

ЭЛИЗАРИЯ® (ЭКУЛИЗУМАБ)

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Важная информация по серьезным
нежелательным явлениям (реакциям)**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕПАРАТ ЭЛИЗАРИЯ®.....	3
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭЛИЗАРИЯ®.....	3
ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ.....	3
Риск развития тяжелой инфекции и сепсиса.....	3
Влияние вакцинации на течение основного заболевания.....	4
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ.....	4
Менингококковая инфекция.....	4
Другие системные инфекции.....	5
ДРУГИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.....	6
Инфузионные реакции, включая анафилаксию.....	6
Иммуногенность.....	6
РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕКРАЩЕНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭЛИЗАРИЯ®.....	6
Тяжелый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ.....	6
Тромботическая микроангиопатия у пациентов с аГУС.....	7
Ухудшение состояния у пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис.....	7
Ухудшение состояния у пациентов с оптикомиелит-ассоциированными расстройствами.....	7
СООБЩЕНИЕ СВЕДЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.....	7
ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ.....	8
ЗАМЕТКИ.....	9

Цель данного Руководства – предоставить информацию медицинским работникам по проведению профилактических мероприятий, выявлению, мониторингу и/или надлежащей тактике при особых проблемах безопасности, связанных с применением экулизумаба.

ПРЕПАРАТ ЭЛИЗАРИЯ®

Препарат ЭЛИЗАРИЯ® (МНН: экулизумаб) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с компонентом C5 комплемента человека.

Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Экулизумаб не влияет на содержание ранних компонентов комплемента, которые необходимы для опсонизации микроорганизмов, инициации иммунного ответа (как гуморального, так и клеточного) и выведения иммунных комплексов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭЛИЗАРИЯ®

Препарат ЭЛИЗАРИЯ® (экулизумаб) показан для лечения взрослых пациентов и детей с:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективность препарата 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® (экулизумаб) показан для лечения взрослых пациентов с:

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

ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Риск развития тяжелой инфекции и сепсиса

Ввиду особенностей механизма действия при применении препарата ЭЛИЗАРИЯ® увеличивается риск развития тяжелых инфекций, особенно менингококковой инфекции, возбудителем которой является *Neisseria meningitidis*, и обусловленного ими сепсиса.

Чтобы свести к минимуму риск развития инфекций и их неблагоприятного исхода, необходимо выполнять следующие действия:

Менингококковая инфекция: вакцинация и антибиотикопрофилактика

- Проводить вакцинацию против менингококковой инфекции, по крайней мере, за 2 недели до начала применения препарата ЭЛИЗАРИЯ®, если риск задержки начала лечения препаратом ЭЛИЗАРИЯ® не превышает риск развития менингококковой инфекции.
- Применять рекомендованные вакцины против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и B (если доступна).
- Проводить вакцинацию в соответствии с действующими национальными руководствами.

- В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. При выборе антибактериального препарата для лечения менингококковой инфекции необходимо строго следовать официальным рекомендациям.
- Вести наблюдение за пациентами на предмет наличия ранних признаков менингококковой инфекции. При подозрении на инфекцию - обследовать и при необходимости назначить антибиотикотерапию.
- Детям и взрослым пациентам при наличии противопоказаний к применению менингококковой вакцины, а также пациентам, которым препарат ЭЛИЗАРИЯ® назначается ранее, чем через 2 недели после вакцинации, необходимо проводить профилактическую антибиотикотерапию до истечения 2 недель после вакцинации или в течение всего периода лечения препаратом, если вакцинация не проводилась.
- **Пациенты с гМГ:** применение некоторых антибиотиков было связано с ухудшением симптомов гМГ.

Гемофильная и пневмококковая инфекция у детей: вакцинация

- **Пациенты с ПНГ и аГУС:** пациенты младше 18 лет должны быть провакцинированы против *Haemophilus influenzae* и пневмококковых инфекций в соответствии с национальными рекомендациями по вакцинации для каждой возрастной группы не менее чем за 2 недели до начала терапии препаратом ЭЛИЗАРИЯ®.

Влияние вакцинации на течение основного заболевания

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

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ

Менингококковая инфекция

- **Сепсис** - частое проявление менингококковой инфекции у пациентов, получающих экулизумаб.
- **Ведите наблюдение** за пациентами на предмет наличия ранних признаков менингококковой инфекции.
- **Немедленно проводите обследование** при подозрении на инфекцию и при необходимости назначайте антибиотикотерапию.
- **Предоставьте пациентам, которым проводится лечение экулизумабом, Информационную брошюру пациента/родителей пациента. Объясните содержание этой брошюры, чтобы пациенты были осведомлены о возможных серьезных инфекциях, их признаках и симптомах, в число которых входят:**

- головная боль, сопровождающаяся тошнотой или рвотой
- головная боль с ригидностью затылочных мышц
- лихорадка
- сыпь
- спутанность сознания
- сильные мышечные боли, сопровождающиеся гриппоподобными симптомами
- высокая чувствительность к свету

