ЛП-№(002459)-(РГ-RU) от 11.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмпавели, 54 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пэгцетакоплан.
Каждый мл раствора содержит 54 мг пэгцетакоплана.
Каждый флакон содержит 1080 мг пэгцетакоплана.

Вспомогательные компоненты, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрия ацетат тригидрат (см. раздел 4.4).
В 1 мл содержится 41 мг сорбитола.
Один флакон содержит 820 мг сорбитола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный, от бесцветного до желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Эмпавели показан для лечения взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), у которых анемия сохраняется после лечения С5 ингибитором в течение, как минимум, 3 месяцев.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Применение этого лекарственного препарата необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с гематологическими нарушениями. Пациентам, которые хорошо перенесли лечение в специализированных центрах, следует рассмотреть возможность самостоятельного проведения инфузии препарата в домашних условиях. Решение о возможности самостоятельного введения препарата дома следует принимать после оценки и рекомендации лечащего врача.

Режим дозирования

Пэгцетакоплан может быть введен самостоятельно пациентом или лицом, осуществляющим за ним уход, после получения надлежащих инструкций, или медицинским работником.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Пэгцетакоплан вводят в дозе 1080 мг 2 раза в неделю в виде подкожной инфузии с помощью инфузионного шприцевого насоса, рассчитанного на введение объема до 20 мл. Рекомендуемую дозу препарата следует вводить 2 раза в неделю в первый день и четвёртый день каждой недели лечения.

ПНГ является хроническим заболеванием, поэтому лечение препаратом Эмпавели рекомендуется продолжать в течение всей жизни пациента, за исключением случаев прекращение применения этого препарата по клиническим показаниям (см. раздел 4.4).

Пациенты, переходящие на терапию препаратом Эмпавели с ингибитора С5
В течение первых 4 недель пэгцетакоплан вводится подкожно в дозе 1080 мг 2 раза в неделю в дополнение к текущей дозе ингибитора С5, чтобы минимизировать риск гемолиза при резком прекращении терапии. Через 4 недели пациент должен прекратить применение ингибитора С5, прежде чем продолжить монотерапию препаратом Эмпавели.

Коррекция дозы препарата Эмпавели
Если у пациента активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) больше, чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы, режим дозирования может быть изменен следующим образом: дозу препарата 1080 мг вводят 1 раз в три дня (например, на 1-й, 4-й, 7-й, 10-й, 13-й день и так далее). В случае увеличения дозы препарата следует контролировать активность ЛДГ 2 раза в неделю в течение не менее 4 недель (см. раздел 4.4).

Пропущенная доза препарата Эмпавели
Если пропущено введение дозы пэгцетакоплана, ее следует ввести как можно скорее, а затем возобновить обычный график введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Хотя данные клинических исследований не продемонстрировали явных различий в зависимости от возраста пациентов, количество пациентов в возрасте от 65 лет и старше было недостаточным, чтобы определить, отвечают ли они на терапию иначе, чем более молодые пациенты. Отсутствует подтверждение того, что при лечении пациентов пожилого возраста требуются особые меры предосторожности.

Пациенты с нарушением функции почек
Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) не влияла на параметры фармакокинетики (ФК) пэгцетакоплана. Таким образом, коррекция дозы пэгцетакоплана пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Отсутствуют данные о применении пэгцетакоплана у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), нуждающихся в гемодиализе (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени
Безопасность и эффективность пэгцетакоплана у пациентов с нарушением функции печени не оценивали. Однако коррекция дозы не рекомендуется, поскольку нарушение функции печени не влияет на клиренс пэгцетакоплана.

Дети
Безопасность и эффективность препарата Эмпавели у детей с ПНГ в возрасте от 0 до <18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Этот лекарственный препарат не следует применять у детей младше 12 лет, так как доклинические данные о безопасности для этой возрастной группы отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Эмпавели следует вводить только в виде подкожной инфузии с помощью инфузионного шприцевого насоса. Этот препарат можно вводить самостоятельно. После принятия решения о возможности самостоятельного введения препарата, квалифицированный медицинский работник проинструктирует пациента о технике проведения инфузии, использовании инфузионного шприцевого насоса, ведении записей о лечении, распознавании возможных нежелательных реакций и мерах, которые необходимо принять в случае их развития.

Препарат Эмпавели следует вводить в область живота, бедра или плеча. Места инфузии должны находиться на расстоянии не менее 7,5 см друг от друга. Места инфузии следует менять между введениями. Необходимо избегать введения препарата в участки с нежной, поврежденной, покрасневшей или уплотненной кожей. Следует избегать введения препарата в области татуировок, шрамов или растяжек. Стандартное время инфузии составляет приблизительно 30 минут (при использовании двух мест инфузии) или 60 минут (при использовании одного места). Инфузию препарата следует начинать сразу же после набора этого лекарственного средства в шприц. Введение необходимо завершить сразу после подготовки шприца.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Терапию пэгцетакопланом не следует начинать у пациентов:

- с неразрешенной инфекцией, вызванной инкапсулированными бактериями, включая *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (см. раздел 4.4).
- которые в настоящее время не вакцинированы от *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, если только пациенты не получают профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Серьезные инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями

Лечение пэгцетакопланом может повышать чувствительность пациентов к развитию серьезных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Для того чтобы снизить риск инфицирования, все пациенты должны быть вакцинированы против этих бактерий в соответствии с местными рекомендациями, по крайней мере, за 2 недели до начала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

применения препарата Эмпавели, если только риск отсрочки терапии не превышает риск развития инфекции.

