можно раньше после цикла ВВИГ
≤600 мг	300 мг на один цикл ВВИГ	

Контроль в процессе лечения

У пациентов с аГУС необходимо контролировать наличие признаков и симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА) (см. раздел 4.4). Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Элизария, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

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

Особые группы пациентов

Применение у пожилых пациентов

Препарат можно назначать пациентам старше 65 лет. Специального режима дозирования и соблюдения специальных предосторожностей не требуется, хотя клинический опыт лечения в этой возрастной группе ограничен.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Коррекции дозы препарата Элизария в данной группе пациентов не требуется.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

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

Применение у детей

Безопасность и эффективность экулизумаба у детей с ГМГ в возрасте до 6 лет не изучались.

Безопасность и эффективность экулизумаба у детей с ЗСОНМ в возрасте до 18 лет не изучались.

Способ применения

Применение препарата Элизария возможно только путем внутривенной инфузии, в соответствии с описанием ниже. Не вводить внутривенно струйно!

Подготовленный раствор препарата Элизария необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25–45 минут (35 ± 10 минут) взрослым пациентам и длительностью 1–4 часа детям до 18 лет. Для введения 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.

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 часов для взрослых и 4 часов для детей младше 18 лет.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением представлены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Лечение препаратом Элизария нельзя начинать у пациентов (см. раздел 4.4.):

- с активной инфекцией *Neisseria meningitidis*.
- с отсутствием вакцинации против *Neisseria meningitidis*, и, если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость.

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

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

Менингококковая инфекция

Механизм действия экулизумаба 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 снизить риск инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии препаратом Элизария, за исключением случаев, когда риск отсрочки лечения препаратом Элизария превышает

риск развития менингококковой инфекции. Пациентам, 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 А, С, Y, W135 и В (если доступна).

Вакцинация может дополнительно активировать комплемент. В результате у пациентов с заболеваниями, опосредованными комплементом, включая ПНГ, аГУС, гМГ и ЗСОНМ, могут наблюдаться усиление признаков и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (ПНГ), ТМА (аГУС), обострение МГ (гМГ) или рецидив (ЗСОНМ). Поэтому после рекомендованной вакцинации пациентов следует тщательно наблюдать на предмет симптомов заболевания.

В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. При выборе антибактериального препарата для лечения менингита необходимо строго следовать официальным рекомендациям. Сообщалось о случаях серьезных или смертельных менингококковых инфекций у пациентов, получавших экулизумаб. Сепсис является частым проявлением менингококковой инфекции у пациентов, получающих экулизумаб. Все пациенты должны наблюдаться на предмет ранних признаков менингококковой инфекции, немедленно обследоваться при подозрении на инфекцию и при необходимости лечиться соответствующими антибиотиками. Пациентов следует проинформировать об этих признаках и симптомах и принять меры для немедленного обращения за медицинской помощью. Врачи должны обсудить с пациентами преимущества и риски терапии препаратом Элизария.

Другие системные инфекции

В связи с механизмом действия терапию препаратом Элизария следует назначать с осторожностью пациентам с активными системными инфекциями. У пациентов может быть повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно нейссериям и инкапсулированным бактериям. Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных видами *Neisseria* (кроме *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции, при лечении экулизумабом. При этом 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. Пациентов необходимо проконсультировать по вопросам профилактики гонореи.

Инфузионные реакции

Внутривенное введение препарата Элизария может привести к инфузионным реакциям или иммуногенности, которые могут стать причиной аллергических реакций или реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. В клинических исследованиях у 1 (0,9%) пациента с гМГ возникла инфузионная реакция, потребовавшая отмены экулизумаба. Ни у одного педиатрического пациента с ПНГ, аГУС, гМГ или ЗСОНМ не наблюдалось инфузионной реакции, потребовавшей отмены экулизумаба. Лечение препаратом Элизария следует прекратить у всех пациентов, у которых наблюдаются

тяжелые инфузионные реакции, и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Иммуногенность

В плацебо-контролируемых исследованиях ПНГ были выявлены низкие титры антител на фоне лечения экулизумабом (3,4 %) и при получении плацебо (4,8 %). У пациентов с аГУС, получавших экулизумаб, зарегистрировано появление антител к препарату в 3 случаях из 100 (3 %).

