

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 разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экулизумаб, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Экулизумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело (IgG2/4 каппа), продуцируемое клеточной линией CHO (яичников китайского хомячка).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: экулизумаб.

Каждый мл концентрата содержит 10 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 список вспомогательных веществ смотрите в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Бесцветная, прозрачная или опалесцирующая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Экулизумаб применяется для лечения взрослых и детей по следующим показаниям:

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (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.
- Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

Препарат Экулизумаб применяется для лечения взрослых по следующим показаниям:

- Рефрактерная генерализованная миастения гравис (гМГ) с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR).

- Оптиконевромиелит-ассоциированные расстройства (ОНМАР) с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Экулизумаб должен вводиться квалифицированными медицинскими работниками и под наблюдением врачей, имеющих опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями.

Взрослые пациенты

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

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

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

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

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Экулизумаб в данной группе пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС и весом менее 40 кг доза препарата Экулизумаб определяется в зависимости от веса ребенка (таблица 1).

Таблица 1. Доза препарата Экулизумаб в зависимости от веса ребенка для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС и весом менее 40 кг

Масса тела пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
30 – < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 – < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 – < 20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 – < 10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

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

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

Дополнительное введение препарата

Для взрослых пациентов с аГУС, рефрактерной гМГ, ОНМАР и детей с аГУС требуется введение дополнительной дозы препарата Экулизумаб в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или переливания свежзамороженной плазмы (таблица 2).

Таблица 2. Рекомендации по введению дополнительной дозы препарата Экулизумаб в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежзамороженной плазмы

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Экулизумаб	Дополнительная доза препарата Экулизумаб после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Экулизумаб
Плазмаферез или обменное переливание плазмы крови	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 крови	
Вливание свежзамороженной плазмы крови	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу свежзамороженной плазмы	За 60 минут до вливания каждой единицы свежзамороженной плазмы

Контроль в процессе лечения

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

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

Способ применения

Внутривенный струйный и болюсный способ введения препарата строго запрещен. Применение препарата Экулизумаб возможно только путем внутривенной инфузии в соответствии с описанием ниже.

Инструкция по приготовлению инфузионного раствора препарата представлена в разделе 6.6.

Приготовленный раствор препарата Экулизумаб необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут (35 ± 10 минут) у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей в возрасте до 18 лет.

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

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

После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 часа. Если нежелательные реакции развиваются во время введения препарата, скорость инфузии может быть уменьшена вплоть до полной остановки введения по усмотрению врача. При уменьшении скорости введения препарата Экулизумаб общее время инфузии не должно превышать 2 часа для взрослых и 4 часа для детей в возрасте до 18 лет.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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

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

Менингококковая инфекция

Механизм действия препарата Экулизумаб предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы, включая и нетипичные, например, Х. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии препаратом Экулизумаб. Пациенты, которым лечение препаратом Экулизумаб 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). В ряде случаев вакцинация может не оказать достаточного защитного действия.

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

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

Другие системные инфекции

Механизм действия препарата Экулизумаб также предполагает возможность активизации латентной инфекции, хотя данные клинических исследований не выявили различий в частоте, тяжести или локализации инфекций у пациентов, получавших экулизумаб и плацебо. Тем не менее, пациенты должны быть предупреждены о возможности активизации инфекции на фоне лечения препаратом Экулизумаб и ее возможных симптомах.

Инфузионные реакции

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

Иммуногенность

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

В 1 случае из 100 (1%) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление нейтрализующих антител. У пациентов с рефрактерной гМГ в рамках клинических исследований не было выявлено антител к экулизумабу после 26 недель активного лечения.

В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОНМАР у 2 из 96 (2%) пациентов, получавших лечение экулизумабом, определялись непостоянные антилекарственные антитела в низком титре без нейтрализующей активности. Не обнаружено корреляции между титром АЛА и клинической эффективностью экулизумаба или его нежелательными реакциями.