Пациенты с вакцинацией в анамнезе

Перед началом применения препарата Эмпавели у пациентов с вакцинацией в анамнезе необходимо убедиться, что пациенты получили вакцины от инкапсулированных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y и B и *Haemophilus influenzae* типа B в течение 2 лет до начала терапии препаратом Эмпавели.

Пациенты без вакцинации в анамнезе

Пациентам без вакцинации в анамнезе необходимые вакцины следует вводить не менее чем за 2 недели до получения первой дозы препарата Эмпавели. Если показана немедленная терапия, следует как можно скорее ввести необходимые вакцины и обеспечить лечение пациента соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Мониторинг серьезных инфекций у пациента

Вакцинации может быть недостаточно для предотвращения серьезной инфекции. Следует придерживаться официальных инструкций по надлежащему применению антибактериальных препаратов. Необходимо обеспечить постоянное наблюдение за всеми пациентами для выявления ранних признаков инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, немедленно проводить обследование при подозрении на инфекцию и при необходимости назначить терапию соответствующими антибиотиками. Пациентов следует проинформировать об этих признаках и симптомах, а также о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью. Врачи должны обсудить с пациентами пользу и риски терапии препаратом Эмпавели.

Гиперчувствительность

Регистрировались реакции гиперчувствительности. При возникновении тяжелой реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию) инфузию препарата Эмпавели необходимо немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Реакции в месте инъекции

При подкожной инфузии препарата Эмпавели регистрировались реакции в месте инфузии (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть обучены правильной технике проведения подкожной инфузии.

Лабораторный мониторинг ПНГ

Необходимо проводить регулярный контроль пациентов с ПНГ, получающих препарат Эмпавели, в отношении признаков и симптомов гемолиза, включая измерение активности ЛДГ, так как может потребоваться коррекция дозы препарата в рамках рекомендуемого режима дозирования (см. раздел 4.2).

Влияние на лабораторные показатели

Возможно нежелательное взаимодействие между реактивами на основе кремния при проведении тестов на коагуляцию и пэгцетакопланом, что может привести к ложно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

завышенным результатам активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ); поэтому следует избегать использования кремний-содержащих реактивов в тестах на коагуляцию.

Прекращение лечения ПНГ

Если пациенты с ПНГ прекращают лечение препаратом Эмпавели, необходимо проводить тщательный контроль за признаками и симптомами серьезного внутрисосудистого гемолиза. Серьезный внутрисосудистый гемолиз определяется по повышению активности ЛДГ в сочетании с внезапным уменьшением размера клона ПНГ или гемоглобина или повторным появлением таких симптомов, как усталость, гемоглобинурия, боль в животе, одышка, тяжелое сосудистое нежелательное явление (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция. Если необходимо прекратить применение этого лекарственного препарата, следует рассмотреть вопрос о назначении альтернативной терапии. Если после прекращения терапии происходит серьезный гемолиз, необходимо провести следующую терапию: переливание крови (эритроцитарной массы), заместительное переливание крови, назначение антикоагулянтов и глюкокортикостероидов. Необходимо наблюдать за пациентами в течение не менее 8 недель после введения последней дозы препарата (что соответствует более чем 5 периодам полувыведения этого препарата) для своевременного выявления серьезного гемолиза и других реакций в период полного выведения препарата из организма пациента (см. раздел 5.2). Кроме того, следует иметь ввиду возможность постепенной отмены терапии.

Контрацепция у женщин с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности во время лечения пэгцетакоплаком и в течение не менее 8 недель после введения последней дозы пэгцетакоплана (см. раздел 4.6).

Накопление полиэтиленгликоля (ПЭГ)

Препарат Эмпавели является пегилированным лекарственным средством. Потенциальные долгосрочные эффекты накопления ПЭГ в почках, сосудистых сплетениях мозга и других органах неизвестны (см. раздел 5.3). Рекомендуется регулярное лабораторное исследование функции почек.

Образовательные материалы

Все врачи перед назначением терапии препаратом Эмпавели должны убедиться, что они поняли руководство врача по назначению препарата. Врачи должны обсудить с пациентами пользу и риски терапии пэгцетакоплаком и предоставить им брошюру с информацией для пациента и карту безопасности. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости незамедлительно обращаться за медицинской помощью, если у них во время терапии препаратом Эмпавели возникли признаки и симптомы гиперчувствительности, особенно если признаки и симптомы указывают на инфицирование инкапсулированными бактериями.