В 1 случае из 100 (1 %) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление низких значений нейтрализующих антител.

В плацебо-контролируемом исследовании гМГ ни у одного (0/62) из получавших экулизумаб пациентов не было выявлено антител к экулизумабу в течение 26 недель активного лечения, тогда как в продолженном исследовании в общей сложности у 3 из 117 (2,6%) были выявлены антитела на разных визитах по сравнению с исходным уровнем. Выявленные значения антител носили транзиторный характер, поскольку не выявлялись на последующих визитах, и у этих пациентов не было никаких клинических данных, указывающих на влияние антител на эффективность терапии.

В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ЗСОНМ у 2 из 95 (2,1%) пациентов, получавших лечение экулизумабом, определялись непостоянные антитела к экулизумабу в низком титре без нейтрализующей активности. Не обнаружено корреляции титра антител и клинической эффективности препарата или его побочного действия.

Иммунизация

До начала терапии препаратом Элизария всем пациентам с ПНГ, аГУС, гМГ и ЗСОНМ 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, все пациенты в обязательном порядке должны быть иммунизированы менингококковой вакциной. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В (если доступна) для профилактики менингококковой инфекции.

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

Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента, в результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, гМГ и ЗСОНМ, может наблюдаться усиление проявлений и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (у пациентов с ПНГ) или тромботическая микроангиопатия (ТМА) (у пациентов с аГУС), обострение МГ (гМГ) или рецидив (ЗСОНМ). В связи с этим после вакцинации необходимо внимательно наблюдать за проявлением симптомов заболеваний у пациентов.

Антикоагулянтная терапия

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

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Пациенты с гМГ

При снижении дозы или прекращении приема иммунодепрессантов и антихолинэстеразных препаратов следует внимательно следить за признаками обострения заболевания у пациентов.

Пациенты с ЗСОНМ

В случае отмены или снижении дозы иммунодепрессивного препарата необходимо внимательно следить за признаками или симптомами потенциального рецидива ЗСОНМ.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

Пациентов с ПНГ следует контролировать на наличие признаков и симптомов внутрисосудистого гемолиза, включая уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Пациентам с ПНГ, получающим препарат Элизария, также следует контролировать выраженность внутрисосудистого гемолиза путем определения уровня ЛДГ 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 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: активность ЛДГ в сыворотке выше, чем до начала терапии препаратом Элизария, в совокупности с одним из следующих показателей: абсолютное уменьшение размера клона ПНГ более чем на 25% (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; стенокардия; 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 (эритроцитарной 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 в ходе клинических исследований, не выявили у них усиления интенсивности внутрисосудистого гемолиза.

Прекращение лечения 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 аГУС в общей сложности 61 пациент (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 ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. 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 психического состояния, 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 гМГ

Использование экулизумаба при лечении 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 ЗСОНМ

Применение экулизумаба для лечения ЗСОНМ 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 ЗСОНМ.

Образовательные материалы

Все врачи, которые намерены назначать препарат Элизария, должны убедиться, что они ознакомлены с инструкцией по назначению препарата. Врачи должны обсудить с пациентами преимущества и риски терапии препаратом Элизария.

Пациентов следует проинструктировать о том, что при повышении температуры, головной боли, сопровождающейся лихорадкой и/или ригидностью затылочных мышц или чувствительности к свету, им следует немедленно обратиться за медицинской помощью, поскольку эти признаки могут указывать на менингококковую инфекцию.

