

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: экулизумаб*.

Каждый мл концентрата содержит 10,0 мг экулизумаба.

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300,0 мг экулизумаба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

* Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG_{2/4} каппа). Получено с использованием генетически модифицированных клеток СНО (культура клеток яичников китайского хомячка) по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат АЦВЕРИС показан к применению у взрослых и детей для лечения следующих заболеваний:

- 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).
- Рефрактерная генерализованная миастения гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR).

Препарат АЦВЕРИС показан к применению у взрослых от 18 лет для лечения следующих заболеваний:

- Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) у пациентов с положительным статусом антител к аквапорину 4 (AQP4) и с рецидивирующим течением заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат АЦВЕРИС должен вводиться квалифицированными медицинскими работниками и под наблюдением врачей, имеющих опыт ведения пациентов с гематологическими,

почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями.

Режим дозирования

Взрослые

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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

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

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

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), рефрактерная генерализованная миастения гравис (гМГ) и заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ)

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

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

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

Дополнительное введение препарата

В случае проведения плазмафереза (ПФ), обменного переливания плазмы (ОПП) или инфузии свежезамороженной плазмы (инфузии СЗП) требуется введение дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендации по введению дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС

Вид процедуры	Предыдущая доза препарата АЦВЕРИС	Дополнительная доза препарата АЦВЕРИС после каждой процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС
Плазмаферез или обменное переливание плазмы	300 мг	300 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	В течение 60 минут после каждого плазмафереза или обменного переливания плазмы
	≥ 600 мг	600 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	
Инфузия свежезамороженной плазмы (СЗП)	≥ 300 мг	300 мг на каждую инфузию СЗП	За 60 минут до каждой инфузии СЗП

При сопутствующем лечении внутривенным введением иммуноглобулином (ВВИГ) требуется дополнительная доза препарата АЦВЕРИС (см. таблицу 2 и раздел 4.5.).

Таблица 2. Рекомендации по введению дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС в случае ВВИГ

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

Контроль в процессе лечения

У пациентов с аГУС необходимо контролировать наличие признаков и симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА) (см. раздел 4.4.).

Рекомендуется пожизненное лечение препаратом АЦВЕРИС, 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 препаратом АЦВЕРИС. Прекращение терапии следует рассматривать у пациентов, у которых нет доказательств терапевтического эффекта на 12 неделе (см. раздел 4.4.).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Препарат АЦВЕРИС можно назначать пациентам старше 65 лет. Пожилым пациентам не требуется специального режима дозирования и соблюдения специальных предостережений, хотя клинический опыт лечения этой возрастной группы пациентов ограничен.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы препарата АЦВЕРИС в данной группе пациентов не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность экулизумаба у пациентов с нарушениями функции печени на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Дети

Для пациентов с ПНГ, аГУС и рефракторной гМГ моложе 18 лет доза препарата АЦВЕРИС определяется в зависимости от веса ребенка.

Лечение пациентов детского возраста с ПНГ, аГУС и рефракторной гМГ весом ≥ 40 кг проводится в соответствии с рекомендациями по дозированию экулизумаба для взрослых пациентов с соответствующими заболеваниями.

Рекомендации по лечению пациентов детского возраста с ПНГ, аГУС и рефракторной гМГ весом < 40 кг приведены в таблице 3.

Таблица 3. Доза препарата АЦВЕРИС возраста с ПНГ, аГУС и рефракторной гМГ в зависимости от веса ребенка

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

5 – < 10 кг	300 мг 1 раз в неделю в первую неделю	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели
-------------	---------------------------------------	--

Экулизумаб не был изучен при применении у пациентов с ПНГ или гМГ с весом менее 40 кг.

Режим дозирования препарата АЦВЕРИС для применения у детей и подростков с ПНГ или рефрактерной гМГ весом менее 40 кг идентичен рекомендациям по режиму дозирования в зависимости от веса для детей и подростков с аГУС. . На основании фармакокинетических (ФК)/фармакодинамических (ФД) данных, имеющихся у пациентов с аГУС и ПНГ, получавших терапию экулизумабом, ожидается, что этот режим дозирования для пациентов детского возраста, основанный на массе тела, приведет к безопасности и эффективности, аналогичным таковым у взрослых. Ожидается, что для пациентов с рефрактерной гМГ весом менее 40 кг данный режим дозирования, основанный на массе тела, также обеспечит профиль эффективности и безопасности, аналогичный таковому у взрослых.

Безопасность и эффективность экулизумаба у детей с рефрактерной гМГ в возрасте до 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность экулизумаба у детей с ЗСОНМ в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат АЦВЕРИС не предназначен для внутривенного струйного или болюсного введения.

Внутривенно капельно в течение 25–45 минут (35 минут±10 минут) для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста до 18 лет.

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать содержимое флакона для инфузий для того, чтобы препарат и растворитель смешались. Температура раствора во время инъекций должна составлять 20–25 °С.

Для внутривенного введения приготовленного раствора препарата АЦВЕРИС необходимо использовать специальные инфузионные системы с контролируемой доставкой. Нет необходимости защищать приготовленный раствор препарата от света во время введения.

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

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

4.3. Противопоказания

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

Не следует начинать терапию препаратом АЦВЕРИС у пациентов (см. раздел 4.4.):

- с неразрешенной инфекцией *Neisseria meningitidis*;
- с отсутствием вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Менингококковая инфекция

Механизм действия экулизумаба предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Менингококковое заболевание может быть вызвано любой серологической группой. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии экулизумабом, если только риск отсрочки терапии экулизумабом не перевешивает риск развития менингококковой инфекции. Пациенты, которым лечение экулизумабом было начато ранее, чем через 2 недели после получения четырехвалентной вакцины против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибактериальную терапию в течение 2 недель после вакцинации. Для профилактики менингококковой инфекции, вызванной наиболее патогенными серогруппами, рекомендованы вакцины, действующие против всех имеющихся серогрупп, включая А, С, Y, W135 и В. Пациентов необходимо вакцинировать и ревакцинировать в соответствии с действующими национальными руководствами по вакцинации.

Вакцинация может еще больше активировать комплемент. В результате у пациентов с заболеваниями, опосредованными комплементом, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ, могут усиливаться признаки и симптомы основного заболевания, такие как гемолиз (ПНГ), ТМА (аГУС), обострение МГ (рефрактерная гМГ) или рецидив (ЗСОНМ). Поэтому после рекомендованной вакцинации пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для оценки симптомов заболевания.

Вакцинация может оказаться недостаточной для профилактики менингококковой инфекции. При выборе антибактериального препарата для лечения менингита необходимо строго следовать клиническим рекомендациям. Были зарегистрированы случаи серьезных менингококковых инфекций, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших экулизумаб. Сепсис является частым проявлением менингококковых инфекций у пациентов, получающих лечение экулизумабом (см. раздел 4.8.). Все пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления ранних признаков менингококковой инфекции. При подозрении на развитие менингококковой инфекции необходимо немедленно провести дополнительные обследования и, при необходимости, начать терапию соответствующими антибактериальными препаратами в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты должны быть проинформированы об этих признаках и симптомах, а также о мерах, которые необходимо предпринять для немедленного обращения за медицинской помощью. Врачи должны проинформировать пациентов о преимуществах и рисках терапии экулизумабом и предоставить им Брошюру для пациента и Памятку для пациента.

Другие системные инфекции

В связи с механизмом действия экулизумаба, его следует с осторожностью назначать пациентам с активными системными инфекциями. Пациенты могут иметь повышенную восприимчивость к инфекциям, особенно к *Neisseria* и инкапсулированным бактериям. Зарегистрированы случаи серьезных инфекций, вызванных видами *Neisseria* (кроме *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции.

Пациенты должны быть проинформированы о возможных серьезных инфекциях, а также о признаках и симптомах данных инфекций. Лечащий врач также должен сообщить пациенту о способах профилактики гонореи.

Инфузионные реакции

Применение экулизумаба может привести к развитию инфузионных реакций или иммуногенности, которые могут вызвать аллергические реакции или реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию). В клинических исследованиях у 1 (0,9 %) пациента с рефрактерной гМГ возникла инфузионная реакция, из-за которой потребовалось прекратить терапию экулизумабом.

У пациентов детского возраста с ППГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ не наблюдалось инфузионных реакций, требующих отмены препарата АЦВЕРИС. Во всех случаях развития тяжелой инфузионной реакции необходимо прервать введение препарата АЦВЕРИС и назначить соответствующую терапию.

Иммуногенность

Во всех клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию экулизумабом, ответы на антитела выявлялись нечасто. В клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию экулизумабом, образование антител к препарату выявлялись нечасто. В плацебо-контролируемых исследованиях ПНГ низкий титр антител определялся у пациентов как на фоне лечения экулизумабом (3,4 %), так и при получении плацебо (4,8 %).

У пациентов с аГУС, получавших экулизумаб, зарегистрировано появление антител к экулизумабу в 3 случаях из 100 (3 %). В 1 случае из 100 (1 %) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление низкого титра нейтрализующих антител.

В плацебо-контролируемом исследовании рефрактерной гМГ ни у одного (0/62) из получавших экулизумаб пациентов не было выявлено антител к экулизумабу в течение 26 недель активного лечения, в то время как в расширенном исследовании рефрактерной гМГ у 3/117 (2,6 %) пациентов были выявлены положительные результаты на антитела к лекарственному препарату на любом визите по сравнению с исходным уровнем. Как оказалось, положительные результаты на антитела к лекарственному препарату носили временный характер поскольку не были выявлены на последующих визитах, и у данных пациентов не было клинических проявлений, связанных с выявленным титром антител.

В плацебо-контролируемом исследовании ЗСОНМ у 2 из 95 (2,1 %) пациентов, получавших экулизумаб, были обнаружены антитела к лекарственному средству (АЛС) после исходной оценки. Оба пациента имели отрицательный статус нейтрализующих антител. Образцы с положительным статусом АЛС имели низкий титр и временный характер. Корреляции между выработкой антител и клиническим ответом или нежелательными явлениями не наблюдалось.

Иммунизация

До начала терапии экулизумабом всем пациентам с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с Национальным календарем проведения профилактических прививок. Кроме того, все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции не менее чем за 2 недели до начала приема экулизумаба, если только риск отсрочки терапии экулизумабом не перевешивает риск развития менингококковой инфекции.

Пациенты, которым лечение экулизумабом было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибиотикотерапию в течение 2 недель после вакцинации. Для профилактики менингококковой инфекции, вызванной наиболее патогенными серогруппами, рекомендованы вакцины, действующие против всех имеющихся серогрупп, включая А, С, Y, W135 и В. Пациентов необходимо вакцинировать и ревакцинировать в соответствии с

действующими национальными руководствами по вакцинации (см. «Менингококковая инфекция»).

Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы также против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) и пневмококка в строгом соответствии с Национальным календарем прививок для каждой возрастной группы.

Вакцинация может дополнительно активировать комплемент. В результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ может наблюдаться усугубление проявлений и симптомов сопутствующих состояний, таких как гемолиз (ПНГ), ТМА (аГУС), или обострение МГ (рефрактерная гМГ) или рецидив (ЗСОНМ).

Поэтому после рекомендованной вакцинации пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для оценки симптомов заболевания.

Антикоагулянтная терапия

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

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Рефрактерная гМГ

При снижении доз или прекращении приема иммунодепрессантов и антихолинэстеразных препаратов под тщательным наблюдением с целью выявления признаков обострения заболевания.

Заболевания спектра оптиконевромиелита

При снижении дозы или отмене иммуносупрессивной терапии должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков и симптомов потенциального рецидива ЗСОНМ.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

У пациентов с ПНГ на фоне лечения экулизумабом, для выявления признаков и симптомов 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 аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения экулизумабом 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 частоты введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Прекращение лечения пациентов с ПНГ

Пациенты, для которых терапия экулизумабом была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением с целью выявления признаков и симптомов серьезного внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке выше, чем до начала терапии экулизумабом, 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 экулизумабом должна составлять не менее 8 недель.

В случае появления признаков тяжелого гемолиза после прекращения терапии экулизумабом 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 экулизумабом. 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. Прекращение лечения следует рассматривать только в том случае, если это оправдано с медицинской точки зрения. В клинических исследованиях аГУС в общей сложности 61 пациент (из них 21 пациент детского возраста) 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 данных пациентов возникли дополнительные серьезные медицинские осложнения, в том числе: резкое ухудшение функции почек; заболевания, требующие госпитализации; и прогрессирование хронической болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа. 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 тщательным медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений тромботической микроангиопатии. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений тромботической микроангиопатии у пациентов с аГУС после отмены препарата.