Вспомогательные вещества с известным эффектом

Содержание сорбитола
В каждом флаконе препарата Эмпавели с дозой 1080 мг содержится 820 мг сорбитола.

Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять этот лекарственный препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Содержание натрия
Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились. По данным исследований *in vitro* пэгцетакоплан имеет низкий потенциал клинического лекарственного взаимодействия.

4.6 Фертильность, беременность и лактация
Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у женщин
Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции для предотвращения беременности во время лечения пэгцетакоплаком и в течение не менее 8 недель после введения последней дозы пэгцетакоплана. Женщинам, планирующим беременность, вопрос о применении препарата Эмпавели можно рассмотреть после оценки рисков и пользы терапии (см. подраздел «Беременность»).

Беременность
Данные о применении пэгцетакоплана у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата (см. раздел 5.3). Препарат Эмпавели не рекомендуется применять во время беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим противозачаточные средства.

Лактация
Неизвестно, выделяется ли пэгцетакоплан в грудное молоко. Возможность всасывания препарата и причинения вреда младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, неизвестна. Данные на животных свидетельствуют о низкой экскреции (менее 1 %, фармакологически не значимо) пэгцетакоплана в молоко обезьян (см. раздел 5.3). Маловероятно, что препарат будет оказывать клинически значимое влияние на ребенка, получающего грудное вскармливание.
Во время лечения пэгцетакопланом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность
Отсутствуют данные о влиянии пэгцетакоплана на фертильность животных или человека. В исследованиях токсичности не обнаружено микроскопических патологических изменений в мужских или женских репродуктивных органах обезьян (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Эмпавели не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности
Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) у пациентов, получавших лечение препаратом Эмпавели, были реакции в месте инъекции: эритема в месте инъекции, зуд в месте инъекции, отек в месте инъекции, боль в месте инъекции, кровоподтеки в месте инъекции. Другими НЛР, которые были отмечены более чем у 10 % пациентов во

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

время клинических исследований, были инфекции верхних дыхательных путей, диарея, гемолиз, боль в животе, головная боль, утомляемость и повышение температуры тела, кашель, инфекция мочевыводящих путей, осложнения после вакцинации, головокружение, боль в конечностях, боль в суставах, боль в спине, тошнота. Наиболее частыми серьезными НЛР были гемолиз и сепсис.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 приведены НЛР, выявленные в ходе клинических исследований пэгцетакоплана у пациентов с ПНГ и в период пострегистрационного наблюдения. Они упорядочены в соответствии с системно-органной классификацией и систематизированы в соответствии со следующей конвенцией: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000); очень редко (<1/10 000) и неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

В каждой группе частоты НЛР представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 1: Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях[1] и в период пострегистрационного наблюдения

Класс систем и органов MedDRA	**Частота**	**Нежелательная лекарственная реакция**
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекция верхних дыхательных путей Инфекция мочевыводящих путей
	Часто	Сепсис Желудочно-кишечная инфекция Грибковая инфекция Кожная инфекция Инфекция ротовой полости Инфекция уха Инфекция Инфекция дыхательных путей Вирусная инфекция Бактериальная инфекция Ячмень
	Нечасто	COVID-19 Цервицит Инфекция паховой области Пневмония Абсцесс носовой полости Офтальмогерпес Вульвовагинальный микоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Гемолиз
	Часто	Тромбоцитопения Нейтропения
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокалиемия
Психические нарушения	Часто	Беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия
	Очень часто	Кашель

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка Носовое кровотечение Орофарингеальная боль Заложенность носа
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Боль в животе Диарея Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Эритема Сыпь
	Нечасто	Крапивница[2]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в суставах Боль в спине Боль в конечностях
	Часто	Миалгия Мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Острое поражение почек Хроматурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Эритема в месте инъекции Зуд в месте инъекции Отек в месте инъекции Кровоподтек в месте инъекции Утомляемость Повышение температуры тела Боль в месте инъекции
	Часто	Реакция в месте инъекции Уплотнение в месте инъекции
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы Повышение уровня билирубина
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Очень часто	Осложнения после вакцинации[3]

[1]*Исследования APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 и APL-CP0514 у пациентов с ПНГ. Сходные с медицинской точки зрения термины сгруппированы, где это уместно, на основе схожей медицинской концепции.*
[2]*По оценке данных пострегистрационного наблюдения.*
[3]*Осложнения после вакцинации были связаны с обязательной вакцинацией.*

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции
Терапия пэгцетакопланом, учитывая механизм его действия, может потенциально увеличить риск инфекций, особенно инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y и B и *Haemophilus influenzae* (см. раздел 4.4). В ходе исследования APL2-302 не регистрировали случаи серьезных инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями. Во время исследования 48 пациентов перенесли инфекцию. Наиболее частыми инфекциями у пациентов, получавших пэгцетакоплан во время исследования APL-302, были инфекции верхних дыхательных путей (28 случаев, 35 %). Большинство инфекций, зарегистрированных у пациентов, получавших пэгцетакоплан во время исследования APL-302, были несерьезными и преимущественно легкой степени тяжести. У десяти пациентов развились инфекции, которые были признаны серьезными, в том числе один пациент умер от COVID-19. Наиболее частыми серьезными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

инфекциями были сепсис (3 случая) (приведший к отмене пэгцетакоплана у одного пациента) и гастроэнтерит (3 случая); все случаи разрешились благополучно.