Вспомогательные вещества

240 мл раствора для введения, содержащего максимальную дозу препарата, приготовленного с использованием 0,9% раствора хлорида натрия, содержит 0,88 г натрия, что составляет 44,0% от рекомендованного ВОЗ дневного потребления 2,0 г натрия взрослыми.

240 мл раствора для введения, содержащего максимальную дозу препарата, приготовленного с использованием 0,45% раствора хлорида натрия, содержит 0,67 г натрия, что составляет 33,5% от рекомендованного ВОЗ дневного потребления 2,0 г натрия взрослыми.

Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Учитывая потенциальное ингибирующее действие экулизумаба на комплементзависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

Было показано, что плазмообмен, плазмаферез, инфузия свежезамороженной плазмы и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) снижают уровни экулизумаба в сыворотке и могут снизить его эффективность. В таких случаях требуется дополнительная доза экулизумаба. См. раздел 4.2 для получения рекомендаций в случае сопутствующего лечения плазмообменом, плазмаферезом, инфузией свежезамороженной плазмы и ВВИГ.

Одновременное применение экулизумаба с блокаторами Fc-рецепторов (FcRn) может снизить системную экспозицию и снизить эффективность экулизумаба. Необходимо внимательно следить за снижением эффективности экулизумаба.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщинам детородного возраста следует рассмотреть возможность использования адекватных средств контрацепции для предотвращения беременности и в течение как минимум 5 месяцев после введения последней дозы экулизумаба.

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований препарата экулизумаб у беременных женщин. Ограниченные данные применения экулизумаба при беременности (менее 300 исходов беременности) указывают на отсутствие повышенного риска пороков развития плода или эмбриотоксичности.

Решение о назначении препарата может быть принято врачом при осуществлении тщательного контроля за состоянием матери и плода только в том случае, если потенциальная польза от его применения для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Если такое лечение считается необходимым во время беременности, рекомендуется тщательный мониторинг матери и плода в соответствии с локальными рекомендациями.

Доклинические исследования репродуктивной токсичности экулизумаба не проводились.

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает через плацентарный барьер, в связи с чем экулизумаб потенциально способен ингибировать терминальную активность комплемента в крови плода. В связи с этим препарат Элизария следует назначать беременным женщинам только в случае крайней необходимости.

Лактация

Воздействия на находящихся на грудном вскармливании новорожденных/детей не ожидается, поскольку, по имеющимся ограниченными данным, экулизумаб не выделяется с грудным молоком. Однако из-за ограниченности имеющихся данных при назначении препарата необходимо оценить потенциальное негативное воздействие на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Специального исследования воздействия препарата на фертильность не проводилось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не выявили негативного влияния экулизумаба. Однако, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения препаратом (например, головной боли, головокружения, слабости), пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности экулизумаба были получены в 33 клинических исследованиях, в которых лечение препаратом получили 1 555 пациентов с различными комплемент-

опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, aГУС, rMI и ЗСОНМ. Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелой нежелательной реакцией являлась менингококковая инфекция.

Табличное резюме нежелательных реакций

Лечение препаратом Элизария может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в таблице.

Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях, отмеченных в ходе клинических исследований, а также в постмаркетинговом периоде у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, получавших терапию препаратом экулизумаб, в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: «очень часто» ($\geq 1/10$); «часто» ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); «нечасто» ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); «редко» ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); и «очень редко» ($< 1/10000$).

Класс системы органов / частота			
Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$
<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, грибковые инфекции, вирусные инфекции, абсцесс ^c , воспаление подкожной жировой клетчатки, грипп, желудочно-кишечные инфекции, цистит, инфекции, синусит, гингивит	Аспергиллез ^b , артрит бактериальный ^b , гонококковые инфекции урогенитального тракта, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>			
			Меланома, миелодиспластический синдром
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
	Лейкопения, анемия	Тромбоцитопения лимфопения	Гемолиз*, аномалия фактора свертывания, агглютинация эритроцитов, коагулопатия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
		Анафилактические реакции, гиперчувствительность	
<i>Эндокринные нарушения</i>			
			Базедова болезнь

