

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG2/4 каппа), полученное с использованием клеточной линии СНО (яичников китайского хомячка) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: экулизумаб.

Каждый мл концентрата содержит 10 мг экулизумаба.

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого, либо светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Экулизумаб Фармасинтез показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет для лечения:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурии (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;
- атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС);
- генерализованной миастении гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR).

Препарат Экулизумаб Фармасинтез показан к применению у взрослых для лечения:

- оптиконевромиелит-ассоциированных расстройств (ОНМАР) с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

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

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

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

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), генерализованная миастения гравис (гМГ) и ОНМАР

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

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

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

Дополнительное введение препарата

Дополнительная доза препарата Экулизумаб Фармасинтез необходима в случае сопутствующего плазмафереза, обменного переливания плазмы или инфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), как описано ниже:

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Экулизумаб Фармасинтез	Дополнительная доза препарата Экулизумаб Фармасинтез после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Экулизумаб Фармасинтез
Плазмаферез или обменное переливание плазмы крови	300 мг	300 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	В течение 60 минут после каждого плазмафереза или обменного переливания плазмы
	≥ 600 мг	600 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы крови	

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Экулизумаб Фармасинтез	Дополнительная доза препарата Экулизумаб Фармасинтез после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Экулизумаб Фармасинтез
Вливание свежемороженой плазмы крови	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу СЗП	За 60 минут до вливания каждой единицы СЗП

Дополнительная доза препарата Экулизумаб Фармасинтез необходима в случае сопутствующего лечения внутривенным введением иммуноглобулина (IVIg), как описано ниже:

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

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 Экулизумаб Фармасинтез, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы препарата Экулизумаб Фармасинтез в данной группе пациентов не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Педиатрические пациенты с ПНГ, аГУС и гМГ

Режим дозирования у детей с ПНГ, аГУС и гМГ с массой тела ≥ 40 кг не отличается от такового у взрослых.

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

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
--------------	----------------	------------------------

30 – < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 – < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 – < 20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 – < 10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

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

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

По показанию «оптиконевромиелит-ассоциированные расстройства (ОНМАР) с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания» препарат Экулизумаб Фармасинтез у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

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

Способ применения

Применение препарата Экулизумаб Фармасинтез возможно только путем внутривенной инфузии, в соответствии с описанием в разделе 6.6. Не вводить внутривенно струйно!

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.
- Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.
- Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать торговое наименование и номер серии применяемого препарата. Терапия экулизумабом не оказывает влияния на апластический компонент анемии у пациентов с ПНГ.

Менингококковая инфекция

Механизм действия экулизумаба предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы, включая и нетипичные, например, X. Для того, чтобы снизить риск инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против

менингококка за 2 недели до начала терапии экулизумабом, за исключением случаев, когда риск отсрочки лечения препаратом Экулизумаб Фармасинтез превышает риск развития менингококковой инфекции. Пациенты, которым лечение препаратом Экулизумаб Фармасинтез было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибактериальную терапию в течение 2 недель после вакцинации. Все пациенты также должны быть ревакцинированы, согласно существующим в Российской Федерации (РФ) стандартам. Рекомендованы вакцины против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и B (если доступна).

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

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

Другие системные инфекции

В связи с механизмом действия терапию препаратом Экулизумаб Фармасинтез следует назначать с осторожностью пациентам с активными системными инфекциями. У пациентов может быть повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно нейссериям и инкапсулированным бактериям. Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных видами *Neisseria* (кроме *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции, при лечении экулизумабом. При этом данные клинических исследований не выявили различий в частоте, тяжести или локализации инфекций у пациентов, получавших экулизумаб и плацебо. Тем не менее, пациенты должны быть предупреждены о возможности активизации инфекции на фоне лечения препаратом Экулизумаб Фармасинтез и ее возможных симптомах. Пациентов необходимо проконсультировать по вопросам профилактики гонореи.

Инфузионные реакции

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

Иммуногенность

В плацебо-контролируемых исследованиях ПНГ были выявлены низкие титры антител на фоне лечения экулизумабом (3,4 %) и при получении плацебо (4,8 %). У пациентов с аГУС,

получавших экулизумаб, зарегистрировано появление антител к препарату в 3 случаях из 100 (3 %).