Гемолиз
Было сообщено о 19 случаях гемолиза во время исследования APL2-302 у пациентов, получавших пэгцетакоплан. Семь случаев были зарегистрированы как серьезные, а в 5 случаях применение пэгцетакоплана было прекращено, у 10 пациентов доза пэгцетакоплана была увеличена.

Иммуногенность
Частота продукции антител к лекарственному препарату (АЛП) (сероконверсия АЛП или повышение уровня АЛП по сравнению с ранее существовавшим уровнем) была низкой. Присутствие антител не оказывало заметного влияния на ФК/ФД, эффективность или профиль безопасности пэгцетакоплана. Во время исследования APL2-302 у двух из 80 пациентов выработались пептидные антитела к ПЭГ. Оба пациента также дали положительный результат на нейтрализующие антитела (NAb). Присутствие NAb не оказало заметного влияния на фармакокинетику или клиническую эффективность. У шести из 80 пациентов было отмечено наличие антител к ПЭГ: в двух случаях наблюдалась сероконверсия, и у четырех пациентов антитела выработались в ответ на лечение.

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

Российская Федерация
109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9 Передозировка

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передозировки. В случае передозировки рекомендуется осуществлять наблюдение за пациентом на предмет развития признаков или симптомов НЛР и назначать соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты.
Код АТХ: L04AA54.

Механизм действия

Пэгцетакоплан представляет собой симметричную молекулу, состоящую из двух идентичных пентадекапептидов, ковалентно связанных с концами линейной молекулы ПЭГ массой 40 кДа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Пептидные фрагменты связываются с комплементом C3 и оказывают широкое ингибирование каскада комплемента. Фрагмент ПЭГ массой 40 кДа обеспечивает улучшенную растворимость и более длительное время удержания в организме после введения лекарственного препарата. Пэгцетакоплан с высоким сродством связывается с белком комплемента C3 и его активирующим фрагментом C3b, регулируя тем самым расщепление C3 и образование нижележащих эффекторов активации комплемента. При ПНГ опсонизация C3b способствует внесосудистому гемолизу (EVH), в то время как внутрисосудистый гемолиз (IVH) опосредуется нижележащим мембраноатакующим комплексом (MAC). Пэгцетакоплан осуществляет обширную регуляцию каскада комплемента, действуя проксимально по отношению к образованию как C3b, так и MAC, тем самым контролируя механизмы внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза.

Фармакодинамические эффекты

В исследовании APL2-302 средняя концентрация C3 увеличилась с 0,94 г/л на момент исходной оценки до 3,83 г/л на 16-й неделе в группе пэгцетакоплана. Исходный процент ПНГ-эритроцитов II + III типа составлял 66,80%, который затем увеличился до 93,85% на 16 неделе. Средний процент ПНГ-эритроцитов II + III типа с отложениями C3 составлял 17,73% на момент исходной оценки, и снизился до 0,20% к 16 неделе.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность применения препарата Эмпавели у пациентов с ПНГ оценивали в открытом рандомизированном исследовании 3 фазы (APL2-302), активный контрольный период с препаратом сравнения, продолжительностью 16 недель, сменялся 32-недельным открытым периодом (ОП). В это исследование были включены пациенты с ПНГ, получавшие стабильную дозу экулизумаба, по крайней мере, в течение предшествующих 3 месяцев, и с уровнем гемоглобина <10,5 г/дл.

Исследование APL2-302

Доза препарата Эмпавели составляла 1080 мг два раза в неделю. Соответствующие критериям включения пациенты были включены в 4-недельный вводный период, во время которого им вводили подкожно препарат Эмпавели в дозе 1080 мг два раза в неделю в дополнение к их текущей дозе экулизумаба. Затем пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо препарата Эмпавели 1080 мг два раза в неделю, либо своей текущей дозы экулизумаба в течение 16-недельного рандомизационного контрольного периода (РКП) периода. Рандомизация была стратифицирована на основе количества переливаний эритроцитарной массы (PRBC) в течение 12 месяцев до дня 28 (<4; ≥4) и количества тромбоцитов при скрининге (<100 000/мм^3; ≥100 000/мм^3). Пациенты, завершившие РКП, вошли в ОП, в ходе которого все пациенты получали Эмпавели до 32 недель (пациенты, получавшие экулизумаб во время РКП, вошли в 4-недельный вводный период перед переходом на монотерапию Эмпавели). При необходимости дозу Эмпавели можно было доводить до 1080 мг каждые 3 дня.