Иммунизация

Вакцинация может дополнительно активировать комплемент, в результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ОНМАР, могут усиливаться проявления основного заболевания, такие как гемолиз (у пациентов с ПНГ), ТМА (у пациентов с аГУС), обострение рефрактерной гМГ или рецидив

симптомов ОНМАР. Поэтому после рекомендованной вакцинации пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до выявления симптомов заболевания.

До начала терапии препаратом Экулизумаб всем пациентам с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ОНМАР рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с национальным календарем проведения профилактических прививок. Кроме того, по крайней мере за 2 недели до начала лечения препаратом Экулизумаб, всем пациентам в обязательном порядке должна быть введена менингококковая вакцина. 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 в строгом соответствии с национальным календарем прививок.

Антикоагулянтная терапия

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

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

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

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

Лабораторный контроль при лечении пациентов с ПНГ

У пациентов с ПНГ на фоне лечения препаратом Экулизумаб, для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза, необходимо определение активности лактатдегидрогеназы (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 пациентов с аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения препаратом Экулизумаб контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности ЛДГ 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 Экулизумаб была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: повышение активности ЛДГ в сыворотке крови выше, чем до начала терапии препаратом Экулизумаб, в совокупности с одним из следующих показателей: снижение более чем на 25% популяции клеток ПНГ (при отсутствии эффекта разведения в случае трансфузии) в течение 1 недели или раньше; концентрация гемоглобина менее 50 г/л или ее снижение более чем на 40 г/л за 1 неделю или раньше; появление стенокардии или нарастание ее тяжести; нарушения психики;

повышение концентрации креатинина в крови на 50% или тромбоз. Длительность наблюдения за пациентами после прекращения лечения препаратом Экулизумаб должна составлять не менее 8 недель.

В случае появления признаков тяжелого гемолиза после прекращения терапии препаратом Экулизумаб 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 Экулизумаб. Данные наблюдения за 16 пациентами с ПНГ, у которых терапия экулизумабом была прекращена, не выявили у них усиления интенсивности внутрисосудистого гемолиза.

Прекращение лечения пациентов с аГУС

После отмены лечения экулизумабом у некоторых пациентов с аГУС было отмечено возобновление симптомов ТМА, в период от 4 до 127 недель после прекращения терапии. В клинических исследованиях 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; прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения хронического гемодиализа.

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

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

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

Прекращение лечения пациентов с рефрактерной гМГ

Использование экулизумаба при лечении рефрактерной гМГ проводилось только в условиях длительного применения. Необходимо внимательно следить за состоянием пациентов,

прекративших применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

Прекращение лечения пациентов с ОНМАР

Применение экулизумаба для лечения ОНМАР оценивалось только в режиме длительного применения препарата, а эффект отмены экулизумаба не был описан. Необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, прекративших применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов обострения ОНМАР.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Экулизумаб

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействий экулизумаба не проводилось.

Длительное лечение препаратами человеческого иммуноглобулина (IVIg) может снижать концентрацию экулизумаба в крови пациентов в связи с механизмом блокирования рецептора FcRn. Исследований лекарственного взаимодействия экулизумаба у пациентов, которым применялись препараты IVIg, не проводилось.

Результаты экспериментальных исследований не показали наличия перекрестной реактивности. Вследствие потенциального ингибирующего действия на комплемент-зависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований экулизумаба у беременных женщин.

Ограниченные данные применения экулизумаба при беременности (менее 300 исходов беременности) указывают на отсутствие воздействия на частоту риска повреждений плода и/или эмбриотоксичности.

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

Лечение экулизумабом не влияет на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов, тем не менее, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения экулизумабом (например, головной боли, головокружения, слабости), нужно проявлять особую осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях (таблица 3), отмеченных в ходе клинических исследований экулизумаба, а также в постмаркетинговом периоде у пациентов с ПНГ или аГУС, рефрактерной гМГ и ОНМАР, в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq$ от $1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq$ от $1/1000$, $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$).