Признаками проявлений ТМА после отмены экулизумаба являются: (1) любые два или повторно выявляющееся изменение одного из следующих показателей: снижение числа тромбоцитов на 25 % и больше, по сравнению с исходным значением или максимальным числом тромбоцитов во время лечения экулизумабом; увеличение концентрации креатинина в сыворотке на 25 % и выше, по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии экулизумабом; или увеличение сывороточной активности ЛДГ на 25 % и выше, 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 органоспецифическую поддерживающую терапию, включая гемодиализ, искусственную вентиляцию легких или антикоагулянтную терапию.

Прекращение лечения рефрактерной гМГ

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

Прекращение лечения ЗСОНМ

Приём экулизумаба при лечении ЗСОНМ изучался только в условиях длительного применения препарата, а эффект отмены экулизумаба не изучен. Пациенты, прервавшие приём экулизумаба, должны подвергаться тщательному мониторингу на наличие признаков и симптомов потенциального рецидива ЗСОНМ.

Образовательные материалы

Все врачи, которые намерены назначать препарат АЦВЕРИС, должны убедиться, что они ознакомлены с Брошюрой для врача, содержащей важную информацию для пациентов о серьезных нежелательных реакциях, связанных с применением препарата АЦВЕРИС и с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП). Врачи должны проинформировать пациентов о преимуществах и рисках терапии препаратом АЦВЕРИС.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что они должны немедленно обратиться за неотложной медицинской помощью и связаться с лечащим врачом, если у них наблюдаются какие-либо из описанных симптомов: головная боль с тошнотой и рвотой, головная боль с ригидностью мышц шеи или спины, высокая температура тела, сыпь, спутанность сознания, сильная мышечная боль в сочетании с гриппоподобными симптомами, повышенная светочувствительность, поскольку это могут быть признаки менингококковой инфекции.

Вспомогательные вещества

Натрий

После разведения раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций данный лекарственный препарат содержит 0,4309 г натрия на 240 мл в максимальной дозе. Это эквивалентно 21,55 % от рекомендованной ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

После разведения раствором хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45 %) для инъекций данный лекарственный препарат содержит 0,2185 г натрия на 240 мл в максимальной дозе, что эквивалентно 10,92 % от рекомендованной ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились. Вследствие потенциального ингибирующего действия на комплемент-зависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

Показано, что проведение плазмафереза, обменного переливания плазмы или инфузии свежзамороженной плазмы и внутривенное введение иммуноглобулина снижают уровни экулизумаба в сыворотке крови. В этих случаях требуется введение дополнительной дозы экулизумаба. Рекомендации в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или инфузии свежзамороженной плазмы и внутривенного введения иммуноглобулина представлены в разделе 4.2.

Одновременное применение экулизумаба с внутривенным иммуноглобулином может снизить

эффективность экулизумаба. Необходимо проводить тщательное наблюдение для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

Одновременное применение экулизумаба с блокаторами неонатальных Fc-рецепторов (FcRn) может снизить системное воздействие и эффективность экулизумаба. Необходимо проводить тщательное наблюдение для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом, необходимо использовать надежные средства контрацепции для предотвращения беременности и в течение как минимум 5 месяцев после применения последней дозы экулизумаба.

Беременность

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

Поэтому перед началом и во время лечения экулизумабом у беременных женщин рекомендуется провести индивидуальный анализ риска и пользы. Если такое лечение считается необходимым во время беременности, рекомендуется тщательный мониторинг матери и плода в соответствии с клиническими рекомендациями.

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает через плацентарный барьер и, таким образом, экулизумаб потенциально может вызвать подавление активации терминальных компонентов системы комплемента в кровообращении плода.

Лактация

Воздействие на находящихся на грудном вскармливании новорождённых/детей быть не должно, поскольку, по имеющимся ограниченным данным, экулизумаб не секретируется в грудное молоко. При назначении препарата необходимо оценить потенциальное негативное воздействие на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Специальных исследований влияния экулизумаба на фертильность не проводилось.

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

АЦВЕРИС не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности были получены в ходе 33 клинических исследований, включавших 1555 пациентов, получавших экулизумаб при заболеваниях, опосредованных комплементом, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ. Наиболее распространенной нежелательной реакцией была головная боль, зарегистрированная, главным образом, в

начальной фазе лечения), а наиболее серьезной нежелательной реакцией – менингококковая инфекция.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях, выявленных в завершённых клинических исследованиях экулизумаба, включая исследования у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ. а также на этапе пострегистрационного мониторинга у пациентов, получавших терапию экулизумабом.

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам MedDRA с использованием предпочтительных терминов (ПТ) и следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьёзности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные в рамках клинических исследований и на этапе пострегистрационного мониторинга

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекция мочевыводящих путей, оральная герпес
	Нечасто	Менингококковая инфекция ^b , сепсис, септический шок, перитонит, инфекция нижних дыхательных путей, грибковая инфекция, вирусная инфекция, абсцесс ^a , флегмона, грипп, инфекция желудочно-кишечного тракта, цистит, инфекция, синусит, гингивит
	Редко	Инфекция, обусловленная грибами рода <i>Aspergillus</i> ^c , артрит бактериальный ^c , гонококковая инфекция, инфекция, вызванная бактериями рода <i>Haemophilus</i> , импетиго
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Редко	Злокачественная меланома, миелодиспластический синдром
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Лейкопения, анемия
	Нечасто	Тромбоцитопения, лимфопения
	Редко	Гемолиз*, аномалия фактора свертывания, агглютинация эритроцитов, коагулопатия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Анафилактическая реакция, гиперчувствительность
<i>Эндокринные нарушения</i>	Редко	Базедова болезнь

Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Снижение аппетита
Психические нарушения	Часто	Бессонница
	Нечасто	Депрессия, тревожность, перепады настроения, расстройство сна
	Редко	Необычные сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Парестезия, тремор, дисгевзия, синкопе
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Помутнение в поле зрения
	Редко	Раздражение конъюнктивы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Тиннитус, вертиго
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия
	Нечасто	Прогрессирующая гипертензия, гипотензия, прилив жара, нарушение со стороны вен
	Редко	Гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель, боль в ротоглотке (орофарингеальная)
	Нечасто	Диспноэ, эпистаксис, раздражение горла, заложенность носа, ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе
	Нечасто	Запор, диспепсия, вздутие живота
	Редко	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в деснах
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы
	Редко	Желтуха
	Частота неизвестна	Поражение печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд, алопеция
	Нечасто	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухая кожа, дерматит
	Редко	Кожная депигментация
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия, боль в конечности
	Нечасто	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее
	Редко	Тризм, отечность в области сустава
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Несостоятельность функции почек, дизурия, гематурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Спонтанная эрекция
	Редко	Менструальное нарушение
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Пирексия, усталость, гриппоподобное заболевание
	Нечасто	Отек, чувство дискомфорта в груди, астения, боль в грудной клетке, боль в месте инфузии, озноб
	Редко	Экстравазация, парестезия в месте инфузии, ощущение жара

Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Снижение показателя гематокрита, снижение уровня гемоглобина
	Редко	Положительная проба Кумбса ^c
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Инфузионная реакция

Включены данные следующих исследований: бронхиальная астма (C07-002), аГУС (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), дерматомиозит (C99-006), рефрактерная гМГ (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), заболевания спектра оптиконевромиелита (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ПНГ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), псориаз (C99-007), ревматоидный артрит (РА) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), ГУС, вызванный шига-токсином, продуцируемым бактерией *Escherichia coli* (C11-001), системная красная волчанка (СКВ) (C97-002). MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – медицинский словарь для регуляторной деятельности) версия. 26.1.

*– Подробные сведения представлены ниже в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

a – Абсцесс представляет собой собирательный термин, который включает следующую группу ПТ: абсцесс конечности; абсцесс толстой кишки; абсцесс почки; подкожный абсцесс; абсцесс зуба; абсцесс печени; периректальный абсцесс; ректальный абсцесс.

b – Менингококковая инфекция представляет собой собирательный термин, который включает следующую группу ПТ: менингококковая инфекция; менингококковый сепсис; менингит менингококковый.

c – Нежелательные реакции, выявленные на этапе пострегистрационного мониторинга применения препарата.

d – Частота не может быть оценена на основе имеющихся данных пострегистрационного мониторинга.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований, самой тяжелой была менингококковый сепсис, который является частым проявлением менингококковых инфекций у пациентов, получавших экулизумаб (см. раздел 4.4.).

Были зарегистрированы случаи сепсиса, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, неуточненными видами *Neisseria*.

Антитела к экулизумабу определяли у 2 % пациентов с ПНГ и у 3 % пациентов с аГУС и 2 % пациентов с ЗСОНМ, получавших лечение препаратом. В плацебо-контролируемом исследовании рефрактерной гМГ не наблюдалось антител против препарата. Аналогично другим препаратам белковой природы, экулизумаб обладает потенциалом к иммуногенности. В ходе клинических исследований ПНГ были зарегистрированы случаи гемолиза при пропуске или задержке введения дозы экулизумаба у пациентов с ПНГ (см. также раздел 4.4.).

В ходе клинических исследований аГУС были зарегистрированы клинические проявления тромботической микроангиопатии при пропуске или задержке введения дозы экулизумаба у пациентов с аГУС.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с другими заболеваниями

Данные по безопасности, полученные из других клинических исследований

Обобщенный анализ данных всех клинических исследований, проведенных с экулизумабом (12 завершённых исследований, 934 пациентов) при заболеваниях, не связанных с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ, выявил 1 случай менингококкового менингита у невакцинированного пациента с идиопатической мембранозной гломерулонефропатией.

Нежелательные реакции у пациентов, не страдающих ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ, были аналогичны наблюдавшимся у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ. В этих клинических исследованиях особых нежелательных реакций выявлено не было.

Дети

У детей и подростков с ПНГ (в возрасте от 11 до 18 лет), включенных в педиатрическое исследование ПНГ, профиль безопасности был сходным тому, который наблюдался у взрослых пациентов с ПНГ. Наиболее частой нежелательной реакцией у пациентов детского возраста была головная боль. У детей и подростков с аГУС (в возрасте от 2 месяцев до 18 лет), включенных в педиатрические исследования аГУС, профиль безопасности был сходным тому, который наблюдался у взрослых пациентов с аГУС. Профили безопасности в различных детских возрастных подгруппах были сходными.

У детей и подростков с рефрактерной гМГ (в возрасте от 12 до 18 лет), включенных в педиатрическое исследование, профиль безопасности был сходным тому, который наблюдался у взрослых пациентов с рефрактерной гМГ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, 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>

4.9. Передозировка

Ни в одном из клинических исследований не было зарегистрировано ни одного случая передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента.

Код АТХ: L04AJ01

Препарат АЦВЕРИС является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Экулизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело каппа-иммуноглобулин IgG_{2/4k}, которое связываясь с C5 компонентом, ингибирует активацию терминального комплемента человека. Экулизумаб состоит из человеческих константных областей и мышиных областей, определяющих комплементарность (CDR,

complementarity-determining regions), привитых в человеческие каркасные переменные области легкой и тяжелой цепи. Экулизумаб состоит из двух тяжелых цепей, содержащих по 448 аминокислотных остатков, и двух легких цепей, содержащих по 214 аминокислотных остатка, и имеет молекулярную массу около 148 кДа.

Экулизумаб производится в системе экспрессии мышинной миеломы (клеточная линия NS0) и очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии. Процесс производства фармацевтических субстанций в больших количествах также включает в себя определенные этапы инактивации и удаления вирусов.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Экулизумаб является терминальным ингибитором комплемента, который специфически связывается с белком комплемента C5 с высокой аффинностью, тем самым ингибируя его расщепление до C5a и C5b и предотвращая образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Экулизумаб сохраняет ранние компоненты активации комплемента, которые необходимы для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

У пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз. У большинства пациентов с ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови составляет около 35 мкг/мл, что достаточно для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного активацией терминального комплекса комплемента. Назначение пациентам экулизумаба сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. При длительном применении экулизумаба у пациентов с ПНГ наблюдалось быстрое и устойчивое снижение опосредованной комплементом гемолитической активности.

У пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) экулизумаб предотвращает неконтролируемую активацию комплемента и, как следствие, блокирует развитие тромботической микроангиопатии (ТМА). У всех пациентов с аГУС концентрация экулизумаба в плазме крови порядка 50–100 мкг/мл достаточна для практически полного ингибирования активации терминального комплекса комплемента. У всех пациентов, получавших экулизумаб в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента.

При длительном применении экулизумаба у пациентов с аГУС наблюдалось быстрое и устойчивое ослабление опосредованной комплементом тромботической микроангиопатии.

У пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис (гМГ) неконтролируемая активация терминального компонента системы комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом C5a воспаление нервно-мышечных соединений (НМС), что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. Длительный приём экулизумаба приводит к немедленному, полному и устойчивому подавлению активности терминального компонента системы комплемента (концентрация экулизумаба в плазме крови ≥ 116 мкг/мл).

У пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) неконтролируемая активация терминального каскада комплемента, вызываемая аутоантителами к аквапориному-4 (AQP4), приводит к образованию МАК и C5a-зависимого воспаления, которое вызывает некроз астроцитов и повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, а также гибель окружающих олигодендроцитов и нейронов. Длительное применение экулизумаба сопровождается немедленным, полным и стабильным снижением активности терминального компонента системы комплемента (концентрация экулизумаба в плазме крови ≥ 116 мкг/мл).

Клиническая эффективность и безопасность

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Безопасность и эффективность экулизумаба у пациентов с ПНГ с гемолизом оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 26-недельном исследовании (C04-001). Пациенты с ПНГ также получали экулизумаб в 52-недельном исследовании без группы сравнения (C04-002) и в долгосрочном исследовании продолжения терапии (E05-001). Пациенты проходили вакцинацию против менингококковой инфекции до получения экулизумаба. Во всех исследованиях доза экулизумаба составляла 600 мг каждые 7 ± 2 дня в течение 4 недель с последующим введением 900 мг через 7 ± 2 дня, затем 900 мг каждые 14 ± 2 дня в течение всего исследования. Экулизумаб применяли в виде внутривенной инфузии в течение 25–45 минут (35 ± 10 минут). Также было начато обсервационное неинтервенционное реестровое исследование у пациентов с ПНГ (M07-001) для описания естественного течения ПНГ у нелеченых пациентов и клинических исходов во время лечения экулизумаба.

В исследовании C04-001 (TRIUMPH) пациенты с ПНГ, получившие не менее 4 гемотрансфузий за последние 12 месяцев, а также с подтвержденным проточной цитометрией количеством ПНГ-клеток не менее 10 % и количеством тромбоцитов не менее 100 000/мкл, были рандомизированы для получения экулизумаба ($n = 43$) или плацебо ($n = 44$). Перед рандомизацией все пациенты прошли первоначальный период наблюдения, чтобы подтвердить необходимость переливания эритроцитарной массы и определить концентрацию гемоглобина («установленное значение»), которая бы определяла стабилизацию уровня гемоглобина у каждого пациента и исходы трансфузии. «Установленное значение» гемоглобина было меньше или равно 9 г/дл у пациентов с симптомами и меньше или равно 7 г/дл у пациентов без симптомов. Первичными конечными точками эффективности были стабилизация уровня гемоглобина (пациенты, у которых концентрация гемоглобина сохранялась выше «установленного значения» и которым не переливали эритроцитарную массу в течение всего 26-недельного периода) и потребность в гемотрансфузии. Усталость и качество жизни, связанное со здоровьем, были релевантными вторичными конечными точками.

Мониторинг гемолиза осуществляли главным образом посредством измерения уровня ЛДГ в сыворотке крови, а мониторинг доли ПНГ-эритроцитов — с помощью проточной цитометрии. Пациенты, получавшие антикоагулянты и системные кортикостероиды на исходном уровне, продолжали лечение ими. Основные исходные характеристики были сбалансированы (см. таблицу 2).

В неконтролируемом исследовании C04-002 (SHEPHERD) пациенты с ПНГ, получившие по меньшей мере одну гемотрансфузию за предыдущие 24 месяца, не менее чем с 30 000 тромбоцитов/микролитр получали экулизумаб в течение 52 недель. Сопутствующие препараты включали антитромботические средства у 63 % пациентов и системные кортикостероиды у 40 % пациентов. Исходные характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2. Демографические данные и характеристики пациентов в исследованиях C04-001 и C04-002

Параметр	C04-001	C04-002	
	Плацебо	Экулизумаб	Экулизумаб
	N = 44	N = 43	N = 97
Средний возраст (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Пол — женский (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)

Апластическая анемия или МДС в анамнезе (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Сопутствующие антикоагулянты (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Сопутствующие стероиды/иммунодепрессанты (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Прекратили лечение	10	2	1
Количество переливаний тромбоцитарной массы (PRBC) в течение предыдущих 12 месяцев (медиана (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Средний уровень гемоглобина (г/дл) на уровне «установленного значения» (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Н/П
Уровень ЛДГ до лечения (медиана, Ед/л)	2234,5	2032,0	2051,0
Свободный гемоглобин на исходном уровне (медиана, мг/дл)	46,2	40,5	34,9

В исследовании TRIUMPH у пациентов, получавших экулизумаб, отмечалось значимое ($p < 0,001$) уменьшение гемолиза, приводившее к уменьшению анемии, на что указывали стабилизация уровня гемоглобина и снижение потребности в переливании эритроцитарной массы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. таблицу 3). Эти эффекты наблюдались среди пациентов в каждой из трех страт переливания эритроцитарной массы до исследования (4–14 единиц; 15–25 единиц; > 25 единиц). После 3 недель лечения экулизумаб у пациентов отмечалось уменьшение усталости и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. Из-за размера выборки и продолжительности исследования влияние экулизумаб на тромботические события определить не удалось. 96 из 97 включенных пациентов завершили исследование SHEPHERD (один пациент умер из-за тромботического события). Уменьшение внутрисосудистого гемолиза, определяемого по уровню ЛДГ в сыворотке крови, сохранялось в течение всего периода лечения и привело к повышению частоты отсутствия гемотрансфузий, снижению потребности в переливании эритроцитарной массы и уменьшению усталости (см. таблицу 3).

Таблица 3. Результаты эффективности в исследованиях C04-001 и C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Плацебо N = 44	Экулизумаб N = 43	Значение P	Экулизумаб N = 97	Значение P
Доля пациентов со стабилизированным уровнем гемоглобина в конце исследования	0	49	$< 0,001$	Н/П	
Количество переливаний PRBC во время лечения (медиана)	10	0	$< 0,001$	0	$< 0,001$
Отказ от трансфузии во время лечения (%)	0	51	$< 0,001$	51	$< 0,001$
Уровень ЛДГ в конце исследования (медиана, Ед/л)	2167	239	$< 0,001$	269	$< 0,001$
AUC ЛДГ в конце исследования (медиана, Ед/л x сутки)	411 822	58 587	$< 0,001$	-632 264	$< 0,001$

	C04-001			C04-002*	
	Плацебо N = 44	Экулизумаб N = 43	Значение P	Экулизумаб N = 97	Значение P
Свободный гемоглобин в конце исследования (медиана, мг/дл)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Оценка по шкале FACIT-Усталость (размер эффекта)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Результаты из исследования C04-002 относятся к сравнениям до и после лечения. Н/П – не применимо.

Из популяции 195 пациентов, участвовавших в исследованиях C04-001, C04-002 и других первичных исследованиях, пациенты с ПНГ, получавшие экулизумаб, были включены в долгосрочное исследование продолжения терапии (E05-001). У всех пациентов отмечалось стойкое уменьшение внутрисосудистого гемолиза в течение всего периода применения экулизумаб продолжительностью от 10 до 54 месяцев. При лечении экулизумабом тромботических событий было меньше, чем за тот же период времени до начала лечения.

Однако такая же картина наблюдалась в неконтролируемых клинических исследованиях.

Для оценки эффективности экулизумаба у пациентов с ПНГ без переливания эритроцитарной массы в анамнезе использовали реестр пациентов с ПНГ (M07-001). У этих пациентов была высокая активность заболевания, определяемая по повышенному гемолизу (уровень ЛДГ $\geq 1,5$ х ВГН) и наличию соответствующих клинических симптомов: усталость, гемоглобинурия, боль в животе, одышка (диспноэ), анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), значительное нежелательное сосудистое событие (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция.

В реестре пациентов с ПНГ у пациентов, получавших экулизумаб, наблюдалось уменьшение гемолиза и связанных с ним симптомов. Через 6 месяцев у пациентов, получавших экулизумаб и не имевших в анамнезе переливания эритроцитарной массы, отмечалось значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ЛДГ (медиана уровня ЛДГ составила 305 Ед/л; таблица 4). Кроме того, у 74 % пациентов, не имевших в анамнезе переливания эритроцитарной массы и получавших экулизумаб, наблюдалось клинически значимое улучшение оценки по шкале FACIT-Fatigue (т. е. увеличение на 4 балла или более) и у 84 % — по шкале усталости опросника EORTC (т. е. снижение на 10 баллов или более).

Таблица 4. Результаты эффективности (уровень ЛДГ и оценка по шкале FACIT-Fatigue), у пациентов с ПНГ без трансфузий в анамнезе в исследовании M07-001

FACIT-Усталость измеряется по шкале 0-52, при этом более высокие значения указывают на меньшую усталость

	M07-001
Параметр	Экулизумаб
	Отсутствие трансфузий
Исходный уровень ЛДГ (медиана, Ед/л)	N = 43 1447
Уровень ЛДГ через 6 месяцев (медиана, Ед/л)	N = 36 305
Оценка по шкале FACIT-Fatigue на исходном уровне (медиана)	N = 25 32
Последняя доступная оценка по шкале FACIT-Fatigue (медиана)	N = 31 44

Оценка по шкале FACIT-Fatigue измеряется в диапазоне от 0 до 52 баллов, при этом более высокие значения указывают на меньшую усталость.

Данные клинического исследования III фазы BCD-148-2/NOCTURN препарата АЦВЕРИС

Безопасность и эффективность препарата АЦВЕРИС были оценены в международном многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном клиническом исследовании III фазы BCD-148-2/NOCTURN. В исследование были включены 28 взрослых пациентов с ПНГ, рандомизированные в две группы лечения, препаратами АЦВЕРИС и Солирис соответственно. Первичной конечной точкой для оценки эффективности являлся показатель площади под кривой «концентрация-время» для лактатдегидрогеназы ($AUC_{лдг}$) в течение периода поддерживающей терапии (неделя 5 – неделя 27). Среднее значение $AUC_{лдг}$ статистически значимо не различалось между группами АЦВЕРИС и Солирис.

На основании полученных значений $AUC_{лдг}$ в группах АЦВЕРИС и Солирис была рассчитана разница средних значений показателя эффективности $AUC_{лдг}$ между группой исследуемого препарата АЦВЕРИС и препарата сравнения Солирис, составившая 5380,0 [-38773,87; 49533,87]. Границы 95% ДИ для разницы средних значений показателя эффективности $AUC_{лдг}$ между группой исследуемого препарата АЦВЕРИС и препарата сравнения Солирис, составившей 5380,0 [-38773,87; 49533,87], находились в рамках предустановленного 95 % ДИ [-146500,9; 146500,9] что доказывает эквивалентность препаратов АЦВЕРИС и Солирис по первичной конечной точке эффективности.

В течение 27 недель терапии ни у одного из пациентов не было зарегистрировано тромботических осложнений. У абсолютного большинства участников уровень гемоглобина оставался стабильным (по 71,43 % пациентов в каждой группе, $p=1,0000$) в группах АЦВЕРИС и Солирис.

В обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение уровня ЛДГ, которое было наиболее выраженным сразу после начала терапии (Неделя 2); на протяжении последующего времени медиана уровня ЛДГ была близка к референтным значениям в обеих группах.

Данные клинического исследования № BCD-148-EXT

BCD-148-EXT представляло собой продленный этап многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата BCD-148 у пациентов с ПНГ в сравнении с препаратом Солирис – № BCD-148-2/NOCTURN.

В исследование было включено 24 пациента с диагнозом ПНГ, ранее завершивших участие в КИ № BCD-148-2/NOCTURN. Все включенные в КИ пациенты получили хотя бы одно введение препарата АЦВЕРИС.

На протяжении всего анализируемого периода исследуемый препарат Ацверис переносился пациентами удовлетворительно. НР «повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы», связанная с исследуемой терапией, соответствовала информации о безопасности препарата АЦВЕРИС, полученной в ходе проведенных КИ препарата. Остальные нежелательные явления (НЯ) были расценены как не связанные с препаратом исследования, но являлись ожидаемыми в популяции пациентов с ПНГ, получавших лечение моноклональным антителом против C5 компонента комплемента экулизумабом.

Пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НР, не было.

Медиана минимального уровня C5 компонента комплемента (E_{min}) после введения исследуемого препарата составила 23,5 мкг/мл. Медиана E_{trough} уровня C5 компонента комплемента на протяжении 105 недель исследования изменялась в интервале от 25,0 мкг/мл до 29,0 мкг/мл.

Медианы изменения уровня ЛДГ (основного показателя, отражающего выраженность внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ) по сравнению с исходным значением на Визите 1/ неделя 0 статистически значимо не различались.

Достигнутое в ходе первых 27 недель терапии (в КИ № BCD-148-2/NOCTURN) улучшение по шкале FACIT-Fatigue (по показателю слабости) сохранялось на протяжении периода поддерживающей терапии BCD-148 в течение 105 недель: медиана показателя не регистрировалась ниже 32,0 баллов.

Ни у одного из участников КИ не было обнаружено формирования связывающих антител к экулизумабу, в связи с чем анализ на наличие нейтрализующих антител не проводился.