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

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

В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОНМАР у 2 из 96 (2 %) пациентов, получавших лечение экулизумабом, определялись непостоянные антитела к экулизумабу в низком титре без нейтрализующей активности. Не обнаружено корреляции титра антител и клинической эффективности препарата или его побочного действия.

Иммунизация

До начала терапии препаратом Экулизумаб Фармасинтез всем пациентам с ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с национальным календарем проведения профилактических прививок. Кроме того, по крайней мере за 2 недели до начала лечения препаратом Экулизумаб Фармасинтез, все пациенты в обязательном порядке должны быть иммунизированы менингококковой вакциной. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и B (если доступна) для профилактики менингококковой инфекции.

Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы также против гемофильной палочки и пневмококка и в строгом соответствии с национальным календарем прививок. Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента, в результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР, может наблюдаться усиление проявлений и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (у пациентов с ПНГ) или тромботическая микроангиопатия (ТМА) (у пациентов с аГУС), обострение МГ (гМГ) или рецидив (ОНМАР). В связи с этим после вакцинации необходимо внимательно наблюдать за проявлением симптомов заболеваний у пациентов.

Антикоагулянтная терапия

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

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Пациенты с гМГ

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

Пациенты с ОНМАР

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

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

Пациентов с ПНГ следует контролировать на наличие признаков и симптомов внутрисосудистого гемолиза, включая уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Пациентам с ПНГ, получающим препарат Экулизумаб Фармасинтез, также следует контролировать выраженность внутрисосудистого гемолиза путем определения уровня ЛДГ в

сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Лабораторный контроль при лечении аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения препаратом Экулизумаб Фармасинтез контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности ЛДГ и креатинина в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Прекращение лечения пациентов с ПНГ

Пациенты, у которых терапия препаратом Экулизумаб Фармасинтез была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке крови выше, чем до начала терапии препаратом Экулизумаб Фармасинтез, в совокупности с одним из следующих показателей: абсолютное уменьшение размера клона ПНГ более чем на 25 % (при отсутствии эффекта разведения в случае гемотрансфузии) в течение 1 недели или раньше; концентрация гемоглобина менее 50 г/л или ее снижение более чем на 40 г/л за 1 неделю или раньше; стенокардия; нарушения психики; повышение концентрации креатинина в крови на 50 % или тромбоз. Длительность наблюдения за пациентами после прекращения лечения препаратом Экулизумаб Фармасинтез должна составлять не менее 8 недель.

В случае появления признаков тяжелого гемолиза после прекращения терапии рекомендуется назначить переливание крови (эритроцитарной массы) или провести обменную гемотрансфузию в том случае, если по данным проточной цитометрии популяция клеток ПНГ > 50 % от всего количества эритроцитов, а также назначить антикоагулянты, кортикостероиды или возобновить терапию препаратом Экулизумаб Фармасинтез. Данные наблюдения за 16 пациентами с ПНГ, у которых терапия экулизумабом была прекращена в ходе клинических исследований, не выявили у них усиления интенсивности внутрисосудистого гемолиза.

Прекращение лечения пациентов с аГУС

После отмены лечения экулизумабом у некоторых пациентов с аГУС было отмечено возобновление симптомов ТМА, в период от 4 до 127 недель после прекращения терапии. В клинических исследованиях аГУС в общей сложности 61 пациент (из них 21 ребенок) прекратили применение экулизумаба, период наблюдения за ними в среднем составил 24 недели. После прекращения лечения у 12 пациентов было зафиксировано пятнадцать серьезных осложнений, связанных с возобновлением ТМА. Еще два случая тяжелых проявлений ТМА возникли у 2 пациентов, которые получали экулизумаб в более низкой дозе – вне утвержденного режима дозирования. Серьезные проявления ТМА наблюдались у пациентов независимо от того, были ли у них выявлены генетические мутации, высокий риск полиморфизма или аутоантитела. У этих пациентов возникли дополнительные серьезные медицинские осложнения, в том числе: резкое ухудшение функции почек; заболевания, требующие госпитализации; и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Несмотря на возобновление лечения экулизумабом, у одного пациента развилось прогрессирование состояния до терминальной стадии почечной недостаточности. Пациенты с аГУС, которым прекратили лечение экулизумабом, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений тромботической микроангиопатии. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания

или предотвращения тяжелых проявлений тромбоцитарной микроангиопатии у пациентов с аГУС после отмены препарата.