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении экулизумаба в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта
	Нечасто	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
	Редко	Аспергиллёз ^b , артрит бактериальный ^b , гонококковые инфекции урогенитального тракта, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго, гингивит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные	Редко	Миелодиспластический синдром, меланома

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
новообразования (включая кисты и полипы)		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Лейкопения, анемия
	Нечасто	Тромбоцитопения, лимфопения
	Редко	Гемолиз*, нарушение свертывания крови, агглютинация эритроцитов, коагулопатия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Анафилактические реакции, реакция повышенной чувствительности
Эндокринные нарушения	Редко	Гипертиреоз
Нарушение метаболизма и питания	Нечасто	Снижение аппетита
Психические нарушения	Часто	Бессонница
	Нечасто	Депрессия, беспокойство, перепады настроения
	Редко	Необычные сновидения, нарушения сна
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение, дисгевзия
	Нечасто	Парестезии, тремор
	Редко	Обморок
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Затуманенное зрение
	Редко	Раздражение конъюнктивы
Нарушения органа слуха и лабиринта	Нечасто	Звон в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	Нечасто	Злокачественная артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, «приливы», венозные нарушения
	Редко	Гематома

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель, боль в гортани и глотке
	Нечасто	Диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Боль в животе, диарея, тошнота, рвота
	Нечасто	Вздутие живота, запор, диспепсия,
	Редко	Гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Алоpecia, кожный зуд, кожная сыпь
	Нечасто	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи
	Редко	Дерматит, нарушение пигментации кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия
	Нечасто	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее, припухлость суставов, боль в конечностях
	Редко	Тризм
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек, дизурия, гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Спонтанная эрекция
	Редко	Нарушения менструального цикла
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Повышенная температура, утомляемость, гриппоподобный синдром
	Нечасто	Отек, дискомфорт в грудной клетке, астения, боль в области грудной клетки, боль в месте введения, озноб
	Редко	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»
	Нечасто	Повышение активности аспаратаминотрансферазы,

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Лабораторные и инструментальные данные		аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, снижение гемоглобина и гематокрита
	Редко	Положительная проба Кумбса ^b
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	Неспецифические реакции в месте введения

Примечания:

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

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

^b – нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде;

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди побочных эффектов, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований у пациентов с ПНГ или аГУС, самым тяжелым была менингококковая септицемия.

Сообщалось о случаях инфицирования другими видами *Neisseria*, включая сепсис, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp.*, неуточненные.

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

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

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

В целом никаких различий в безопасности между пожилыми (старше 65 лет) и более молодыми пациентами с рефрактерной гМГ не отмечалось.

Пациенты с другими заболеваниями

Дополнительные данные по безопасности экулизумаба были получены в 12 завершенных клинических исследованиях с участием 934 пациентов, получавших экулизумаб для патогенетической терапии других заболеваний, отличных от ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ОНМАР. Профиль побочных реакций при лечении экулизумабом у пациентов с

изучаемыми в данных исследованиях заболеваниями не отличался от такового для уже зарегистрированных показаний. Один пациент с идиопатическим мембранозным гломерулонефритом не был вакцинирован до начала терапии и перенес менингококковый менингит.

В клиническом исследовании применения экулизумаба при остром респираторном дистресс-синдроме на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 были зарегистрированы три серьезные нежелательные реакции с летальным исходом: «Дыхательная недостаточность» (1 случай), «Полиорганная недостаточность» (2 случая). Также в этом исследовании были зарегистрированы две серьезные нежелательные реакции «Синдром воспалительной реакции»; в обоих случаях эти реакции не разрешились, потребовалась отмена препарата.

Дети

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

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

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

Сообщение 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 17 299 55 14

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Казахстан, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: pharm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента.

Код АТХ: L04AJ01

Экулизумаб 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 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), рефрактерной генерализованной миастенией гравис (гМГ) и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента.

Фармакодинамические эффекты

Лечение экулизумабом сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. У большинства пациентов с ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови около 35 мг/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 экулизумаба в плазме крови около 50-100 мкг/мл была достаточна для практически полного ингибирования активации терминального комплекса комплемента.