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Для оценки эффективности экулизумаба в лечении аГУС использовали данные 100 пациентов из четырех проспективных контролируемых исследований: трех — у взрослых и подростков (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) и одного — у детей и подростков (C10-003), а также из одного ретроспективного исследования у 30 пациентов (C09-001r).

C08-002A/B представляло собой проспективное контролируемое открытое исследование, в которое были включены пациенты с аГУС в ранней фазе с клиническими признаками тромботической микроангиопатии и количеством тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ несмотря на ОПП/инфузии СЗП, а также уровнем ЛДГ и креатинина сыворотки выше верхней границы нормы.

C08-003A/B представляло собой проспективное контролируемое открытое исследование, в которое были включены пациенты с долгосрочным аГУС без явных клинических проявлений тромботической микроангиопатии, длительно получавшие ОПП/инфузии СЗП (≥ 1 процедуры ОПП/инфузии СЗП один раз в две недели и не более 3 процедур ОПП/инфузий СЗП в неделю в течение не менее 8 недель до получения первой дозы). В обоих проспективных исследованиях пациенты получали экулизумаб в течение 26 недель, и большинство из них были включены в долгосрочное открытое исследование продолжения терапии. У всех пациентов, включенных в оба проспективных исследования, уровень ADAMTS-13 (ADAMTS, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда) был выше 5 %.

Пациенты либо проходили вакцинацию от менингококковой инфекции как минимум за 2 недели до получения экулизумаба, либо получали рациональную антибиотикопрофилактику до окончания 2 недель после вакцинации. Во всех исследованиях доза экулизумаба у взрослых и подростков с аГУС составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дня в течение 4 недель с последующим введением 1200 мг через 7 ± 2 дня, затем 1200 мг каждые 14 ± 2 дня в течение всего исследования. Экулизумаб применяли в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут. Режим дозирования у пациентов детского и подросткового возраста с массой тела менее 40 кг был определен на основании фармакокинетического (ФК) моделирования, определившего рекомендуемые доза и режим дозирования в зависимости от массы тела (см. раздел 4.2.).

Первичные конечные точки включали изменение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем в исследовании C08-002A/B и отсутствие событий тромботической микроангиопатии (ТМА) в исследовании C08-003A/B. Дополнительные конечные точки включали частоту вмешательств по поводу ТМА, нормализацию гематологических показателей, полный ответ ТМА, изменения уровня ЛДГ, функции почек и качества жизни. Отсутствие событий ТМА определяли как отсутствие в течение как минимум 12 недель следующих событий: уменьшение количества тромбоцитов на > 25 % от исходного уровня, процедуры ОПП/инфузии СЗП и начало диализа. Вмешательства по поводу ТМА определяли как процедуры ОПП/инфузии СЗП или начало диализа. Нормализация гематологических

показателей определялась как нормализация количества тромбоцитов и уровня ЛДГ по данным ≥ 2 последовательных измерений на протяжении ≥ 4 недель. Полный ответ ТМА определялся как нормализация гематологических показателей и снижение уровня креатинина в сыворотке крови на $\geq 25\%$ по данным ≥ 2 последовательных измерений в течение ≥ 4 недель.

Исходные характеристики представлены в таблице 5.

Таблица 5. Демографические данные и характеристики пациентов в C08-002A/B и C08-003A/B

Параметр	C08-002A/B	C08-003A/B
	Экулизумаб N = 17	Экулизумаб N = 20
Время от первой постановки диагноза до скрининга в месяцах, медиана (мин., макс.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Время от текущего клинического проявления ТМА до скрининга в месяцах, медиана (мин., макс.)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Количество сеансов ОПП/инфузии СЗП по поводу текущего клинического проявления ТМА, медиана (мин., макс.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Количество сеансов ОПП/инфузии СЗП за 7 дней до введения первой дозы экулизумаба, медиана (мин., макс.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Количество тромбоцитов на исходном уровне ($\times 10^9/\text{л}$), среднее значение (SD)	109 (32)	228 (78)
Исходный уровень ЛДГ (Ед/л), среднее значение (SD)	323 (138)	223 (70)
Пациенты без выявленной мутации, n (%)	4 (24)	6 (30)

Пациенты в исследовании аГУС C08-002 A/B получали экулизумаб как минимум 26 недель. После завершения первого 26-недельного периода лечения большинство пациентов продолжили получать экулизумаб в исследовании продолжения терапии. В исследовании аГУС C08-002A/B средняя продолжительность терапии экулизумабом составила около 100 недель (диапазон: от 2 недель до 145 недель).

После начала применения экулизумаба наблюдалось снижение активности терминального компонента системы комплемента и увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Снижение активности терминального компонента системы комплемента после начала применения экулизумаба наблюдалось у всех пациентов. В таблице 6 обобщены результаты оценки эффективности в исследовании аГУС C08-002A/B. Все значения частоты достижения конечных точек эффективности улучшились или сохранялись на протяжении 2 лет лечения.

Полный ответ ТМА сохранился у всех пациентов с ответом. При продолжении лечения более 26 недель еще у двух пациентов был достигнут и сохранялся полный ответ ТМА согласно нормализации уровня ЛДГ (1 пациент) и снижению уровня креатинина в сыворотке крови (2 пациента).

Функция почек, определяемая по рСКФ, улучшалась и сохранялась во время лечения экулизумабом. У четырех из пяти пациентов, которым требовался диализ на момент начала исследования, удалось отказаться от диализа на время лечения экулизумабом, а у одного

пациента возникла потребность в начале диализа. Пациенты отмечали улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖ).

В исследовании аГУС C08-002A/B ответы на экулизумаб были схожи у пациентов с выявленными мутациями в генах, кодирующих белки факторов регуляции комплемента, и без них.

Пациенты в исследовании аГУС C08-003A/B получали экулизумаб как минимум 26 недель. После завершения первого 26-недельного периода лечения большинство пациентов продолжили получать экулизумаб в исследовании продолжения терапии. В исследовании аГУС C08-003A/B средняя продолжительность терапии экулизумабом составила около 114 недель (диапазон: от 26 недель до 129 недель). В таблице 6 обобщены результаты оценки эффективности в исследовании аГУС C08-003A/B.

В исследовании аГУС C08-003A/B ответы на экулизумаб были схожи у пациентов с выявленными мутациями в генах, кодирующих белки факторов регуляции комплемента, и без них. Снижение активности терминального компонента системы комплемента после начала применения экулизумаба наблюдалось у всех пациентов. Все значения частоты достижения конечных точек эффективности улучшились или сохранялись на протяжении 2 лет лечения. Полный ответ ТМА сохранился у всех пациентов с ответом. При продолжении лечения более 26 недель еще у шести пациентов был достигнут и сохранен полный ответ ТМА согласно снижению уровня креатинина сыворотки крови. Ни одному из пациентов не потребовалось начало диализа во время применения экулизумаба. Во время лечения экулизумабом функция почек, определяемая по медиане рСКФ, повысилась.

Таблица 6. Результаты эффективности в проспективных исследованиях аГУС C08-002A/B и C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Через 26 недель	Через 2 года ¹	Через 26 недель	Через 2 года ¹
Нормализация количества тромбоцитов	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)
Все пациенты, n (%) (95 % ДИ)	(57–96)	(64–99)	(68–99)	(68–99)
Пациенты с отклонениями на исходном уровне, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Статус отсутствия событий ТМА, n (%) (95 % ДИ)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
Частота вмешательств по поводу ТМА				
Ежедневная частота вмешательств перед применением экулизумаба, медиана (мин., макс.)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Ежедневная частота вмешательств во время применения экулизумаба, медиана (мин., макс.)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
Значение <i>p</i>	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
Улучшение ХБП на				

	C08-002A/B		C08-003A/B	
	N = 17		N = 20	
	Через 26 недель	Через 2 года ¹	Через 26 недель	Через 2 года ¹
≥1 стадию, n (%) (95 % ДИ)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
Изменение pСКФ мл/мин/1,73 м ² : медиана (диапазон)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Повышение pСКФ ≥15 мл/мин/1,73 м ² , n (%) (95 % ДИ)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Изменение уровня гемоглобина > 20 г/л, n (%) (95 % ДИ)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Нормализация гематологических показателей, n (%) (95 % ДИ)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Полный ответ ТМА, n (%) (95 % ДИ)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ На дату прекращения сбора данных (20 апреля 2012 года).

² Исследование C08-002: 3 пациента получали СЭ, который был отменен после начала применения экулизумаба.

³ Исследование C08-003: 8 пациентов получали СЭ, который был отменен у 3 из них во время терапии экулизумабом.

В исследование аГУС C10-004 был включен 41 пациент с признаками тромботической микроангиопатии (ТМА). Для того чтобы иметь право на участие в программе, пациенты должны были иметь количество тромбоцитов ниже нижней границы нормы (НГН), признаки гемолиза, такие как повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови и креатинина в сыворотке крови выше верхней границы нормы, без необходимости проведения хронического диализа. Средний возраст пациентов составил 35 лет (от 18 до 80 лет). У всех пациентов, включенных в исследование аГУС C10-004, уровень ADAMTS-13 превышал 5%. У пятидесяти одного процента пациентов была выявлена мутация фактора регуляции комплемента или аутоантитела к нему. В общей сложности 35 пациентов получали ПЭ/ИП до начала лечения экулизумабом. В таблице 7 приведены основные исходные клинические характеристики и характеристики, связанные с заболеванием, пациентов, включенных в аГУС C10-004.

Таблица 7. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование аГУС C10-004

Параметр	Исследование аГУС C10-004 N = 41
Время от постановки диагноза аГУС до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,79 (0,03, 311)
Время от текущего клинического проявления ТМА до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,52 (0,03, 19)

Исходное количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), медиана (мин., макс.)	125 (16 332)
Исходный уровень ЛДГ (Ед/л), медиана (мин., макс.)	375 (131, 3318)
Исходная рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), медиана (мин., макс.)	10 (6, 53)

Пациенты в исследовании аГУС C10-004 получали экулизумаб как минимум 26 недель. После завершения первого 26-недельного периода лечения большинство пациентов решили продолжить его в ходе длительного применения препарата.

После начала применения экулизумаба наблюдалось снижение активности терминального компонента системы комплемента и увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. При применении экулизумаба отмечалось уменьшение признаков комплемент-опосредованной активности ТМА, выражавшееся увеличением среднего количества тромбоцитов от исходного уровня до недели 26. В исследовании аГУС C10-004 среднее ($\pm$ SD) количество тромбоцитов увеличилось с $119 \pm 66 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $200 \pm 84 \times 10^9/\text{л}$ через одну неделю; этот эффект сохранялся в течение 26 недель (среднее количество тромбоцитов ($\pm$ SD) на 26 неделе: $252 \pm 70 \times 10^9/\text{л}$). Функция почек, определявшаяся по рСКФ, улучшалась во время лечения экулизумабом. 20 из 24 пациентов, которым требовался диализ на исходном уровне, смогли обходиться от него во время лечения экулизумабом. В таблице 8 обобщены результаты оценки эффективности из исследования аГУС C10-004.

Таблица 8. Результаты эффективности в перспективном исследовании аГУС C10-004

Параметр эффективности	Исследование аГУС C10-004 (N = 41) Через 26 недель
Изменение количества тромбоцитов до недели 26 включительно ($10^9/\text{л}$)	111 (-122, 362)
Нормализация гематологических показателей, n (%)	36 (88)
Медиана продолжительности нормализации гематологических показателей, недели (диапазон) ¹	46 (10, 74)
Полный ответ ТМА, n (%)	23 (56)
Медиана продолжительности полного ответа ТМА, недели (диапазон) ¹	42 (6, 74)
Статус отсутствия событий ТМА, n (%)	37 (90)
95 % ДИ	77; 97
Ежедневная частота вмешательств по поводу ТМА, медиана (диапазон)	
До применения экулизумаба	0,63 (0, 1,38)
Во время лечения экулизумабом	0 (0, 0,58)

¹ По состоянию на дату прекращения сбора данных (4 сентября 2012 года), медиана продолжительности терапии экулизумабом составила 50 недель (диапазон: от 13 недель до 86 недель).

Более длительное лечение экулизумабом (медиана 52 недели, диапазон: 15 до 126 недель) было связано с повышением частоты клинически значимых улучшений у взрослых пациентов с аГУС. При продолжении лечения экулизумабом более 26 недель еще у трех пациентов (63 % пациентов в целом) был достигнут полный ответ ТМА, а у четырех пациентов (98 % пациентов в целом) — нормализация гематологических показателей. При последней оценке у

25 из 41 пациента (61 %) было достигнуто увеличение рСКФ на ≥ 15 мл/мин/1,73 м² по сравнению с исходным уровнем.

Рефрактерная генерализованная миастения гравис

Для оценки эффективности экулизумаба в лечении рефрактерной гМГ использовали данные 139 пациентов из двух проспективных контролируемых исследований (исследования C08-001 и ECU-MG-301) и одного открытого исследования продолжения терапии (исследование ECU-MG-302).