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

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

Прекращение лечения пациентов с гМГ

Использование экулизумаба при лечении гМГ проводилось только в условиях длительного применения. Необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, прекративших применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

Прекращение лечения пациентов с ОНМАР

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

Образовательные материалы

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

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 38,3 ммоль (или 881 мг) натрия на 240 мл раствора для введения, содержащего максимальную дозу препарата, приготовленного с использованием 0,9 % раствора хлорида натрия. Это эквивалентно 44 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

Данный лекарственный препарат содержит 29,1 ммоль (или 669 мг) натрия на 240 мл раствора для введения, содержащего максимальную дозу препарата, приготовленного с использованием 0,45 % раствора хлорида натрия. Это эквивалентно 33,5 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Беременность

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

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

Доклинические исследования репродуктивной токсичности экулизумаба не проводились.

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

Лактация

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

Фертильность

Специального исследования фертильности не проводилось.

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

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не выявили негативного влияния экулизумаба. Однако, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения препаратом (например, головной боли,

головокружения, слабости), пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности экулизумаба были получены из 33 клинических исследований, в которых лечение препаратом получили 1555 пациентов с различными комплемент-опосредованными заболеваниями, такими как ПНГ, аГУС, гМГ, ОНМАР. Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелой нежелательной реакцией являлась менингококковая инфекция.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях, отмеченных в ходе клинических исследований, а также в пострегистрационном периоде у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, получавших терапию экулизумабом, в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, 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).

Органы и системы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта	Менингококковая инфекция ^a , сепсис, септический шок, перитонит, грибковые, вирусные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, абсцесс ^c , воспаление подкожной клетчатки, грипп, желудочно-кишечные инфекции, цистит, синусит, инфекции	Аспергиллёз ^b , артрит бактериальный ^b , гонококковые инфекции урогенитального тракта, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго, гингивит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Миелодиспластический синдром, меланома

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, анемия	Тромбоцитопения, лимфопения	Гемолиз*, нарушение свертывания крови, агглютинация эритроцитов, коагулопатия
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности	
Эндокринные нарушения				Гипертиреоз
Нарушения метаболизма и питания			Снижение аппетита	
Психические нарушения		Бессонница	Депрессия, беспокойство, перепады настроения	Необычные сновидения, нарушения сна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, дисгевзия	Парестезия, тремор	Обморок
Нарушения со стороны органа зрения			Затуманенное зрение	Раздражение конъюнктивы
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Звон в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)	
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	Злокачественная артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, «приливы», венозные нарушения	Гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в гортани и глотке	Диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Запор, диспепсия, вздутие живота	Гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, кожный зуд, алопеция	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи	Дерматит, нарушение пигментации кожи
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Артралгия, миалгия	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее, припухлость суставов, боль в конечностях	Тризм
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нарушение функции почек, дизурия, гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Спонтанная эрекция	Нарушение менструального цикла
Общие нарушения и реакции в месте введения		Повышение температуры, утомляемость, гриппоподобное заболевание	Ощущение дискомфорта в груди, астения, боль в груди, боль в месте введения, озноб, инфузионные реакции	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение гематокрита, снижение гемоглобина	Положительная проба Кумбса ^b

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

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

^b – нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде;

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с другими заболеваниями

Данные по безопасности, полученные из других клинических исследований

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

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

Дети

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

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

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

У детей с ОНМАР применение экулизумаба не изучалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета
медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики
Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: 8 (7172) 78-98-28
Электронная почта: pdlc@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна» АОЗТ
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA25.

Препарат Экулизумаб Фармасинтез является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ, а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с аГУС, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Фармакодинамические эффекты

Лечение экулизумабом сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. У большинства пациентов с ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови около 35 мг/мл достаточна для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного активацией терминального комплекса комплемента.

У пациентов с аГУС хроническая неконтролируемая активация комплемента, которая индуцирует развитие тромботической микроангиопатии, также блокируется на фоне лечения экулизумабом. У всех пациентов с аГУС, получавших экулизумаб в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента, а концентрация экулизумаба в плазме крови около 50–100 мкг/мл была достаточна для практически полного ингибирования активации терминального комплекса комплемента.

У пациентов с генерализованной миастенией гравис неконтролируемая активация терминального компонента комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом C5a воспаление нервно-мышечных соединений, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. Длительное применение экулизумаба приводит к полному и устойчивому подавлению активности терминального компонента системы комплемента.