У пациентов с рефрактерной гМГ неконтролируемая активация терминального компонента комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом 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 оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders – NMOSD) неконтролируемая терминальная активация комплемента, индуцированная аутоантителами к аквапориному-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.

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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

У пациентов, получавших экулизумаб, отмечено существенное стабильное снижение (на 86 %, $p < 0,001$) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности лактатдегидрогеназы. Как следствие, уменьшалась выраженность анемии, что подтверждалось стабилизацией содержания гемоглобина и снижением потребности в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и повышение качества жизни. Наблюдалось снижение частоты 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/дл), 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.

Данные клинического исследования III фазы PRK/PNH-2020 препарата Экулизумаб

Сравнительная эффективность и безопасность препарата Экулизумаб и референтного препарата Солирис® была оценена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы PRK/PNH-2020. В исследование было рандомизировано 30 взрослых пациентов с ПНГ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы терапии, препаратами Экулизумаб и Солирис® соответственно. Первичной конечной точкой оценки эффективности была площадь под кривой «концентрация ЛДГ-время» ($AUC_{\text{ЛДГ}}$) в течение периода поддерживающей терапии препаратом Экулизумаб или Солирис® (5-27 недели терапии).

Средние значения $AUC_{\text{ЛДГ}}$ статистически значимо не различались между группами. 90% двусторонний доверительный интервал для разницы средних составил $[-13391,830; 6534,061]$, верхняя граница интервала составила менее 16228 (величина границы порога не меньшей

эффективности, составляющая 20%, для первичной конечной точки АУС_{ЛДГ} в течение периода поддерживающей терапии). Предустановленный 90 % двусторонний доверительный интервал для отношения средних составил [85,16; 133,06] %, нижняя граница интервала превысила 80,0 %. Таким образом была доказана не меньшая эффективность препарата Экулизумаб в сравнении с препаратом Солирис® в отношении первичной конечной точки эффективности АУС_{ЛДГ}.

В сравниваемых группах терапии были получены сопоставимые данные по всем вторичным конечным точкам оценки эффективности. В том числе по потребности в проведении трансфузии эритроцитарной массы: трансфузия потребовалась 6 (40 %) пациентам в группе препарата Экулизумаб и 5 (33,3 %) пациентам в группе препарата Солирис® (доверительный интервал содержит 1, $p > 0,05$).

Стабильный уровень гемоглобина наблюдался также у одинакового количества пациентов в группах препарата Экулизумаб и препарата Солирис® ($p=1$).

Динамика изменения уровня гемоглобина была схожа в обеих группах. Средний уровень гемоглобина в течение периода поддерживающей терапии вырос и был сопоставим по динамике в группах препарата Экулизумаб и препарата Солирис®.

В основном периоде терапии (26 недель) в обеих группах зарегистрировано одинаковое количество пациентов с прорывным гемолизом, что позволяет сделать вывод об отсутствии различий между группами.

В течение всего периода терапии тромботических осложнений зарегистрировано не было.

В основном периоде терапии уровень ЛДГ заметно снижался в обеих группах терапии. Ни на одном из визитов не было выявлено статистически значимых различий по среднему уровню ЛДГ между группами, что свидетельствует о схожей эффективности.

Сравниваемые препараты Экулизумаб и Солирис® продемонстрировали благоприятный и сопоставимый профиль безопасности. Статистических различий между группами по количеству НЯ (как в общем, так и отдельно по системам органов) не выявлено ($p > 0,05$).

Согласно результатам исследования иммуногенности препаратов Экулизумаб и Солирис®, в популяции из 30 пациентов, завершивших основной и дополнительный периоды терапии включительно, не выявлено статистически значимых различий в частоте выявления связывающих и нейтрализующих антител ни в основном, ни в дополнительных периодах исследования, следовательно, препараты обладают схожей иммуногенностью по показателям доли пациентов с подтвержденным титром связывающих и нейтрализующих антител.