ECU-MG-301 (REGAIN) представляло собой 26-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3 по оценке экулизумаба у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии и сохраняющейся симптоматикой. 118 из 125 (94 %) пациентов завершили 26-недельный период лечения, и 117 (94 %) пациентов впоследствии были включены в ECU-MG-302 — открытое многоцентровое долгосрочное исследование безопасности и эффективности, в котором все пациенты получали экулизумаб.

В исследовании ECU-MG-301 пациенты гМГ с положительным результатом серологического анализа на антитела к АЧР, II–IV классом МГ по клинической классификации MGFA (Американский фонд миастении гравис) и общей оценкой по опроснику MG-ADL ≥ 6 баллов были рандомизированы в группы экулизумаба ($n = 62$) или плацебо ($n = 63$). У всех включенных в исследование пациентов была рефрактерная гМГ, и они соответствовали следующим заранее определенным критериям:

1) неэффективность лечения в течение как минимум одного года двумя или более иммунодепрессантами (в комбинации или в режиме монотерапии), т. е. у пациентов сохранялись нарушения повседневной деятельности, несмотря на иммуносупрессивную терапию;

ИЛИ

2) неэффективность хотя бы одного иммуносупрессивного препарата и необходимость проведения долгосрочного плазмаферез или введения ВВИГ для контроля симптомов, т. е. пациенты нуждались в проведении ОПП или введении ВВИГ на регулярной основе для лечения мышечной слабости как минимум один раз в 3 месяца в течение предыдущих 12 месяцев.

Пациенты либо проходили вакцинацию от менингококковой инфекции как минимум за 2 недели до начала лечения экулизумабом, либо получали рациональную антибиотикопрофилактику до окончания 2 недель после вакцинации. В исследованиях ECU-MG-301 и ECU-MG-302 доза экулизумаба у взрослых пациентов с рефрактерной аГУС составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дня в течение 4 недель с последующим применением 1200 мг на неделе 5 ± 2 дня, затем 1200 мг каждые 14 ± 2 дня в течение всего исследования. Экулизумаб применяли в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут.

В таблице 9 представлены исходные характеристики пациентов с рефрактерной гМГ, включенных в исследование ECU-MG-301.

Таблица 9. Демографические характеристики пациентов в исследовании ECU-MG-301

	Экулизумаб ($n = 62$)	Плацебо ($n = 63$)
Возраст на момент постановки диагноза МГ (лет), Среднее значение (мин., макс)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Женщины, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)

Продолжительность МГ (лет), среднее значение (мин., макс.)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Исходная оценка по опроснику MG-ADL		
Среднее значение (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Медиана	10,0	9,0
Исходная оценка по опроснику QMG		
Среднее значение (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Медиана	17,0	16,0
≥3 ранее применявшихся иммуносупрессивных препарата* с момента постановки диагноза, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Количество пациентов с предшествующими обострениями с момента постановки диагноза, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Количество пациентов с предшествующим миастеническим кризом при МГ с момента постановки диагноза, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Любая предшествующая искусственная вентиляция легких с момента постановки диагноза, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Любая предшествующая интубация с момента постановки диагноза (класс V по MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Иммунодепрессанты включали среди прочего кортикостероиды, азатиоприн, микофенолат, метотрексат, циклоспорин, такролимус или циклофосфамид.

Первичной конечной точкой исследования ECU-MG-301 было изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки профиля повседневной жизнедеятельности при МГ (опросник MG-ADL — показатели исходов, сообщаемые пациентами, валидированные для гМГ) на неделе 26. Первичный анализ оценок по опроснику MG-ADL проводили с использованием ковариационного анализа с наихудшим рангом; средний ранг составил 56,6 в группе экулизумаба и 68,3 в группе плацебо по данным 125 пациентов, принимавших участие в исследовании ($p = 0,0698$).

Ключевой вторичной конечной точкой было изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки по Количественной системе оценки МГ (QMG — показатели исходов, сообщаемые врачом, валидированные для гМГ) на неделе 26. Первичный анализ оценок по опроснику QMG проводили с использованием ковариационного анализа с наихудшим рангом; средний ранг составил 54,7 в группе экулизумаба и 70,7 в группе плацебо по данным 125 пациентов, принимавших участие в исследовании ($p = 0,0129$).

Исходы, характеризующие эффективность, для заранее определенных анализов повторных измерений первичных и вторичных конечных точек представлены в таблице 10.

Таблица 10. Изменение исходов, характеризующих эффективность, к неделе 26 по сравнению с исходным уровнем в исследовании ECU-MG-301

Конечные точки эффективности: изменение общей оценки к неделе 26 по сравнению с исходным уровнем	Экулизумаб (n = 62) (SEM)	Плацебо (n = 63) (SEM)	Изменение при применении экулизумаба в сравнении с плацебо — различие в средних значениях по МНК (95 % ДИ)	Значение p (при использовании анализа с повторными измерениями)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058

Конечные точки эффективности: изменение общей оценки к неделе 26 по сравнению с исходным уровнем	Экулизумаб (n = 62) (SEM)	Плацебо (n = 63) (SEM)	Изменение при применении экулизумаба в сравнении с плацебо — различие в средних значениях по МНК (95 % ДИ)	Значение p (при использовании анализа с повторными измерениями)
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM — стандартная ошибка среднего, ДИ — доверительный интервал, MGC — составная оценка клинического состояния при миастении гравис (Myasthenia Gravis Composite), MG-QoL15 — опросник для оценки качества жизни при миастении гравис из 15 пунктов (Myasthenia Gravis Quality of Life 15).

В исследовании ECU-MG-301 клинический ответ по общей оценке по опроснику MG-ADL определялся как улучшение как минимум на 3 балла. Доля пациентов с клиническими ответами на неделе 26, которым не требовалась резервная терапия, составила 59,7 % при применении экулизумаба по сравнению с 39,7 % при применении плацебо ($p = 0,0229$).

В исследовании ECU-MG-301 клинический ответ по общей оценке по QMG определялся как улучшение как минимум на 5 баллов. Доля пациентов с клиническими ответами на неделе 26, которым не требовалась резервная терапия, составила 45,2 % при применении экулизумаба по сравнению с 19 % при применении плацебо ($p = 0,0018$).

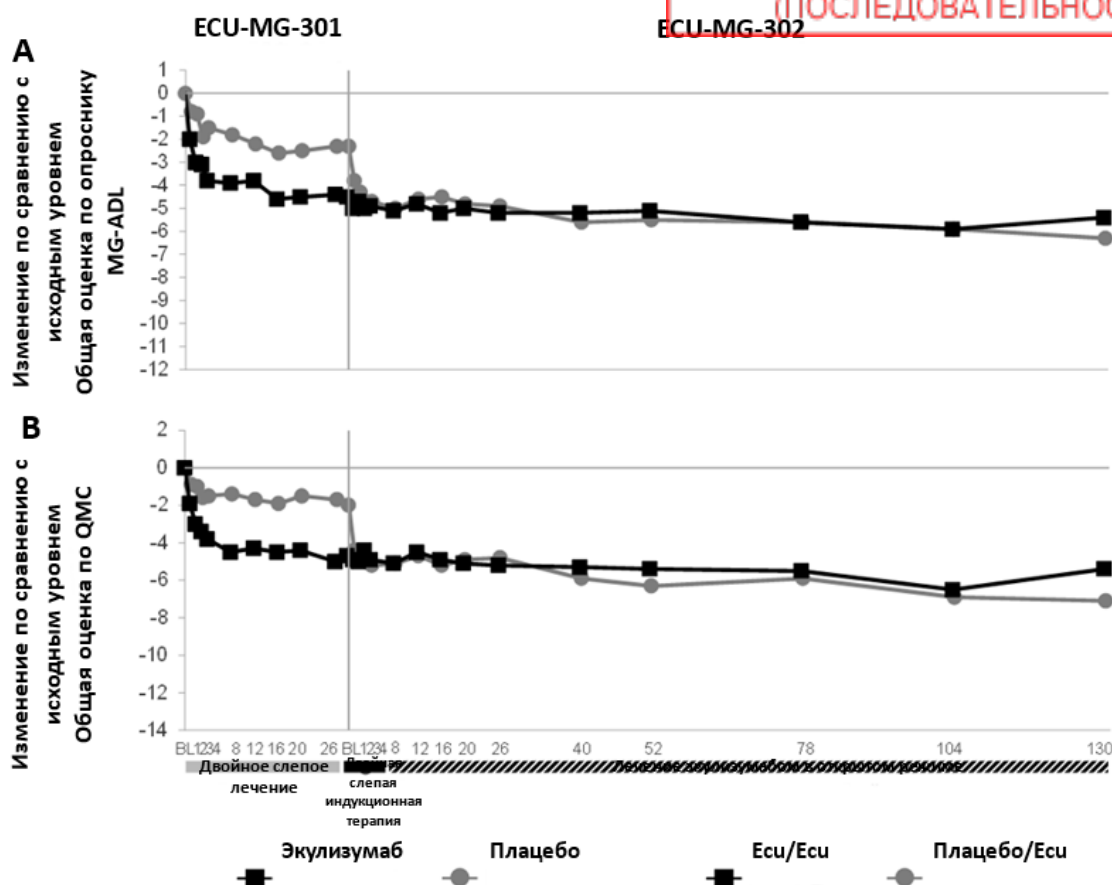
В таблице 11 представлен обзор пациентов, сообщивших об ухудшении клинического состояния, и пациентов, которым потребовалась резервная терапия в течение 26 недель.

Таблица 11. Ухудшение клинического состояния и резервная терапия в исследовании ECU-MG-301

Переменная	Статистический показатель	Плацебо (N = 63)	Экулизумаб (N = 62)
Общее количество пациентов, сообщивших об ухудшении клинического состояния	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Общее количество пациентов, нуждающихся в резервной терапии	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

117 из 125 пациентов, включенных в исследование ECU-MG-301, впоследствии были включены в долгосрочное исследование продолжения терапии (исследование ECU-MG-302), в котором все участники получали экулизумаб. У пациентов, ранее получавших экулизумаб в исследовании ECU-MG-301, сохранялся устойчивый эффект препарата по всем показателям (MG-ADL, QMG, MGC и MG-QoL15) в течение дополнительных 130 недель лечения экулизумабом в исследовании ECU-MG-302. У пациентов, получавших плацебо в исследовании ECU-MG-301 (плацебо/экулизумаб в исследовании ECU-MG-302), улучшение возникло после начала лечения экулизумабом и сохранялось в течение более 130 недель в исследовании ECU-MG-302. На рисунке 1 представлено изменение оценок по опроснику MG-ADL (A) и QMG (B) по сравнению с исходным уровнем после 26 недель лечения в исследовании ECU-MG-301 и после 130 недель лечения ($n = 80$ пациентов) в исследовании ECU-MG-302.

Рисунок 1. Средние изменения оценок по опроснику MG-ADL (1A) и QMG (1B) по сравнению с исходным уровнем в исследованиях ECU-MG-301 и ECU-MG-302



Еси – экулизумаб.

В исследовании ECU-MG-302 врачи имели возможность корректировать фоновую иммуносупрессивную терапию. В этих условиях у 65,0 % пациентов была снижена суточная доза по крайней мере одного иммуносупрессивного препарата (ИСП); 43,6 % пациентов прекратили лечение уже применявшимся ИСП. Наиболее частой причиной смены терапии ИСП было ослабление симптомов МГ.

Двадцать два (17,6 %) пожилых пациента с рефрактерной гМГ (старше 65 лет) получали экулизумаб в клинических исследованиях. Существенных различий в безопасности и эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось.

Заболевания спектра оптиконевромиелита

Для оценки эффективности и безопасности экулизумаба в лечении ЗСОНМ использовали данные 143 пациентов из одного контролируемого исследования (исследование ECU-NMO-301) и 119 пациентов, принявших участие в одном открытом исследовании продолжения терапии (исследование ECU-NMO-302).

ECU-NMO-301 представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3 для оценки экулизумаба у пациентов с ЗСОНМ.

В исследовании ECU-NMO-301 пациенты с ЗСОНМ, положительным результатом серологического теста на антитела к AQP4, анамнезом не менее чем 2 рецидивов за последние 12 месяцев или 3 рецидивов за последние 24 месяца и не менее чем 1 рецидива за 12 месяцев до скрининга, а также оценкой по Расширенной шкале статуса инвалидизации (EDSS) ≤ 7 баллов, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы экулизумаб (n = 96) или плацебо (n = 47). Пациентам разрешалось получать фоновую терапию иммуносупрессивным

препаратом в стабильной дозе во время исследования, за исключением ритуксимаба и митоксантрона.