Первичную и вторичную конечные точки эффективности оценивали на 16-й неделе. Первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня гемоглобина от исходного уровня к 16-й неделе (во время РКП). Исходный уровень определялся как среднее значение измерений до первого введения дозы пэгцетакоплана (в начале вводного периода). Ключевыми вторичными конечными точками эффективности были: не применение переливания крови, определяемое как доля пациентов, которым не потребовалось переливание крови во время РКП, и изменение абсолютного числа ретикулоцитов (ARC), активности ЛДГ и индекса утомляемости по шкалы FACIT к 16-й неделе от исходного значения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Всего 80 пациентов было включено во вводный период. В конце вводного периода все 80 пациентов были рандомизированы, 41 - в группу лечения препаратом Эмпавели, а 39 - в группу лечения экулизумабом. Демографические данные и исходные характеристики заболевания в целом были хорошо сбалансированы между группами лечения (см. Таблицу 2). В общей сложности, 38 пациентов в группе, получавшей препарат Эмпавели, и 39 пациентов в группе экулизумаба завершили 16-недельный РКП и продолжили участие в 32-недельном открытом периоде. В общей сложности 12 из 80 (15%) пациентов прекратили прием Эспавели из-за нежелательных явлений. В соответствии с протоколом для 15 пациентов доза была скорректирована до 1080 мг каждые 3 дня. Для 12 пациентов оценивали пользу, и для 8 из 12 пациентов была продемонстрирована польза от коррекции дозы.

Таблица 2: Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания в исследовании APL2-302

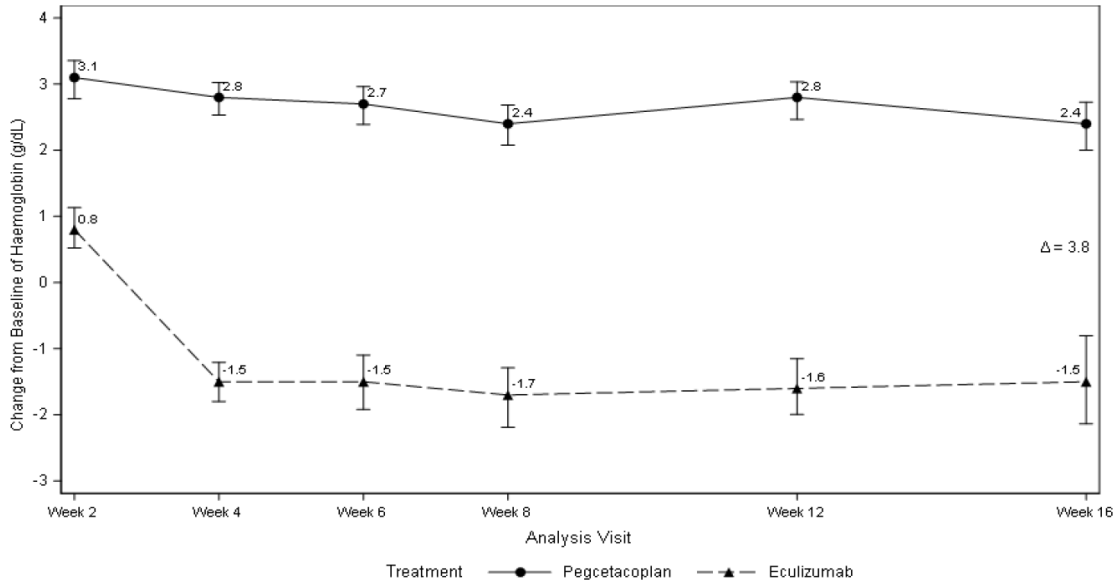
Параметр	**Статистика**	**Эмпавели (N=41)**	**Экулизумаб (N=39)**
Возраст (лет)	Среднее (SD)	50.2 (16.3)	47.3 (15.8)
18-64 лет	n (%)	31 (75.6)	32 (82.1)
≥65 лет	n (%)	10 (24.4)	7 (17.9)
Доза экулизумаба на момент исходной оценки			
900 мг 1 раз в 2 недели в/в	n (%)	26 (63.4)	29 (74.4)
900 мг 1 раз в 11 дней в/в	n (%)	1 (2.4)	1 (2.6)
1200 мг 1 раз в 2 недели в/в	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)
1500 мг 1 раз в 2 недели в/в	n (%)	2 (4.9)	0
Женщины	n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)
Период времени с момента постановки диагноза ПНГ (лет) и до дня 28	Среднее (SD)	8.7 (7.4)	11.4 (9.7)
Гемоглобин (г/дл)	Среднее (SD)	8.7 (1.1)	8.7 (0.9)
Число ретикулоцитов (10^9/л)	Среднее (SD)	218 (75.0)	216 (69.1)
Активность ЛДГ (ед./л)	Среднее (SD)	257.5 (97.6)	308.6 (284.8)
Общий индекс утомляемости по шкале FACIT*	Среднее (SD)	32.2 (11.4)	31.6 (12.5)
Количество трансфузий за последние 12 месяцев до дня 28	Среднее (SD)	6.1 (7.3)	6.9 (7.7)
<4	n (%)	20 (48.8)	16 (41.0)
≥4	n (%)	21 (51.2)	23 (59.0)
Количество тромбоцитов на скрининге (число/$мм^3$)	Среднее (SD)	167 (98.3)	147 (68.8)
<100 000	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)
≥100 000	n (%)	29 (70.7)	30 (76.9)
Наличие апластической анемии в анамнезе	n (%)	11 (26.8)	9 (23.1)
Наличие миелодиспластического синдрома в анамнезе	n (%)	1 (2.4)	2 (5.1)