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Эффективность и безопасность экулизумаба изучалась в ходе проспективных контролируемых 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 – 82 % и 90 % пациентов соответственно), которая сохранялась в течение двух лет (у 88 % и 90 % соответственно). Проводимая терапия приводила к ингибированию комплемент-опосредованной ТМА и отсутствию симптомов ТМА (у 80 % и 88 % пациентов соответственно), сохраняющихся на протяжении двух лет – у 88 % и 95 % пациентов соответственно.

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

Рефрактерная генерализованная миастения гравис

Эффективность и безопасность экулизумаба при рефрактерной генерализованной миастении гравис была доказана в двух проспективных контролируемых исследованиях с участием 139 пациентов. В одном двойном-слепом рандомизированном исследовании 118 пациентов с персистирующими симптомами заболевания на фоне неэффективной предшествующей терапии получили лечение экулизумабом либо плацебо в течение 26 недель. Все пациенты имели антитела к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), соответствующие II-IV классу тяжести МГ и более 6 баллов по опроснику MG-ADL (влияние симптомов МГ на повседневную жизнь). Критерии рефрактерности определялись как неэффективные, как минимум, в течение одного года лечение двумя или более иммунодепрессивными препаратами и необходимость периодического проведения плазмообмена или введения иммуноглобулинов для контроля симптомов заболевания. Доля пациентов, имевших клинический ответ на 26 неделе (улучшение как минимум на 3 балла по опроснику MG-ADL) без дополнительной неотложной терапии составила 59,7 % для пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с 39,7 % в группе плацебо ($p = 0,0229$). Доля клинических ответов (улучшение минимум на 5 пунктов) по количественной шкале QMG, которая учитывает силу отдельных мышечных групп, без необходимости дополнительной неотложной терапии, составила 45,2 % в группе экулизумаба против 19 % в группе плацебо ($p = 0,0018$). Все пациенты, которые продолжили получать экулизумаб в рамках открытого исследования, демонстрировали положительный ответ по всем показателям: MG-ADL, QMG, MGC (шкала комбинированной оценки клинических проявлений тяжести миастении), MG-QoL15 (Опросник качества жизни пациентов с миастенией гравис 15), в течение еще 52 недель.

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

Экулизумаб не изучался у детей с рефрактерной генерализованной миастенией гравис.

Оптическое неврит-ассоциированные расстройства (ОНМАР)

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

лечение экулизумабом, также имели снижение среднегодовой частоты госпитализаций (0,04 для экулизумаба против 0,31 для плацебо), снижение частоты применения кортикостероидов для купирования обострений (0,07 против 0,42), или плазмообменной терапии (0,02 против 0,19). По окончании лечения в группе пациентов, получающих лечение экулизумабом, показано преимущество по сравнению с плацебо по всем вторичным критериям эффективности: баллы по шкалам EDSS (расширенная шкала степени инвалидизации), mRS, HAI (шкала оценки функциональной активности), EQ5-5D (Европейская шкала качества жизни), VAS (визуально-аналоговая шкала боли).

Экулизумаб не изучался для лечения обострений ОНМАР.

Экулизумаб не исследовался у детей с ОНМАР.

Дети

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Сравнительная фармакокинетика препаратов Экулизумаб и Солирис® была изучена у здоровых добровольцев в рамках рандомизированного простого слепого проводимого в параллельных группах клинического исследования I фазы PRK-001-01.2019.

Средние значения фармакокинетических параметров экулизумаба после введения исследуемого препарата Экулизумаб и референтного препарата Солирис® представлены в таблице 4.

Таблица 4. Средние значения фармакокинетических параметров экулизумаба

ФК-параметр	T _{1/2} , ч	T _{max} , ч	C _{max} , мкг/мл	AUC _{0-t} , мкг·ч/мл	AUC _{0-∞} , мкг·ч/мл
PRK-001	203,12	0,84	274,422	73454,94	74431,80
Солирис®	199,34	1,69	256,042	67418,45	68455,16
ФК-параметр	Vd, мл	Cl, мл/ч	MRT, ч	C _{max} /AUC _{0-t} , ч ⁻¹	C _{max} /AUC _{0-∞} , ч ⁻¹
PRK-001	2435,16	8,40	273,17	0,0038	0,0037
Солирис®	2571,14	9,17	266,49	0,0039	0,0038