Пациенты либо проходили вакцинацию от менингококковой инфекции как минимум за 2 недели до начала лечения экулизумаб, либо получали рациональную антибиотикопрофилактику до окончания 2 недель после вакцинации. В программе клинической разработки экулизумаба при ЗСОНМ доза экулизумаба для взрослых пациентов с ЗСОНМ составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дня в течение 4 недель с последующим введением 1200 мг на неделе 5 ± 2 дня, затем 1200 мг каждые 14 ± 2 дня в течение всего исследования. Экулизумаб применяли в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут.

Большинство (90,9 %) пациентов были женского пола. Примерно половина из были представителями европеоидной расы (49,0 %). Медиана возраста на момент получения первой дозы исследуемого препарата составила 45 лет.

Таблица 12. Анамнез заболевания и характеристики пациентов в исследовании ECU-NMO-301

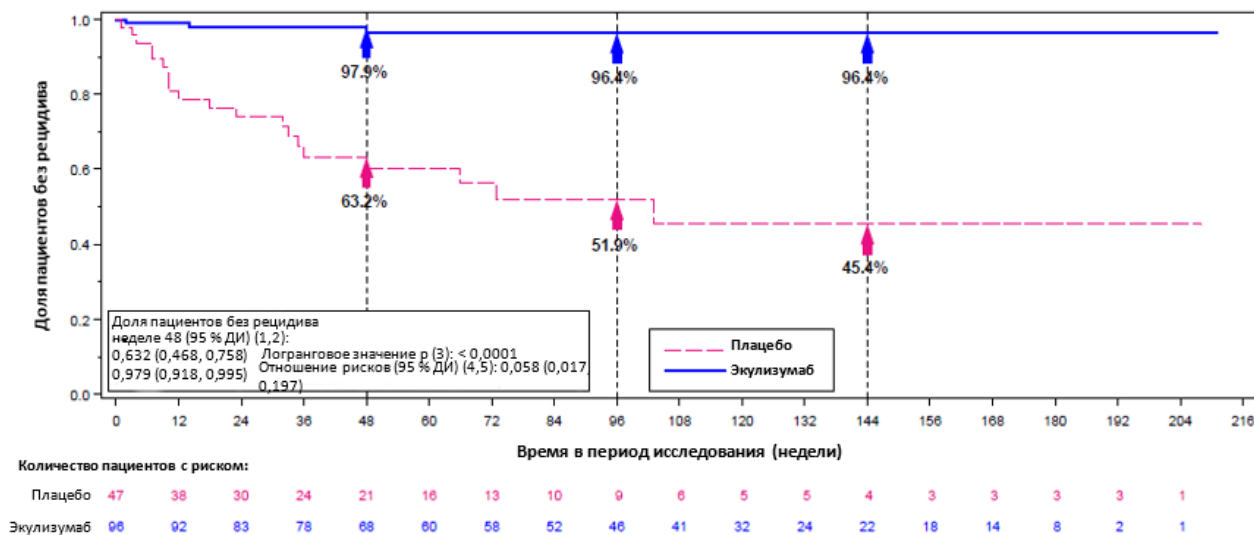
Переменная	Статистический показатель	Плацебо (N = 47)	Экулизумаб (N = 96)	Всего (N = 143)
Анамнез ЗСОНМ				
Возраст на момент проявления первых клинических признаков ЗСОНМ (лет)	Среднее значение (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Медиана	38,0	35,5	36,0
	Мин., макс.	12, 73	5, 66	5, 73
Время от начала проявления первых клинических признаков ЗСОНМ до получения первой дозы исследуемого препарата (лет)	Среднее значение (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Медиана	3,760	5,030	4,800
	Мин., макс.	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Историческое значение средней частоты обострений в течение 24 месяцев до скрининга	Среднее значение (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Медиана	1,92	1,85	1,92
	Мин., макс.	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
Исходные характеристики				
Исходная оценка по EDSS	Среднее значение (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Медиана	4,00	4,00	4,00
	Мин., макс.	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Отсутствие применения ИСП на исходном уровне	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Сокращения: СЧО — средняя частота обострений, EDSS — расширенная шкала статуса инвалидизации пациента, ИСП — иммуносупрессивный препарат, Макс — максимум, Мин — минимум, ЗСОНМ — заболевание спектра оптического нейромиеелита, SD — стандартное отклонение.

Первичной конечной точкой в исследовании ECU-NMO-301 было время до первого рецидива, подтвержденного независимым комитетом, не имевшим информации о виде лечения. Наблюдалось значимое влияние экулизумаба на время до первого подтвержденного рецидива в ходе исследования по сравнению с плацебо (снижение относительного риска на 94 %; отношение рисков 0,058; $p < 0,0001$) (рисунок 2). У пациентов, получавших лечение

экулизумабом, отмечалось сходное увеличение времени до первого подтвержденного рецидива во время исследования как с сопутствующим лечением ИСП, так и без него.

Рисунок 2. Оценки выживаемости по методу Каплана-Мейера для времени до первого подтвержденного рецидива во время исследования ECU-NMO-301 — популяция для полного анализа



Примечание: данные пациентов, у которых не было подтвержденного рецидива во время исследования, были цензурированы в конце периода исследования.

Стратифицированные анализы основаны на четырех стратах рандомизации:

- (i) низкая оценка EDSS при рандомизации ($\leq 2,0$ балла);
- (ii) высокая оценка EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$ баллов) и отсутствие лечения на момент рандомизации;
- (iii) высокая оценка EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$ баллов) и продолжение лечения тем(-и) же ИСП с момента последнего рецидива на момент рандомизации;
- (iv) высокая оценка EDSS ($\geq 2,5 - \leq 7$ баллов) и изменения в ИСП(ах) с момента последнего рецидива на момент рандомизации.

1 На основании метода лимита конечного результата по Каплану-Мейеру.

2 На основании дополнительного двойного логарифмического преобразования.

3 На основании стратифицированного логранкового критерия.

4 На основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

5 Доверительный интервал Вальда.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, EDSS — расширенная шкала статуса инвалидизации пациента, ИСП — иммуносупрессивный препарат.

Отношение подтвержденной средней частоты обострений (СЧО) (95 % ДИ) во время исследования при применении экулизумаба по сравнению с плацебо составило 0,045 (0,013, 0,151), что соответствует относительному снижению СЧО во время исследования на 95,5 % у пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с получавшими плацебо ($p < 0,0001$) (таблица 13).

Таблица 13. Подтвержденная средняя частота обострений во время исследования ECU-NMO-301 — популяция для полного анализа

Переменная	Статистический показатель	Плацебо (N = 47)	Экулизумаб (N = 96)
Общее количество рецидивов	Сумма	21	3
Общее количество пациенто-лет за период исследования	n	52,41	171,32
Подтвержденная скорректированная СЧО ^a	Частота	0,350	0,016
	95 % ДИ	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Эффект лечения ^a	Соотношение частот (экулизумаб/плацебо)	...	0,045
	95 % ДИ	...	0,013, 0,151
	Значение p	...	< 0,0001

^a На основании регрессии Пуассона с коррекцией на страты рандомизации и историческую СЧО за 24 месяца до скрининга.

Сокращения: СЧО — средняя частота обострений, ДИ — доверительный интервал.

По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших экулизумаб, отмечалось снижение средней частоты госпитализаций (0,04 в группе экулизумаба по сравнению с 0,31 в группе плацебо), внутривенного введения кортикостероидов для лечения острых рецидивов (0,07 в группе экулизумаба по сравнению с 0,42 в группе плацебо) и плазмафереза (0,02 в группе экулизумаба по сравнению с 0,19 в группе плацебо).

Распределение изменений от исходного уровня до окончания исследования по другим вторичным конечным точкам свидетельствовало в пользу экулизумаба по сравнению с плацебо по всем показателям неврологической инвалидности по EDSS [$p = 0,0597$] и mRS (модифицированная шкала Рэнкина) [номинальное значение $p = 0,0154$], функциональной инвалидности (НАИ [номинальное значение $p = 0,0002$]), качества жизни (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) опросника EQ-5D [номинальное значение $p = 0,0309$] и индексу EQ-5D [номинальное значение $p = 0,0077$]).

По результатам окончательного анализа исследования ECU-NMO-302 было продемонстрировано существенное и клинически значимое снижение СЧО (по определению лечащего врача) во время лечения экулизумабом, исходя из медианы (мин., макс.) изменения (-1,825 [-6,38, 1,02], $p < 0,0001$) по сравнению с исторической СЧО (24 месяца до скрининга в исследовании ECU-NMO-301).

В исследовании ECU-NMO-302 врачи имели возможность корректировать фоновую иммуносупрессивную терапию. В этих условиях наиболее частым изменением иммуносупрессивной терапии было снижение дозы иммуносупрессантов, которое имело место у 21,0 % пациентов. Более того, 15,1 % пациентов прекратили лечение применявшимся ИСП.

Экулизумаб не был изучен для лечения острых рецидивов у пациентов с ЗСОНМ.

Дети

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

В исследовании M07-005 экулизумаб получали 7 детей с медианой массы тела 57,2 кг (диапазон: от 48,6 до 69,8 кг) и в возрасте от 11 до 17 лет (медиана возраста — 15,6 года).

Лечение экулизумабом в предлагаемом режиме дозирования в детской популяции было связано с уменьшением внутрисосудистого гемолиза, определяемого по уровню ЛДГ в сыворотке крови. Оно также привело к заметному снижению частоты гемотрансфузий или к их отсутствию, при этом отмечалась тенденция к общему улучшению общего

функционального состояния. Эффективность лечения экулизумабом у пациентов детского возраста с ПНГ соответствует эффективности, наблюдавшейся у взрослых пациентов с ПНГ, включенных в опорные исследования у пациентов с ПНГ (C04-001 и C04-002) (см. таблицы 3 и 14).

Таблица 14. Результаты эффективности в исследовании у детей с ПНГ M07-005

	Среднее значение (SD)	Значение P	
		Знаковый ранговый критерий Уилкоксона	Парный t- критерий Стьюдента
Изменение значения ЛДГ (Ед/л) через 12 недель по сравнению с исходным уровнем	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC ЛДГ (Ед/л x сут)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Изменение свободного гемоглобина в плазме крови (мг/дл) через 12 недель по сравнению с исходным уровнем	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Изменение размера клона эритроцитов II типа по сравнению с исходным уровнем (процент аберрантных клеток)	1,80 (358,1)		
Изменение общей оценки по опроснику PedsQL™4.0 (PedsQL™ 4.0 Generic Core scale) через 12 недель по сравнению с исходным уровнем (пациенты)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Изменение общей оценки по опроснику PedsQL™4.0 через 12 недель по сравнению с исходным уровнем (родители)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Изменение многомерной оценки усталости по опроснику PedsQL™ (PedsQL Multidimensional Fatigue) через 12 недель по сравнению с исходным уровнем (пациенты)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Изменение многомерной оценки усталости по опроснику PedsQL™ через 12 недель по сравнению с исходным уровнем (родители)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Атипичный гемолитико-уремический синдром

В общей сложности 15 пациентов детского возраста (от 2 месяцев до 12 лет) получали экулизумаб в исследовании аГУС C09-001r. У сорока семи процентов пациентов была выявлена мутация фактора регуляции комплемента или аутоантитела.

Медиана времени от постановки диагноза аГУС до получения первой дозы экулизумаба составила 14 месяцев (диапазон от < 1 до 110 месяцев). Медиана времени от текущего проявления тромботической микроангиопатии до получения первой дозы экулизумаба составила 1 месяц (диапазон от < 1 до 16 месяцев). Медиана продолжительности терапии экулизумабом составила 16 недель (диапазон от 4 до 70 недель) у детей в возрасте до 2 лет (n = 5) и 31 неделю (диапазон от 19 до 63 недель) у детей в возрасте от 2 до < 12 лет (n = 10).

В целом результаты оценки эффективности у этих пациентов детского возраста

соответствовали тем, что наблюдались у пациентов, включенных в опорные исследования аГУС С08-002 и С08-003 (см. таблицу 6). Во время лечения экулизумабом ни одному ребенку не потребовалось начало диализа.

Таблица 15. Результаты оценки эффективности у пациентов детского возраста, включенных в исследование аГУС С09-001г

Параметр эффективности	< 2 лет (n = 5)	от 2 до < 12 лет (n = 10)	< 12 лет (n = 15)
Пациенты с нормализацией количества тромбоцитов, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Полный ответ ТМА, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Ежедневная частота вмешательств по поводу ТМА, медиана (диапазон)			
До применения экулизумаба	1 (0, 2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Во время лечения экулизумабом	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Пациенты с увеличением рСКФ на ≥ 15 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

У пациентов детского возраста с меньшей продолжительностью текущих тяжелых клинических проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА) до начала применения экулизумаба отмечались контроль ТМА и улучшение функции почек на фоне лечения экулизумабом (см. таблицу 15).