* Индекс утомляемости по шкале FACIT измеряется по шкале от 0 до 52, при этом, более высокие значения указывают на меньшую утомляемость.

Препарат Эмпавели превосходил экулизумаб по первичной конечной точке изменения концентрации гемоглобина по сравнению с исходным значением (P <0,0001).

Рисунок 1: Скорректированное среднее изменение концентрации гемоглобина (г/дл) к 16-й неделе относительно исходного значения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)



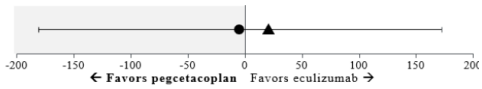
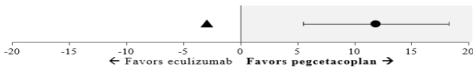
Не меньшая эффективность была продемонстрирована в ключевых вторичных конечных точках предотвращения переливания крови и изменению абсолютного числа ретикулоцитов (ARC) по сравнению с исходным уровнем.

Не меньшая эффективность не была продемонстрирована в отношении изменения активности ЛДГ по сравнению с исходным значением.

В связи с многоуровневой процедурой тестирования, статистический анализ изменения индекса утомляемости по шкале FACIT по сравнению с исходным значением формально не проводился.

Скорректированные средние значения, различие в лечении, доверительные интервалы и статистические анализы, проведенные для ключевых вторичных конечных точек, представлены на рисунке 2.

Рисунок 2: Анализ ключевых вторичных конечных точек.

		Пэгцетакоплан (n=41)	**Экулизумаб (n=39)**	**Различие (95% ДИ)**	**Не меньшая эффективность**
Предотвращение трансфузий, n (%)		35 (85%)	6 (15%)	63% (48%; 77%)	Да
Изменение числа ретикулоцитов относительно исходного значения, 10^9/л LS среднее (SE)		-136 (6.5)	28 (11.9)	-164 (-189.9; -137.3)	Да
Изменение активности ЛДГ относительно исходного значения, ед./л LS среднее (SE)		-15 (42.7)	-10 (71.0)	-5 (-181.3; 172.0)	Нет
Изменение индекса утомляемости по шкале FACIT относительно исходного значения, 10^9/л LS среднее (SE)		9.2 (1.61)	-2.7 (2.82)	11.9 (5.49; 18.25)	Не тестировалось

▲предел не меньшей эффективности для указанной конечной точки показан для каждого параметра
● различие между пэгцетакопланом и экулизумабом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

— 95% ДИ

Результаты были согласованными во всех подтверждающих анализах первичных и ключевых вторичных конечных точек, включая все данные наблюдений с включенными данными после трансфузий.
Нормализация концентрации гемоглобина была достигнута у 34 % пациентов в группе лечения препаратом Эмпавели по сравнению с 0 % в группе экулизумаба на 16-й неделе. Нормализация активности ЛДГ была достигнута у 71 % пациентов в группе, получавшей препарат Эмпавели, по сравнению с 15 % в группе экулизумаба.

В общей сложности 77 пациентов вошли в 32-недельный ОП, в течение которого все пациенты получали Эмпавели, в результате чего общая экспозиция составила до 48 недель. Результаты на 48-й неделе в целом соответствовали результатам на 16-й неделе и подтверждают устойчивую эффективность.

Дети
Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований препарата Эмпавели в одной или нескольких подгруппах детей с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (информацию о применении в педиатрии см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция
Пэгцетакоплан вводится подкожно и постепенно всасывается в системный кровоток с медианой T_{max} от 108 до 144 часов (от 4,5 до 6,0 дней) после однократного подкожного введения здоровым добровольцам. Равновесные сывороточные концентрации препарата после введения дозы 1080 мг два раза в неделю у пациентов с ПНГ были достигнуты примерно через 4-6 недель после введения первой дозы, а средние (% CV) равновесные концентрации препарата в сыворотке крови варьировались от 655 (18,6%) до 706 (15,1%) мкг/мл у пациентов, получавших лечение в течение 16 недель. Равновесные концентрации у пациентов (n = 22), которые продолжали получать пэгцетакоплан до 48-й недели, составляли 622,94 мкг/мл (39,7 %), что указывает на устойчивые терапевтические концентрации пэгцетакоплана до 48 недели. Учитывая результаты популяционного анализа ФК, биодоступность пэгцетакоплана при подкожном введении составляет 77 %.

Распределение
Средний (% CV) объем распределения пэгцетакоплана составляет приблизительно 3,9 л (35 %) у пациентов с ПНГ согласно результатам популяционного анализа ФК.

Биотрансформация/элиминация
Благодаря своей структуре пегилированного пептида метаболизм пэгцетакоплана, по-видимому, осуществляется по катаболическим путям: происходит его расщепление на небольшие пептиды, аминокислоты и ПЭГ. Результаты исследования меченого радиоактивным изотопом препарата у яванских макак позволяют предположить, что основным путем элиминации меченой изотопом пептидной части является экскреция с мочой. Хотя выведение ПЭГ не изучалось, известно, что он выводится почками.

По результатам исследований *in vitro* пэгцетакоплан не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на исследованные изоферменты системы CYP. Пэгцетакоплан не является субстратом или ингибитором транспортеров захвата или эффлюксных транспортеров человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

После многократного подкожного введения пэгцетакоплана пациентам с ПНГ средний (%CV) клиренс составляет 0,015 (28%) л/ч, а медиана эффективного периода полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 8,0 дней согласно результатам популяционного анализа ФК.

Линейность/нелинейность
Экспозиция пэгцетакоплана увеличивается пропорционально дозе в интервале от 45 до 1440 мг.

Особые группы пациентов
По результатам популяционного анализа ФК не выявлено влияния возраста (19-81 год) и пола на параметры фармакокинетики пэгцетакоплана. Также не установлено влияния расы на ФК препарата; однако данные ограничены и поэтому не считаются окончательными.

Согласно результатам популяционного анализа ФК, средняя экспозиция в равновесном состоянии у пациентов с массой тела менее 50 кг будет на 34 % выше, чем у пациентов с массой тела 70 кг. Данных о профиле безопасности пэгцетакоплана у пациентов с массой тела менее 50 кг получено недостаточно.

Лица пожилого возраста
Хотя в этих исследованиях не наблюдалось явных различий, связанных с возрастом, количество пациентов в возрасте от 65 лет и старше было недостаточно, чтобы выявить различия в ответе на терапию между пожилыми и более молодыми пациентами. См. раздел 4.2.

Почечная недостаточность
В исследовании 8 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, определяемой по формуле Кокрофта-Гаулта как клиренс креатинина (CrCl) менее 30 мл/мин (у 4 пациентов значения CrCl ниже 20 мл/мин), почечная недостаточность не влияла на параметры фармакокинетики пэгцетакоплана, вводимого однократно в дозе 270 мг. Получены минимальные данные о пациентах с ПНГ и почечной недостаточностью, которым вводили препарат в клинической дозе 1080 мг два раза в неделю. Отсутствуют клинические данные о применении пэгцетакоплана у пациентов с ПНГ, нуждающихся в гемодиализе. См. раздел 4.2.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования *in vitro* и *in vivo* не выявили токсичности, вызывающей особую настороженность для человека. Эффекты, наблюдаемые у животных при уровнях экспозиции, аналогичных уровням клинической экспозиции, описаны ниже. Эти эффекты не наблюдались в клинических исследованиях.

Исследования репродуктивной токсичности у животных
Подкожное введение пэгцетакоплана беременным яванским макакам в дозе 28 мг/кг/сутки (в 2,9 раза выше равновесной C_{max} у человека) в интервале от беременности до родов привело к статистически значимому увеличению числа абортов или рождений мёртвого плода. Не наблюдалось токсичности для беременных самок и тератогенных эффектов у доношенных детёнышей. Кроме того, у детёнышей в период до 6 месяцев после родов не наблюдалось влияния на развитие. Системная экспозиция пэгцетакоплана выявлена у плодов обезьян, получавших препарат в дозе 28 мг/кг/сутки, в интервале от органогенеза до второго триместра, но экспозиция была минимальная (менее 1%, фармакологически не значимая).

Канцерогенез

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

Длительные исследования канцерогенности пэгцетакоплана на животных не проводили.

Генотоксичность
Пэгцетакоплан не проявлял мутагенной активности в исследованиях обратных мутаций на бактериях (тест Эймса) *in vitro* и генотоксичности в исследовании *in vitro* на клетках TK6 человека или в микроядерном тесте *in vivo* на мышах.

Исследования токсичности на животных
Исследования токсичности пэгцетакоплана при многократном подкожном ежедневном введении препарата в дозах, которые в 7 раз превышали дозу для человека (1080 мг два раза в неделю), проводились на кроликах и яванских макаках. Результаты гистологических исследований у обоих видов животных включали дозозависимую эпителиальную вакуолизацию и инфильтраты вакуолизированных макрофагов во многих тканях. Эти результаты ассоциировались с большими кумулятивными дозами длинноцепочечного ПЭГ в других представленных на рынке пегилированных препаратах, не имели клинических последствий и не расценивались как нежелательные. Через один месяц в рамках исследований пэгцетакоплана на животных не наблюдалось обратимости явлений, но не проводилась оценка обратимости в течение более длительного периода. Литературные данные свидетельствуют об обратимости вакуолей ПЭГ.
Дегенерация почечных канальцев наблюдалась на микроскопическом уровне у обоих видов животных при экспозициях (C_{max} и AUC), меньших или сопоставимых с таковыми для человека, была минимальной и не прогрессировала в интервале от 4 недель и до 9 месяцев ежедневного введения пэгцетакоплана. Хотя явных признаков нарушения функции почек у животных не наблюдалось, клиническое значение и функциональные последствия этих результатов неизвестны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол (E420)
Уксусная кислота ледяная
Ацетат натрия, тригидрат
0,1 Н уксусной кислоты раствор или 0,1 Н натрия гидроксида раствор (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости этот лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок хранения

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Флакон с препаратом храните при температуре от 2 до 8 °C, в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от воздействия света. Не замораживать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

20 мл раствора препарата помещают во флакон из бесцветного стекла (тип I) укупоренный резиновой пробкой, покрытой этилентетрафторэтиленом (ETFE), алюминиевой обкаткой и отрывной полипропиленовой крышечкой типа «flip-off».

По 1 флакону помещают в пачку картонную с листком вкладышем (индивидуальная упаковка). По 8 пачек, содержащих по 1 флакону и листку вкладышу в каждой (промежуточная упаковка) помещают во внешнюю пачку картонную (групповая упаковка).
Для контроля первого вскрытия предусмотрены две этикетки на индивидуальной упаковке и одна этикетка на групповой упаковке.

Обратите внимание, что спиртовые салфетки, иглы и другие принадлежности или оборудование не входят в комплект.

В продаже могут быть представлены не все виды упаковок.

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

Препарат Эмпавели выпускается в виде готового раствора во флаконах для одноразового применения. Поскольку раствор не содержит консервантов, этот препарат следует ввести сразу после подготовки шприца.

Препарат Эмпавели представляет собой прозрачный, от бесцветного до желтоватого цвета раствор. Не следует применять препарат, если раствор помутнел, содержит посторонние включения или приобрёл темно-желтый цвет.

Перед применением всегда следует выдержать флакон препарата при комнатной температуре в течение примерно 30 минут.
Снимите защитный откидной колпачок с флакона, чтобы открыть центральную часть серой резиновой пробки флакона. Очистите пробку новой спиртовой салфеткой и дайте пробке высохнуть. Не используйте препарат, если защитный откидной колпачок отсутствует или поврежден.

Вариант 1. При использовании устройства безыгольного переноса жидкости (например, адаптера для флакона) следуйте инструкциям производителя устройства.

Вариант 2: Если перенос жидкости осуществляется с помощью иглы для переноса и шприца, следуйте приведенным ниже инструкциям:

- Присоедините стерильную иглу для переноса жидкости к стерильному шприцу.
- Оттяните поршень, чтобы наполнить шприц воздухом, который должен составлять примерно 20 мл.
- Убедитесь, что флакон находится в вертикальном положении. Не переворачивайте флакон вверх дном.
- Протолкните наполненный воздухом шприц с прикрепленной иглой для переноса жидкости через центр пробки флакона.
- Кончик иглы для переноса жидкости не должен доставать до раствора, во избежание образования пузырьков.
- Осторожно вытолкните воздух из шприца во флакон. Это приведет к попаданию воздуха из шприца во флакон.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

- Переверните флакон.
- Погрузив кончик иглы для переноса жидкости в раствор, медленно потяните за поршень, чтобы заполнить шприц всей жидкостью.
- Выньте наполненный шприц и иглу для переноса из флакона.
- Не надевайте колпачок на иглу для переноса жидкости. Открутите иглу и выбросьте ее в контейнер для острых предметов.

Следуйте инструкциям производителя устройства для подготовки инфузионного шприцевого насоса и системы для инфузий.

Препарат Эмпавели следует вводить в область живота, бедра и таза, или плеча. Места инфузии следует менять между введениями. Места инфузии должны находиться на расстоянии не менее 7,5 см друг от друга.
Стандартное время инфузии составляет приблизительно 30 минут (при использовании двух мест инфузии) или 60 минут (при использовании одного места).

Весь неиспользованный препарат и загрязненные им материалы должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция / Sweden
Сведиш Орфан Биовитрум АБ (пабл) / Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76, Томтебодавеген 23A, Стокгольм, Швеция / SE 112 76, Tomtebodavägen 23A, Stockholm
Tel.: +46(0)8 697 20 00
Fax: 08-697 23 30
e-mail: info@sobi.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»
Адрес: Москва, 119034, Российская Федерация
ул. Пречистенка, д. 40/2, стр. 1, ком. 12, этаж 5
Тел.: +7 (495) 641 37 30, +7 (495) 748 84 79
e-mail: PV.Russia@sobi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002459)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

02.06.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2025 № 29432
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0016)

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