У пациентов с оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР) неконтролируемая терминальная активация комплемента, индуцированная аутоантителами к аквапорины-4, ведет к формированию МАК и C5a-опосредованному воспалению, которые приводят к некрозу астроцитов и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также к гибели окружающих олигодендроцитов и нейронов. Длительное применение экулизумаба приводит к немедленному, полному и устойчивому подавлению активности терминального компонента системы комплемента.

Клиническая эффективность и безопасность

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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

У пациентов, получавших экулизумаб, отмечено существенное стабильное снижение (на 86 %, $p < 0,001$) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности ЛДГ. Как следствие,

уменьшалась выраженность анемии, что подтверждалось стабилизацией содержания гемоглобина и снижением потребности в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и повышение качества жизни. Наблюдалось снижение частоты тромбоэмболических осложнений.

В международном наблюдательном исследовании «Регистр пациентов с ПНГ» эффективность терапии экулизумабом оценивалась у пациентов без гемотрансфузий в анамнезе, но с активно протекающим гемолизом, подтвержденным повышением уровня ЛДГ в 1,5 раза выше верхней границы нормы и наличием сопутствующих клинических симптомов: утомляемость, гемоглобинурия, боль в животе, одышка (диспноэ), анемия (гемоглобин < 100 г/л), тяжелые сосудистые осложнения (в том числе тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция.

В ходе исследования установлено, что назначение экулизумаба таким пациентам сопровождалось значительным ($p < 0,001$) снижением гемолиза (оценка проводилась по снижению уровня ЛДГ) и уменьшением сопутствующих клинических симптомов, включая утомляемость.

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Эффективность и безопасность экулизумаба изучалась в ходе проспективных контролируемых клинических исследований во взрослой и детской популяциях с общим числом 100 пациентов. В исследованиях принимали участие две группы пациентов: с недавно диагностированным аГУС и признаками ТМА (тромбоцитопения ниже $150\,000/\text{мкл}$, ЛДГ и креатинин выше верхней границы нормы), а также пациенты с длительно текущим аГУС без явных гематологических проявлений ТМА.

В ходе терапии экулизумабом у всех пациентов было достигнуто снижение активности терминального комплекса комплемента и нормализация количества тромбоцитов (по данным двух исследований – 82 % и 90 % пациентов соответственно), которая сохранялась в течение двух лет (у 88 % и 90 % соответственно). Проводимая терапия приводила к ингибированию комплемент-опосредованной ТМА и отсутствию симптомов ТМА (у 80 % и 88 % пациентов соответственно), сохраняющихся на протяжении двух лет – у 88 % и 95 % пациентов соответственно.

В ходе терапии экулизумабом было отмечено значительное улучшение функции почек, оцениваемое по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ): улучшение $\text{рСКФ} > 15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ наблюдалось в обоих исследованиях у 47 % и 53 % пациентов соответственно и сохранялось в течение двух лет у 59 % и 40 % пациентов соответственно. Нормализации гематологических показателей достигли 76 % и 90 % пациентов соответственно, в обоих исследованиях с положительной динамикой в течение двух лет у 88 % и 90 % пациентов соответственно.

Генерализованная миастения гравис

Эффективность и безопасность экулизумаба при генерализованной миастении гравис была доказана в двух проспективных контролируемых исследованиях с участием 139 пациентов. В одном двойном слепом рандомизированном исследовании 118 пациентов с персистирующими симптомами заболевания на фоне неэффективной предшествующей терапии получили лечение экулизумабом либо плацебо в течение 26 недель. Все пациенты имели антитела к AChR, соответствующие II–IV классу тяжести МГ, и более 6 баллов по опроснику MG-ADL (влияние симптомов МГ на повседневную жизнь). Доля пациентов, имевших клинический ответ на 26 неделе (улучшение как минимум на 3 балла по опроснику MG-ADL) без дополнительной неотложной терапии составила 59,7 % для пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с 39,7 % в группе плацебо ($p = 0,0229$). Доля клинических ответов (улучшение минимум на 5 пунктов) по количественной шкале QMG, которая учитывает силу отдельных мышечных групп без необходимости дополнительной неотложной терапии составила 45,2 % в группе экулизумаба против 19 % в группе плацебо ($p = 0,0018$). Все

пациенты, которые продолжили получать экулизумаб в рамках открытого исследования, демонстрировали положительный ответ по всем показателям: MG-ADL, QMG, MGC (шкала комбинированной оценки клинических проявлений тяжести миастении), MG-QoL15 (Опросник качества жизни пациентов с миастенией гравис 15) в течение еще 52 недель.