У младенцев дополнительно к вышеперечисленным признакам и симптомам могут также наблюдаться:

- учащенное дыхание
- холодные ладони и стопы
- отказ от еды и/или рвота
- необычный плач или стоны
- ребенку не нравится, когда его берут на руки
- ребенок сонный, вялый или не откликается в ответ на обращение к нему

У детей старшего возраста

дополнительно к вышеперечисленным признакам и симптомам могут также наблюдаться:

- скованность в мышцах шеи
- сонливость или трудности с пробуждением
- раздражительность
- дрожь и боль в ногах

- **Предоставьте пациентам, которым проводится лечение экулизумабом, Карточку безопасности пациента** и объясните, что они должны всегда носить ее с собой во время лечения и в течение 8 месяцев после его окончания и показывать медицинским работникам, к которым они обращаются.
- Обсудите пользу и риск, связанные с применением экулизумаба, с пациентами/родителями пациентов.
- **Проинформируйте пациентов о том, что в случае подозрения на развитие какой-либо инфекции, им следует срочно обратиться к врачу.**

Убедитесь, что родители/законные представители новорожденных и младенцев могут уверенно определять типичные симптомы головной боли, лихорадки и скованности в шее, а также научите их определять другие симптомы у младенцев, включая малоподвижность, раздражительность, рвоту и нарушение аппетита. Акцентируйте их внимание на необходимости обращения за неотложной медицинской помощью в случае подозрения на развитие какой-либо инфекции.

Другие системные инфекции

*Инфекции, вызванные возбудителями видов *Neisseria**

В связи с особенностями механизма действия препарата ЭЛИЗАРИЯ®, лечение должно проводиться с осторожностью у пациентов с активными системными инфекциями (особенно вызванными *Neisseria* и инкапсулированными бактериями). Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных *Neisseria* (помимо *Neisseria meningitidis*), включая распространенные гонококковые инфекции.

Необходимо проинформировать пациентов о мерах по профилактике гонореи, основываясь на общих рекомендациях по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, включающих использование барьерных методов контрацепции (презервативов) у сексуально активных пациентов.

Аспергиллез

Сообщалось о случаях аспергиллеза, некоторые из которых приводили к летальному исходу, у пациентов, получавших экулизумаб.

Следует учитывать такие факторы риска, как длительный прием стероидов, иммуносупрессивную терапию, тяжелую панцитопению, пребывание в местах проведения строительных работ или сноса зданий, а также ранее существовавшие поражение легких или аспергиллез. Если до начала лечения экулизумабом выявлен один из вышеперечисленных факторов риска, рекомендуется принять соответствующие меры по снижению риска развития аспергиллеза.

ДРУГИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Инфузионные реакции, включая анафилаксию

Внутривенное введение препарата ЭЛИЗАРИЯ®, как и введение других белковых препаратов, может привести к развитию инфузионных реакций или сопровождаться реакциями гиперчувствительности, включая анафилаксию.

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 пациентов и детей в возрасте от 12 до 18 лет, и 4 часов – для детей младше 12 лет.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших экулизумаб, отмечены редкие случаи появления антител к препарату, при этом взаимосвязи между наличием антител и клиническим ответом или побочными эффектами не выявлено.

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕКРАЩЕНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭЛИЗАРИЯ®

Тяжелый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ

Пациенты с ПНГ, которые начинают лечение препаратом ЭЛИЗАРИЯ®, должны продолжать прием препарата при улучшении состояния.

Пациенты, у которых терапия препаратом ЭЛИЗАРИЯ® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза в течение не менее 8 недель. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке 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.

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®.

Тромботическая микроангиопатия у 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. Рекомендуется пожизненное лечение препаратом ЭЛИЗАРИЯ®, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Пациенты с аГУС, которым прекратили лечение экулизумабом, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений ТМА. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений ТМА 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.

Ухудшение состояния у пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис

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.

Ухудшение состояния у пациентов с оптикомиелит-ассоциированными расстройствами

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.

СООБЩЕНИЕ СВЕДЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Очень важно сообщать информацию о нежелательных реакциях, возникших при применении зарегистрированного лекарственного препарата. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях, возникших при применении препарата ЭЛИЗАРИЯ®, в компанию АО «ГЕНЕРИУМ», отправив электронное письмо по адресу: pv@generium.ru или позвонив по телефону: +7 (495) 988-47-97 (Россия).

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. SOLIRIS® (eculizumab). Physician's Guide. Important Information for Patients about Serious Adverse Events or Reactions with Eculizumab. Version 1 revised in April 2020.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®. ГРЛС, регистрационный номер ЛП-005395.

АО «ГЕНЕРИУМ»

Юридический адрес: 601125, Россия,
Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273
Тел./факс: +7 (49243) 7 25 20
Московский офис: 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988 47 94
info@generium.ru / www.generium.ru

ЗАМЕТКИ

Dotted lines for notes.