T_{1/2} – период полувыведения

$T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации

$C_{\max}$ – максимальная концентрация

AUC_{0-t} – площадь под кривой «максимальная концентрация в плазме – время» от 0 до последней временной точки

$AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «максимальная концентрация в плазме – время» от 0 до бесконечности

V_d – объем распределения

Cl – клиренс

MRT – время удерживания в плазме

Результаты фармакокинетических исследований показали, что препараты Экулизумаб и Солирис® биоэквивалентны, так как 90% доверительный интервал (ДИ) для отношений $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}$, $C_{\max}/AUC_{0-t}$ и $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ препарата Экулизумаб к AUC_{0-t} , $C_{\max}$ и $C_{\max}/AUC_{0-t}$ препарата Солирис®, находился в пределах 0,80 - 1,25 (80-125%) (таблица 5).

Таблица 5. 90% ДИ для отношений $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}$, $C_{\max}/AUC_{0-t}$ и $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ препаратов PRK-001 и Солирис®

Параметр	Отношение средних значений	90% ДИ		Критерий биоэквивалентности	
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC_{0-t}	109,10%	100,30%	118,68%	80-125%	выполнен
$AUC_{0-\infty}$	109,02%	100,00%	118,87%	80-125%	выполнен
$C_{\max}$	107,31%	99,88%	115,29%	80-125%	выполнен
$C_{\max}/AUC_{0-t}$	98,36%	92,89%	104,15%	80-125%	выполнен
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	98,43%	92,84%	104,36%	80-125%	выполнен

Также сравнительная фармакокинетика препаратов Экулизумаб и Солирис® у пациентов с ПНГ изучалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы PRK/PNH-2020. В рамках оценки фармакокинетики проанализирована наименьшая (остаточная, C_{trough}) концентрация экулизумаба в крови пациентов, а также максимальная концентрация экулизумаба в равновесном состоянии ($C_{\max,ss}$). Статистически значимых различий по параметрам C_{trough} и $C_{\max,ss}$ не было обнаружено (значимость критерия (p) > 0,05) ни на одном из визитов. Результаты исследования говорят о схожих фармакокинетических профилях сравниваемых препаратов в группах.

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Фармакокинетические показатели соответствуют показателям, наблюдаемым в популяциях ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ОНМАР.

Фармакодинамическая активность, измеряемая свободными концентрациями $C5 < 0,5$ мкг/мл, коррелирует с практически полной блокировкой активности терминального компонента системы комплемента у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ОНМАР.

Особые группы пациентов

Специальные исследования для оценки фармакокинетики экулизумаба у особых групп пациентов с ПНГ или рефрактерной гМГ, исходя из пола, расы и возраста (гериатрического), или наличия почечной и печеночной недостаточности не проводились. Популяционный ФК анализ данных, собранных в ходе исследований у пациентов с ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР, показал, что пол, раса, возраст (пожилые пациенты) или наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на ФК 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, 2,2 мл/час, объем распределения составил 5,23, 2,76 и 1,21 л при массе тела 70, 30 и 10 кг соответственно. Период полувыведения составляет от 349 до 378 часов (приблизительно 14,5-15,8 дней).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2,5 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 30 мл во флаконе из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 30 мл, герметично закупоренном инъекционной пробкой из эластомерной резины, уплотнённой сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышкой типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и проведению инфузии

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

Приготовление инфузионного раствора должно осуществляться с соблюдением правил асептики.

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), необходимо отобрать все содержимое флакона/флаконов с препаратом Экулизумаб 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, содержащего 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 быть 20-25 °С.

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФАРМАПАРК»

Юридический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1

Тел: +7 495 411-85-94

Адрес электронной почты: info@pharmapark.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФАРМАПАРК»

Юридический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 1

Тел: +7 495 411-85-94

Адрес электронной почты: info@pharmapark.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Экулизумаб доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации): <http://eec.eaeunion.org/> и <https://www.regmed.ru/>.