<i>Нарушения метаболизма и питания</i>			
		Снижение аппетита	
<i>Психические расстройства</i>			
	Бессонница	Депрессия, тревожность, перепады настроения, нарушения сна	Необычные сновидения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головная боль	Головокружение	Парестезия, тремор, дисгевзия, обморок	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
		Затуманенное зрение	Раздражение конъюнктивы
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
		Шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
		Ощущение сердцебиения	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
	Гипертензия	Злокачественная гипертензия, гипотензия, «приливы», венозные нарушения	Гематома
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	Кашель, боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Запор, диспепсия, вздутие живота	Гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
			Желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>			
	Кожная сыпь, зуд, алопеция	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи, дерматит	Кожная депигментация
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
	Артралгия, миалгия, боль в конечностях	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее	Тризм, отечность в области сустава
<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>			
	Пирексия, утомляемость, гриппоподобный синдром	Отек, дискомфорт в грудной клетке, астения, боль в грудной клетке, боль в месте введения, озноб	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>			
		Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение гемоглобина, снижение гематокрита	Положительная проба Кумбса ^b
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>			
	Инфузионные реакции		

* – 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований, самой тяжелой была менингококковый сепсис, который является частым проявлением менингококковых инфекций у пациентов, получавших экулизумаб. Сообщалось о случаях сепсиса, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, неуточненными видами *Neisseria*.

Антитела к экулизумабу были обнаружены у 2% пациентов с ПНГ, у 3% пациентов с аГУС и у 2% пациентов с ЗСОНМ. В плацебо-контролируемых исследованиях гМГ не наблюдалось антител против лекарственного средства. Аналогично другим препаратам белковой природы, экулизумаб обладает потенциалом к иммуногенности.

В клинических исследованиях ПНГ сообщалось о случаях гемолиза в случае пропуска или задержки введения экулизумаба (см. раздел 4.4.).

В клинических исследованиях аГУС были зарегистрированы случаи осложнений тромботической микроангиопатии в случае пропуска или задержки введения экулизумаба (см. раздел 4.4.).

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

В целом никаких различий по безопасности между пожилыми (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами с гМГ (<65 лет) не отмечалось.

Дети

Обобщенный анализ данных не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых пациентов с ПНГ. Наиболее распространенной побочной реакцией у пациентов детского возраста была головная боль.

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

У педиатрических пациентов с гМГ в возрасте от 12 до 18 лет профиль безопасности оказался аналогичным тому, который наблюдался у взрослых пациентов с гМГ.

У детей с ЗСОНМ применение экулизумаба не изучалось.

Пациенты с другими заболеваниями

Данные по безопасности, полученные из других клинических исследований

Обобщенный анализ данных всех клинических исследований экулизумаба (12 исследований, 934 пациента) при 6 иных нозологических формах помимо ПНГ, аГУС, гМГ, ЗСОНМ, выявил 1 случай менингококкового менингита у невакцинированного пациента с идиопатической мембранозной гломерулонефropатией.

Нежелательные реакции у пациентов, не страдающих ПНГ, аГУС, гМГ или ЗСОНМ, были аналогичны наблюдавшимся у пациентов с указанными заболеваниями. Специфических нежелательных реакций выявлено не было.

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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA25.

Препарат Элизария является биоаналогом (биоподобным лекарственным 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 с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция 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.

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 генерализованной миастенией гравис (гМГ) неконтролируемая активация терминального компонента комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом C5a 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 заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) неконтролируемая терминальная активация комплемента, индуцированная аутоантителами к аквапорино-4, ведет к формированию МАК и C5a-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.

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 гемоглобинурия

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 (ЛДГ). 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 тромбоэмболических 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 4 % 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.