У пациентов детского возраста с большей продолжительностью текущих тяжелых клинических проявлений ТМА до начала применения экулизумаба отмечался контроль ТМА на фоне лечения экулизумабом. Однако функция почек не изменялась из-за их предшествующего необратимого повреждения (см. таблицу 16).

Таблица 16. Результаты эффективности у пациентов детского возраста в исследовании С09-001г в зависимости от продолжительности текущего тяжелого клинического проявления тромботической микроангиопатии (ТМА)

	Продолжительность текущего тяжелого клинического проявления ТМА	
	< 2 месяцев N = 10 (%)	> 2 месяцев N = 5 (%)
Нормализация количества тромбоцитов	9 (90)	5 (100)
Статус отсутствия событий ТМА	8 (80)	3 (60)
Полный ответ ТМА	7 (70)	0
Повышение рСКФ на ≥ 15 мл/мин/1,73 м ²	7 (70)	0*

*У одного пациента после трансплантации почки было достигнуто увеличение рСКФ.

В общей сложности 22 пациента детского и подросткового возраста (от 5 месяцев до 17 лет) получали экулизумаб в исследовании аГУС С10-003.

Для включения в исследование С10-003 у пациентов должны были быть: количество тромбоцитов < нижней границы нормы (НГН), признаки гемолиза, такие как повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови выше верхней границы нормы, и уровень креатинина в

сыворотке крови ≥ 97 перцентиля для возраста без потребности в хроническом диализе. Медиана возраста пациентов составила 6,5 лет (диапазон: от 5 месяцев до 17 лет). У пациентов, включенных в исследование аГУС C10-003, уровень ADAMTS-13 превышал 5 %. У пятидесяти процентов пациентов были выявлены мутация фактора регуляции комплемента или аутоантитела. В общей сложности 10 пациентов получали ОПП/инфузии СЗП до лечения экулизумабом. В таблице 17 обобщены ключевые исходные клинические и связанные с заболеванием характеристики пациентов, включенных в исследование аГУС C10-003.

Таблица 17. Исходные характеристики пациентов детского и подросткового возраста, включенных в исследование аГУС C10-003

Параметр	От 1 месяца до < 12 лет (N = 18)	Все пациенты (N = 22)
Время от постановки диагноза аГУС до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Время от текущего клинического проявления ТМА до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Исходное количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), медиана (мин., макс.)	110(19, 146)	91 (19, 146)
Исходный уровень ЛДГ (Ед/л), медиана (мин., макс.)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Исходная рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), медиана (мин., макс.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Пациенты в исследовании аГУС C10-003 получали экулизумаб как минимум 26 недель. После завершения первого 26-недельного периода лечения большинство пациентов решили продолжить его в ходе длительного применения препарата. Снижение активности терминального компонента системы комплемента после начала применения экулизумаба наблюдалось у всех пациентов. При применении экулизумаба отмечалось уменьшение признаков комплемент-опосредованной активности ТМА, выражавшееся увеличением среднего количества тромбоцитов от исходного уровня до недели 26. Среднее ($\pm$ SD) количество тромбоцитов увеличилось с $88 \pm 42 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $281 \pm 123 \times 10^9/\text{л}$ через неделю; этот эффект сохранялся в течение 26 недель (среднее количество тромбоцитов ($\pm$ SD) на неделе 26: $293 \pm 106 \times 10^9/\text{л}$). Функция почек, определявшаяся по рСКФ, улучшалась во время лечения экулизумабом. 9 из 11 пациентов, которым требовался диализ на исходном уровне, больше не нуждались в нем после дня 15 лечения экулизумабом. Ответы были схожими во всех возрастных группах от 5 месяцев до 17 лет. В исследовании аГУС C10-003 ответы на экулизумаб были схожи у пациентов с выявленными мутациями в генах, кодирующих белки факторов регуляции комплемента, либо с аутоантителами к фактору H, и без них. В таблице 18 обобщены результаты оценки эффективности из исследования аГУС C10-003.

Таблица 18. Результаты эффективности в проспективном исследовании аГУС C10-003

Параметр эффективности	От 1 месяца до < 12 лет (N = 18) Через 26 недель	Все пациенты (N = 22) Через 26 недель
Полная нормализация гематологических показателей, n (%)	14 (78)	18 (82)
Медиана продолжительности полной нормализации гематологических показателей, недели (диапазон) ¹	35 (13, 78)	35 (13,78)
Полный ответ ТМА, n (%)	11 (61)	14 (64)
Медиана продолжительности полного ответа ТМА, недели (диапазон) ¹	40 (13,78)	37 (13, 78)
Статус отсутствия событий ТМА, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % ДИ	Н/П	77; 99
Ежедневная частота вмешательств по поводу ТМА, медиана (диапазон)		0,4 (0 17)
До лечения экулизумабом, медиана	Н/П	
Во время лечения экулизумабом, медиана	Н/П	0 (0, 1,01)
Повышение рСКФ на ≥ 15 мл/мин/1,73•м ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Изменение рСКФ (≥ 15 мл/мин/1,73•м ²) на неделе 26, медиана (диапазон)	64 (0, 146)	58 (0, 146)
Улучшение ХБП на ≥ 1 стадию, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Отсутствие событий лечения ОПП/инфузии СЗП, n (%)	16 (89)	20 (91)
Отсутствие событий начала диализа, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % ДИ	Н/П	85; 100

¹ По состоянию на дату прекращения сбора данных (12 октября 2012 года), при этом медиана продолжительности терапии экулизумабом составила 44 недели (диапазон: от 1 дозы до 88 недель).

Сокращения: Н/П – не применимо.

Более длительное лечение экулизумабом (медиана 55 недель, диапазон: от 1 дня до 107 недель) было связано с повышением частоты клинически значимых улучшений у пациентов с аГУС детского и подросткового возраста. При продолжении лечения экулизумабом более 26 недель еще у одного пациента (68 % пациентов в целом) был достигнут полный ответ ТМА, а еще у двух пациентов (91 % пациентов в целом) — нормализация гематологических показателей. При последней оценке у 19 из 22 пациентов (86 %) было достигнуто повышение рСКФ на ≥ 15 мл/мин/1,73 м² по сравнению с исходным уровнем. Ни одному из пациентов не потребовалось начало диализа во время применения экулизумаба.

Рефрактерная генерализованная миастения гравис

В исследовании ECU-MG-303 экулизумаб получали 11 пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ. Медиана (диапазон) массы тела пациентов, получивших лечение, составила 59,7 кг (от 37,2 до 91,2 кг) на исходном уровне, а медиана (диапазон) возраста — 15 лет (от 12 до 17 лет) на момент скрининга. У всех включенных в исследование пациентов были рефрактерная гМГ и одно или несколько из следующих состояний:

1. Неэффективность лечения после ≥ 1 года терапии как минимум 1 ИСП, определяемая

как: (i) стойкая слабость с нарушением повседневной деятельности, или (ii) обострение миастении гравис и/или миастенический криз во время лечения, или (iii) непереносимость ИСП из-за побочных эффектов или сопутствующего состояния(-й).

2. Необходимость в поддерживающем ОПП или введении ВВИГ для контроля симптомов (т. е. пациенты, которым требовались регулярные процедуры ОПП или введение ВВИГ для лечения мышечной слабости как минимум один раз в 3 месяца в течение последних 12 месяцев до скрининга).

Исходные характеристики пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ, включенных в исследование ECU-MG-303, представлены в таблице 19.

Таблица 19. Демографические характеристики пациентов в исследовании ECU-MG-303

	Экулизумаб (n = 11)	
Женщины	n (%)	9 (81,8 %)
Продолжительность МГ (время от постановки диагноза МГ до даты получения первой дозы исследуемого препарата [годы])	Среднее значение (SD) Медиана (мин., макс.)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Исходная общая оценка по опроснику MG-ADL	Среднее значение (SD) Медиана (мин., макс.)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Исходная общая оценка по опроснику QMG	Среднее значение (SD) Медиана (мин., макс.)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
Классификация по MGFA при скрининге	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Пациенты с предшествующим обострением МГ, включая миастенический криз при МГ, с момента постановки диагноза	n (%)	
Нет		4 (36,4)
Да		7 (63,6)
Обострение		6 (54,5)
Миастенический криз при МГ		3 (27,3)
Длительная терапия ВВИГ на момент включения в исследование	n (%)	
Да		6 (54,5)
Нет		5 (45,5)
Количество иммуносупрессивных препаратов, получаемых на исходном уровне	n (%)	2 (18,2)
0		4 (36,4)
1		5 (45,5)
2		
Пациенты, получавшие любой иммуносупрессивный препарат ^a на исходном уровне, n (%)	n (%)	
Кортикостероиды		8 (72,7)
Азатиоприн		1 (9,1)
Микофенолата мофетил		2 (18,2)
Такролимус		3 (27,3)

^a Иммунодепрессивные препараты включали кортикостероиды, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил или такролимус. Ни один из пациентов не получал циклоспорин, циклофосфамид или метотрексат на исходном уровне.

Сокращения: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, макс — максимум; МГ — миастения гравис, MG-ADL — профиль повседневной деятельности при миастении Гравис (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile), MGFA — Американский фонд миастении Гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America), мин — минимум, QMG — количественная оценка тяжести заболевания при миастении Гравис (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity), SD — стандартное отклонение.

Первичной конечной точкой исследования ECU-MG-303 было изменение общей оценки по опроснику QMG с течением времени по сравнению с исходным уровнем, независимо от резервной терапии. У пациентов детского возраста, получавших экулизумаб, наблюдалось статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем общей оценки по QMG на протяжении всего периода лечения с первичной оценкой на неделе 26. Результаты оценки первичной и основной вторичной конечной точке в исследовании ECU-MG-303 представлены в таблице 20.

Эффективность экулизумаба у пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ соответствовала эффективности, наблюдавшейся у взрослых пациентов с рефрактерной гМГ, включенных в опорное исследование ECU-MG-301 (см. таблицу 10).

Таблица 20. Результаты эффективности в исследовании ECU-MG-303

Конечные точки эффективности: изменение общей оценки к неделе 26 по сравнению с исходным уровнем	Среднее по МНК (SEM) 95 % ДИ
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
Общая оценка по опроснику MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
Общая оценка MGC	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n ^a = 10

^a n — количество пациентов на неделе 26.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МНК — метод наименьших квадратов, MG-ADL — профиль повседневной жизнедеятельности при миастении Гравис (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile), MGC — составная оценка клинического состояния при миастении Гравис (Myasthenia Gravis Composite), QMG — количественная оценка тяжести заболевания при миастении Гравис (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity), SEM — стандартная ошибка среднего, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

В исследовании ECU-MG-303 клинический ответ по общим оценкам опросника QMG и опросника MG-ADL определялся как улучшение как минимум на 5 баллов и улучшение на 3 балла по сравнению с исходным уровнем, соответственно. Доля пациентов с клиническим ответом по общим оценкам опросника QMG и опросника MG-ADL на неделе 26 вне зависимости от резервной терапии составила 70 % и 50 %, соответственно. У 10 пациентов, совершивших визит на неделе 26, было достигнуто улучшение статуса MGFA после вмешательства (MGFA-ИПС) на неделе 26. У семи (70 %) пациентов на неделе 26 были достигнута минимизация проявлений рефрактерной гМГ.

У 1 пациента (9,1 %) в течение периода лечения с первичной оценкой наблюдалось событие в виде клинического ухудшения (миастенический криз при МГ), потребовавшее применения резервной терапии (ОПП), которая проводилась между визитами исследования на неделе 22 и неделе 24. В результате, по решению врача, этот пациент не проходил оценку по опросникам QMG, MG-ADL или другие оценки эффективности после недели 20 и не вошел в период продолжения лечения. Еще у 2 пациентов во время периода продолжения лечения наблюдалось ухудшение клинического состояния (миастенический криз при МГ), потребовавшее применения резервной терапии (ОПП и ВВИГ при ухудшении клинического состояния в одном случае и ВВИГ и 2 дополнительных курса экулизумаба во втором случае).