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

Оптическое-ромиелит-ассоциированные расстройства (ОНМАР)

Эффективность экулизумаба при ОНМАР подтверждена в проспективном контролируемом клиническом исследовании с участием 143 пациентов, 119 из которых продолжили применение препарата в открытом исследовании для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. В исследовании принимали участие пациенты с установленным диагнозом ОНМАР, наличием антител к аквапорино-4, с не менее 2 рецидивами за последние 12 месяцев или 3 рецидивами за последние 24 месяца в анамнезе и имеющие не более 7 баллов по шкале EDSS. При необходимости пациенты получали терапию иммуносупрессивными препаратами, за исключением митоксантрона или ритуксимаба. Был продемонстрирован выраженный эффект экулизумаба в отношении времени до развития первого обострения (по оценке независимого комитета по оценке обострений) по сравнению с плацебо (снижение относительного риска обострения составило 94 %, отношение рисков 0,058, $p < 0,0001$). Терапия экулизумабом приводила к улучшению показателя времени до развития обострения независимо от сопутствующего лечения иммуносупрессивными препаратами. Установленное в исследовании отношение среднегодовой частоты обострений при лечении экулизумабом в сравнении плацебо составило 0,045 (90 % ДИ 0,013; 0,0151), представляющее относительное снижение риска на 95,5 % ($p < 0,0001$). В сравнении с группой плацебо, пациенты, получавшие лечение экулизумабом, также имели снижение среднегодовой частоты госпитализаций (0,04 для экулизумаба против 0,31 для плацебо), снижение частоты применения кортикостероидов для купирования обострений (0,07 против 0,42) или плазмобенной терапии (0,02 против 0,19). По окончании лечения в группе пациентов, получающих лечение экулизумабом, показано преимущество по сравнению с плацебо по всем вторичным критериям эффективности: баллы по шкалам EDSS (расширенная шкала степени инвалидизации), mRS, HAI (шкала оценки функциональной активности), EQ5-5D (Европейская шкала качества жизни), VAS (визуально-аналоговая шкала боли).

Экулизумаб не изучался для лечения обострений ОНМАР.

Экулизумаб не исследовался у детей с ОНМАР.

Дети

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

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

Эффективность и безопасность терапии экулизумабом в педиатрической популяции изучены у 11 пациентов с гМГ. На фоне применения экулизумаба было отмечено статистически значимое улучшение общего показателя QMG (оценочная шкала злокачественной миастении) по сравнению с исходным уровнем на протяжении 26-недельного периода лечения. Эффективность лечения экулизумабом у педиатрических пациентов с гМГ соответствовала эффективности, наблюдаемой у взрослых пациентов с гМГ. Доля клинических ответчиков по общим показателям QMG (улучшение по крайней мере на 5 баллов по сравнению с исходным уровнем) и MG-ADL (улучшение на 3 балла по сравнению с исходным уровнем) на 26 неделе не зависела от терапии спасения и составила 70 % и 50 % соответственно. У 10 пациентов к 26 неделе улучшилось состояние постинтервенционного статуса по классификации MGFA (MGFA-PIS). К 26 неделе у 7 (70 %) пациентов наблюдались только минимальные проявления гМГ.

5.2. Фармакокинетические свойства

Биотрансформация

Моноклональные антитела подвергаются эндоцитозу в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где катализируются лизосомальными ферментами до небольших пептидов и аминокислот. Экулизумаб содержит только встречающиеся в природе аминокислоты и не имеет известных активных метаболитов.

Элиминация

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

У пациентов с ПНГ средний клиренс составляет $0,31 \pm 0,12$ мл/час/кг, средний объем распределения – $110,3 \pm 17,9$ мл/кг, а средний период полувыведения – $11,3 \pm 3,4$ дней.

Исходя из этих данных, равновесное состояние достигается через 49–56 дней.

У пациентов с ПНГ фармакодинамическая активность экулизумаба прямо пропорционально зависела от его концентрации в плазме. При поддержании концентрации экулизумаба в плазме крови ≥ 35 мкг/мл у большинства пациентов отмечалась практически полная блокада гемолитической активности.

У пациентов с аГУС с массой тела 70 кг средний клиренс составляет 0,0139 л/час, объем распределения – 5,6 л. Период полувыведения составляет 297 часов (приблизительно 12,4 дней).

Были изучены показатели клиренса и периода полувыведения экулизумаба у пациентов с применением обменного переливания плазмы. Данная процедура приводит к снижению концентрации экулизумаба приблизительно на 50 % в течение 1 часа переливания, период полувыведения снижается до 1,3 часа. Таким образом, у пациентов с аГУС, которым проводятся процедуры переливания или обменного переливания плазмы, требуется дополнительная доза экулизумаба.

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

Фармакокинетические параметры, наблюдаемые в популяции с гМГ и ОНМАР, согласуются с теми, что наблюдались в популяциях с ПНГ и аГУС.

Фармакодинамическая активность, измеренная концентрацией свободного $CS < 0,5$ мкг/мл, коррелирует с практически полной блокадой активности терминального компонента у пациентов с ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика экулизумаба у особых групп пациентов с ПНГ, гМГ или ОНМАР, исходя из пола, расы, возраста (пожилые пациенты), функциональной активности печени или почек не изучалась. Популяционный анализ фармакокинетических данных, полученных в ходе исследований у пациентов с ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР показал, что пол, раса, пожилой возраст или наличие печеночной или почечной недостаточности не влияют на фармакокинетические параметры экулизумаба.

Дети

Фармакокинетика экулизумаба в педиатрической популяции оценивалась в клиническом исследовании у 7 пациентов с ПНГ в возрасте от 11 до 18 лет. При соблюдении рекомендованного режима дозирования в зависимости от веса наименьший клиренс экулизумаба составил 0,0105 л/ч. Принципы дозирования экулизумаба у детей с массой тела менее 40 кг были разработаны на основании данных пациентов с аГУС.

При изучении фармакокинетических параметров в педиатрической популяции пациентов с аГУС были получены данные о зависимости клиренса и объема распределения от веса пациента. Так, клиренс составил 10,4, 5,3, 2,2 мл/час, объем распределения составил 5,23, 2,76 и 1,21 л при массе тела 70, 30 и 10 кг соответственно. Период полувыведения составляет от 349 до 378 часов (приблизительно 14,5–15,8 дней).

5.3. Данные доклинической безопасности

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение приготовленного инфузионного раствора при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов без замораживания.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 30,0 мл во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные хлорбутиловыми пробками с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластмассовыми крышками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и проведению инфузии

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

Приготовление инфузионного раствора должно осуществляться с соблюдением правил асептики.

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), необходимо отобрать все содержимое флакона/флаконов с препаратом Экулизумаб Фармасинтез и перенести рекомендуемую дозу во флакон с одним из следующих растворов для инъекций: 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,45 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы (глюкозы) для получения инфузионного раствора, содержащего 5,0 мг/мл.

Объем приготовленного инфузионного раствора, содержащего 5,0 мг экулизумаба в 1 мл, должен составить: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Приготовленный инфузионный раствор представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость от бесцветного до светло-коричневого, либо светло-желтого цвета. Если в растворе наблюдаются включения, его использование не допускается.

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать флакон с раствором для инфузий для гомогенизации содержимого флакона. Температура раствора для инфузионного введения должна быть 20–25 °С.

Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.

Подготовленный раствор препарата Экулизумаб Фармасинтез необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25–45 минут (35 ± 10 минут) взрослым пациентам и длительностью 1–4 часа детям до 18 лет. Для введения необходимо использовать специальные инфузионные системы с контролируемой доставкой. Во время введения нет необходимости защищать приготовленный раствор препарата от света.

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 Экулизумаб Фармасинтез общее время инфузии не должно превышать 2 часов для взрослых и 4 часов для детей младше 18 лет.

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

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Фармасинтез-Норд»
197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н
8 (812) 240-45-15
info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Фармасинтез-Норд»
197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1
8-800-100-15-50
info-psn@pharmasyntez.com

Республика Беларусь
ТОО «Adalan»
220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395
+3 752 955-12-510
pv@adalan.kz

Республика Казахстан
ТОО «Adalan»
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202
+7 (727) 269-54-59, +7 (727) 269-54-18
+7 (701) 217-24-57
pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика
ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52
+996 557 870101
pv@adalan.kz

Республика Армения
ТОО «Adalan»
0022, г. Ереван, 2-ой микрорайон Аван-Ариндж, дом 2/9
+374-91-402717
pv@adalan.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Экулизумаб Фармасинтез 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.