Генерализованная миастения гравис

Эффективность и безопасность экулизумаба при 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 лечения 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). 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 генерализованной миастенией гравис. Не было обнаружено существенных отличий в эффективности и безопасности, связанных с возрастом.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ).

Эффективность экулизумаба при ЗСОНМ 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 ЗСОНМ, 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 (физуально-аналоговая шкала боли).

Экулизумаб не изучался для лечения обострений ЗСОНМ.

Экулизумаб не исследовался у детей с ЗСОНМ.

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×дней (95 % ДИ [38410,4; 87504,7]) в группе препарата Элизария и $47085,9 \pm 25521,8$ ЕД/л×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×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 изменения 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 антител к экулизумабу не обнаружено ($p > 0,05$). Выявленные у двух пациентов антитела образовались в результате предшествующей терапии препаратом Солирис. Новых случаев образования антител к экулизумабу 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 оценены у 37 пациентов с аГУС в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. В целом данные данной группы пациентов сопоставимы с результатами исследований у взрослой популяции. На фоне применения экулизумаба было отмечено повышение уровня тромбоцитов через 26 недель лечения, удалось достичь контроля за функцией почек, что говорит о снижении активности комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии.

Эффективность и безопасность терапии экулизумабом в педиатрической популяции изучены у 11 пациентов с гМГ. На фоне применения экулизумаба было отмечено статистически значимое улучшение общего показателя QMG (оценочная шкала

злокачественной миастении) по сравнению с исходным уровнем на протяжении 26-недельного периода лечения. Эффективность лечения экулизумабом у педиатрических пациентов с гМГ соответствовала эффективности, наблюдаемой у взрослых пациентов с гМГ. Доля клинических ответчиков по общим показателям QMG (улучшение по крайней мере на 5 баллов по сравнению с исходным уровнем) и MG-ADL (улучшение на 3 балла по сравнению с исходным уровнем) на 26 неделе не зависела от терапии спасения и составила 70% и 50% соответственно. У 10 пациентов к 26 неделе улучшилось состояние постинтервенционного статуса по классификации MGFA (MGFA-PIS). К 26 неделе у 7 (70%) пациентов наблюдались только минимальные проявления гМГ.

У педиатрических пациентов с ЗСОНМ применение экулизумаба не оценивалось.

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 мкг×ч/мл; C_{max} 158,97 мкг/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 мл/ч; в группе препарата Солирис – AUC_{0-t} 14058,4 мкг×ч/мл; C_{max} 163,50 мкг/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 мл/ч.

Биотрансформация

Моноклональные 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 почками в неизменном виде.

У пациентов с ПНГ средний клиренс 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).

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, период полувыведения снижается до 1,3 часа. Таким образом, у пациентов с аГУС, которым проводятся процедуры переливания или обменного переливания

плазмы, требуется дополнительная доза экулизумаба.

Фармакодинамическая активность экулизумаба у пациентов с аГУС напрямую зависит от его сывороточной концентрации. Поддержание концентрации экулизумаба в сыворотке на уровне 50–100 мкг/мл приводит к полной блокаде терминального звена системы комплемента у всех пациентов с аГУС.

Фармакокинетические параметры, наблюдаемые в популяции с гМГ и ЗСОНМ, 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 комплемента у пациентов с ПНГ, аГУС, гМГ и ЗСОНМ.

Фармакокинетика экулизумаба у особых групп пациентов с ПНГ, гМГ или ЗСОНМ, 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, гМГ и ЗСОНМ 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 фармакокинетических параметров в педиатрической популяции 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 диапазон 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.

Приготовленный раствор

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.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 мл концентрата во флаконы из стекла первого гидролитического класса, закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

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

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

Нет особых требований к утилизации.

Рекомендации по приготовлению 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.

Неиспользованный раствор подлежит утилизации.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Генериум-Некст»

Российская Федерация

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 направлять по адресу:

АО «ГЕНЕРИУМ»

Российская Федерация

601125, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000140)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18 февраля 2021 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Элизария доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.