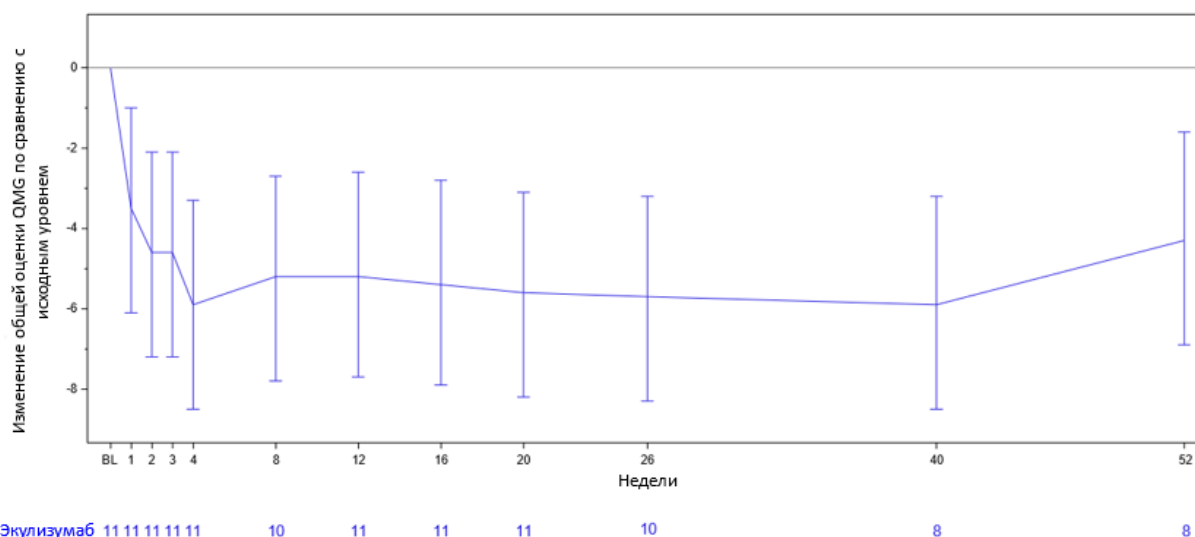
В течение всего периода исследования у 4 из 11 (36,4 %) пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ (исследование ECU-MG-303) была снижена суточная доза ИСП или антихолинэстеразного препарата в связи с облегчением симптомов МГ. Еще у одного пациента (9,1 %) суточная доза была снижена, а впоследствии повышена в ходе периода продолжения терапии в связи с уменьшением и усугублением симптомов МГ соответственно, и 1 пациент начал новый курс лечения кортикостероидами вследствие усугубления симптомов МГ.

Долгосрочная эффективность

У всех пациентов, прошедших первичный курс лечения (N=10), был продлен курс лечения на срок до 208 недель. Только у двух пациентов период продления был завершен. Восемь участников прекратили участие в исследовании в течение периода продления, в том числе 4 участника перешли либо на коммерчески доступные экулизумаб, либо на равулизумаб, либо были переведены на другое текущее исследование равулизумаба у детей.

У пациентов на протяжении всего исследования сохранялся ответ, который был схож с наблюдаемым во время первоначального периода лечения.

Рисунок 3. Изменение общей оценки по опроснику QMG (среднее значение по МНК и 95 % ДИ) по сравнению с исходным уровнем вне зависимости от резервной терапии) в период с недели 1 по неделю 52 по данным модели с повторными измерениями



Сокращения: МНК — метод наименьших квадратов, ДИ — доверительный интервал.

Примечание: исходный уровень определяется как последнее доступное значение оценки до первой инфузии исследуемого препарата.

Примечание: оценки приведены на основе MMRM, включавшей параметры в виде визита и исходного значения.

Среднее значение равно 0. Использовалась ковариационная структура с составной симметрией.

Заболевания спектра оптиконевромиелита

Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства предоставлять результаты исследований по применению экулизумаба в одной или нескольких подгруппах педиатрической популяции при лечении ЗСОНМ (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

В рамках международного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы BCD-148-2/NOCTURN фармакокинетика (ФК) препарата АЦВЕРИС была оценена на основании концентрации свободного экулизумаба (анти-С5 свободный) и связанного экулизумаба (анти-С5 связанный). Общая концентрация экулизумаба (анти-С5 общий) в крови пациента определялась как сумма свободного анти-С5 и связанного анти-С5.

Между группами АЦВЕРИС и Солирис не было выявлено статистически значимых различий ни по одному из фармакокинетических показателей, рассчитанных на основании концентрации общего анти-С5, свободного анти-С5 и связанного анти-С5 ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Фармакокинетические показатели экулизумаба (анти-С5 общий) в группах АЦВЕРИС и Солирис

Параметр Статистика	АЦВЕРИС (N = 14)	Солирис (N = 14)	р-значение
C_{min}			
n	14	14	
Медиана	95158	82106,5	0,2603 ¹
Н. квартиль	70756	54631	
В. квартиль	115814	99397	
C_{min,ss}			
n	14	14	
Медиана	157689,5	149246	0,9817 ¹
Н. квартиль	135260	54631	
В. квартиль	193159	202743	
C_{max,ss}			
n	14	14	
Медиана	624074	605399	0,4484 ¹
Н. квартиль	465760	446478	
В. квартиль	766830	673659	
C_{trough} Визит 6 (неделя 7)			
n	14	14	
Медиана	204218	198462	0,8903 ¹

Н. квартиль	159138	154526,8	
В. квартиль	267020	285558	
C_{trough} Визит 7 (неделя 9)			
n	14	14	
Медиана	199599	173181,7	0,5657 ¹
Н. квартиль	139269	127456	
В. квартиль	263560	304120	
C_{trough} Визит 8 (неделя 11)			
n	14	14	
Медиана	214815	202560,5	0,4763 ¹
Н. квартиль	141453	77647	
В. квартиль	302206	252781	
C_{trough} Визит 9 (неделя 13)			
n	14	14	
Медиана	214092	188114	1,0000 ¹
Н. квартиль	161028	67766	
В. квартиль	218742	314100	
C_{trough} Визит 16 (неделя 27)			
n	13	13	
Медиана	193159	177780	0,7196 ¹
Н. квартиль	168140	144768	
В. квартиль	261099	256480	
AUC_{(1680-2016),ss} (нг/мл)*ч			
n	14	14	
Медиана	112713216	115733620,8	0,9451 ¹
Н. квартиль	108234000	71570352	
В. квартиль	125126400	153694968	

¹ критерий Манна-Уитни;

N: число пациентов в популяции по группам терапии и в целом по исследованию; n: число наблюдений.

По данным продленного этапа исследования BCD-148-EXT, на протяжении 105 недель КИ C_{trough} экулизумаба (анти-C5 общий) варьировала от 184267,0 до 221683,0 нг/мл.

Биотрансформация

Человеческие антитела подвергаются эндоцитозному расщеплению в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Экулизумаб содержит только природные аминокислоты и не имеет известных активных метаболитов. Человеческие антитела под действием лизосомальных ферментов в клетках ретикулоэндотелиальной системы расщепляются до небольших пептидов и аминокислот.

Элиминация

Специальных исследований для оценки печеночного, почечного, легочного или желудочно-кишечного путей выведения экулизумаба не проводилось. При нормальном функционировании почек антитела не выводятся и не подвергаются фильтрации вследствие своего размера.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

У 40 пациентов с ПНГ была использована однокомпонентная модель для оценки фармакокинетических параметров после многократного приема препарата. 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. Равновесное состояние достигается через 4 недели при использовании режима дозирования ПНГ для взрослых.

У пациентов с ПНГ фармакодинамическая активность экулизумаба напрямую коррелирует с концентрацией экулизумаба в сыворотке крови. При поддержании минимальной остаточной концентрации экулизумаба в плазме крови ≥ 35 мкг/мл приводит к практически полной блокаде гемолитической активности у большинства пациентов с ПНГ.

Второй популяционный фармакокинетический анализ с использованием стандартной однокамерной модели был проведен на основе данных фармакокинетики многократных доз у 37 пациентов с аГУС, получавших рекомендованную схему лечения экулизумабом в исследованиях C08-002A/B и C08-003A/B. В данной модели клиренс экулизумаба у пациента с аГУС массой 70 кг составлял 0,0139 л/час, объем распределения – 5,6 литров. Период полувыведения составляет 297 часов (приблизительно 12,4 дней).

Вторая популяционная фармакокинетическая модель была применена к данным фармакокинетики многократных доз у 22 пациентов детского возраста с аГУС, получавших рекомендованный режим экулизумаба в исследовании C10-003. Клиренс и объем распределения экулизумаба зависят от веса, что составляет основу режима дозирования с учетом категориальной массы тела у педиатрических пациентов (см. раздел 4.2.). Значения клиренса экулизумаба у детей с аГУС составили 10,4, 5,3 и 2,2 мл/час при массе тела 70, 30 и 10 кг соответственно; и соответствующие значения объема распределения составляли 5,23, 2,76 и 1,21 л соответственно. Соответствующий период полувыведения оставался практически неизменным в диапазоне от 349 до 378 часов (приблизительно от 14,5 до 15,8 дней).

Показатели клиренса и периода полувыведения экулизумаба были оценены у пациентов с применением обменного переливания плазмы (плазмообмен). Плазмообмен приводит к снижению концентрации экулизумаба приблизительно на 50% в течение 1 часа переливания, период полувыведения сократился до 52,4 часа. Таким образом, у пациентов с аГУС, которым проводятся процедуры переливания или плазмообмена, требуется дополнительная доза экулизумаба (см. раздел 4.2.).

У всех пациентов с аГУС, получавших экулизумаб при назначении в соответствии с рекомендациями, наблюдалось быстрое и устойчивое снижение активности терминального компонента системы комплемента. Фармакодинамическая активность экулизумаба у пациентов с аГУС напрямую коррелирует с концентрацией экулизумаба в сыворотке крови. Поддержание минимальной остаточной концентрации экулизумаба в сыворотке на уровне 50–100 мкг/мл приводит к практически полной блокаде терминального компонента системы комплемента у большинства пациентов с аГУС.

Параметры ФК идентичны в популяциях пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ. Фармакодинамическая активность, измеряемая свободными концентрациями C5 $< 0,5$ мкг/мл, коррелирует с практически полной блокадой активности терминального компонента системы комплемента у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ.

Особые группы пациентов

Специальные исследования для оценки фармакокинетики экулизумаба у особых групп пациентов, 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 ЗСОНМ, показал, что пол, раса, возраст (пожилые пациенты) или наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на ФК экулизумаба.

Дети

Фармакокинетику экулизумаба оценивали в исследовании M07-005 у детей с ПНГ (в возрасте от 11 до менее 18 лет), в исследованиях C08-002, C08-003, C09-001r и C10-003 у детей с АГ (в возрасте от 2 месяцев до менее 18 лет), а также в исследовании ECU-MG-303 у детей с рефрактерной гМГ (в возрасте от 12 до менее чем 18 лет). Анализ популяционной фармакокинетики показал, что для ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ масса тела является значимой ковариацией, требующей дозирования, основанного на массе тела, для педиатрических пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Специфичность взаимодействия экулизумаба с компонентом C5 в сыворотке крови человека оценивали в двух исследованиях *in vitro*.

Перекрестную тканевую реактивность экулизумаба определяли посредством оценки связывания с использованием панели из 38 тканей человека. Экспрессия компонента C5 с панели тканей человека, изученная в данном исследовании, соответствует опубликованным сообщениям об экспрессии C5, поскольку этот компонент обнаруживается в гладких мышцах, поперечнополосатой мускулатуре и эпителии проксимальных канальцев почек. Перекрестной тканевой реактивности не наблюдалось.

Исследования влияния экулизумаба на репродуктивную функцию животных не проводили из-за отсутствия фармакологической активности у видов, отличных от человека.

В 26-недельном исследовании токсичности, проведенном на мышах с использованием суррогатного антитела к мышиному C5, влияния препарата ни на один из исследованных параметров токсичности не выявлено. Гемолитическая активность во время исследования была эффективно блокирована как у самок, так и у самцов мышей.

В исследованиях репродуктивной токсичности у мышей с использованием суррогатного антитела, ингибирующего активность терминального компонента системы комплемента, которые использовались для оценки безопасности блокады C5 для репродуктивной функции, не было выявлено явных эффектов, связанных с применением препарата, или нежелательных эффектов. Эти исследования включали оценку токсического влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие, онтогенетической токсичности, а также токсичности в период пре- и постнатального развития.

Среди 230 детенышей, родившихся от материнских особей, получавших более высокой дозы антитела в период органогенеза (примерно в 4 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу экулизумаба для человека, исходя из сопоставления массы тела), наблюдалось два случая дисплазии сетчатки и один случай пупочной грыжи; однако воздействие не привело к потере плода или неонатальной смерти.

Исследования на животных для оценки генотоксического и канцерогенного потенциала экулизумаба не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трегалозы дигидрат

Натрия ацетата тригидрат

Полоксамер 188

Уксусная кислота ледяная (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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 раствора и проведению инфузии

Не смешивать экулизумаб при внутривенном введении вместе с другим препаратом в одном шприце или флаконе.

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), наберите все содержимое флакона/флаконов с экулизумабом и перенесите рекомендуемую дозу во флакон с раствором

для инфузий. Препарат АЦВЕРИС допускается смешивать только с 0,9 % раствором натрия хлорида, 0,45 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Разведите препарат АЦВЕРИС до конечной концентрации 5 мг/мл с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида, 0,45 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) для инъекций. Конечный объем разведенного препарата АЦВЕРИС до конечной концентрации 5 мг/мл составляет 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).

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать содержимое флакона для инфузий для того, чтобы препарат и растворитель смешались. Температура раствора во время инъекций должна составлять 20–25 °С.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003014)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АЦВЕРИС доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC