

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЦВЕРИС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АЦВЕРИС®

Международное непатентованное наименование: экулизумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

действующее вещество: экулизумаб 10,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 0,436 мг, трегалозы дигидрат 100,0 мг, полоксамер 188 0,2 мг, уксусная кислота ледяная до pH 5,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA25

Препарат АЦВЕРИС® является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых 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 больным экулизумаба сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента.

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 больных, получавших экулизумаб в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента.

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 оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами (NMOSD – «NMO spectrum disorders» = ОНМАР) неконтролируемая активация терминального каскада комплемента, вызываемая аутоантителами к 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

Эффективность и безопасность экулизумаба у пациентов с ПНГ с признаками гемолиза оценивали в ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого 26-недельного исследования (87 пациентов), 52-недельного открытого нерандомизированного исследования (97 пациентов), а также открытого расширенного исследования.

У пациентов, получавших экулизумаб, отмечено существенное стабильное снижение (на 86 %, $p < 0,001$) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Как следствие, стабилизировался уровень гемоглобина и снизилась потребность в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и

повышение качества жизни. Наблюдалось снижение частоты тромбоэмболических осложнений.

В международном наблюдательном исследовании «Регистр пациентов с ПНГ» (M07-001) 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), тяжелое сосудистое осложнение (в том числе тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция. В ходе исследования установлено, что назначение экулизумаба таким пациентам сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) снижением гемолиза (оценка проводилась по снижению уровня ЛДГ) и уменьшением сопутствующих клинических симптомов, включая утомляемость.

Эффективность и безопасность экулизумаба была оценена в педиатрической популяции пациентов с ПНГ (исследование M07-005). Семь пациентов в возрасте от 11 до 17 лет получали экулизумаб в течение 12 недель. Лечение экулизумабом 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 (TRIUMPH C04-001 и SHEPHERD C04-002).

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

Эффективность и безопасность 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 ($AUC_{\text{ЛДГ}}$) в течение периода поддерживающей терапии (неделя 5 – неделя 27). Среднее значение $AUC_{\text{ЛДГ}}$ статистически значимо не различалось между группами АЦВЕРИС® и Солирис.

На основании полученных значений $AUC_{\text{ЛДГ}}$ в группах АЦВЕРИС® и Солирис была рассчитана разница средних значений показателя эффективности $AUC_{\text{ЛДГ}}$ между группой исследуемого препарата BCD-148 и препарата сравнения Солирис, составившая 5380,0 [-38773,87; 49533,87]. Границы 95% ДИ для разницы средних значений показателя эффективности $AUC_{\text{ЛДГ}}$ 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]Ю 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

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Эффективность и безопасность экулизумаба изучалась в ходе проспективных клинических исследований во взрослой и детской популяции с общим числом 100 пациентов. В исследованиях принимали участие две группы пациентов: пациенты с недавно диагностированным аГУС и признаками ТМА (тромбоцитопения ниже 150000/мкл, ЛДГ и креатинин выше верхней границы нормы), а также пациенты с длительно текущим аГУС без явных гематологических проявлений ТМА.

После начала терапии экулизумабом у всех пациентов было достигнуто снижение активности терминального комплекса комплемента. Так же наблюдалась нормализация количества тромбоцитов (по данным двух исследований – у 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 $\text{рСКФ} > 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ наблюдалось в обоих исследованиях у 47 % и 5 % 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 она сохранялась в течение двух лет у 88 % и 90 % пациентов соответственно.

Рефрактерная генерализованная миастения гравис

Данные, полученные на 139 пациентах в двух проспективных контролируемых исследованиях (C08-001 и ECU-MG-301) и одном открытом расширенном исследовании (ECU-MG-302), были использованы для оценки эффективности экулизумаба для лечения

пациентов с рефрактерной гМГ.

Исследование ECU-MG-301 (REGAIN) было 26-недельным двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым многоцентровым исследованием фазы III экулизумаба у пациентов с персистирующими симптомами заболевания на фоне неэффективной предшествующей терапии. Сто восемнадцать (118) из 125 (94 %) пациентов завершили 26-недельный период лечения и 117 (94 %) пациентов были впоследствии включены в исследование ECU-MG-302, открытое, многоцентровое долгосрочное исследование безопасности и эффективности, в котором все пациенты получали лечение экулизумабом.

В исследовании ECU-MG-301 пациенты с рефрактерной гМГ имеющие AChR антитела, соответствующие II – IV классу согласно классификации по степени тяжести МГ, и более 6 баллов согласно опроснику MG-ADL (оценка влияния симптомов МГ на повседневную жизнь пациентов) были рандомизированы либо в группу лечения экулизумабом ($n = 62$), либо в группу плацебо ($n = 63$). Критерии рефрактерности гМГ определялись как неэффективное лечение в течение как минимум одного года двумя или более иммунодепрессивными препаратами и необходимости периодического проведения плазмообменов или введения иммуноглобулинов для контроля симптомов заболевания. В исследовании ECU-MG-301 показатель MG-ADL (оценка влияния симптомов МГ на повседневную жизнь пациентов) оценивался как улучшение минимум на 3 пункта. Доля пациентов, имевших клинический ответ на 26 неделе без необходимости дополнительной неотложной терапии, результат составил 59,7 % для пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с 39,7 %, для плацебо ($p = 0,0229$).

В исследовании ECU-MG-301 суммарный клинический ответ оценивался также по количественной шкале QMG, с помощью которой исследовали силу отдельных мышечных групп, как улучшение минимум на 5 пунктов. Доля клинических ответов на 26-й неделе без необходимости дополнительной неотложной терапии по показателю QMG составила 45,2 % для экулизумаба по сравнению с 19 % для плацебо ($p = 0,0018$).

Пациенты, которые ранее получали экулизумаб в исследовании ECU-MG-301, продолжали демонстрировать устойчивый эффект препарата 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 дополнительных 52 недель лечения препаратом.

В клинических исследованиях 22 (17,6 %) пожилых пациента с рефрактерной гМГ (возраст > 65 лет) получали лечение экулизумабом. Не было обнаружено существенных отличий в безопасности и эффективности, связанных с возрастом.

Экулизумаб не исследовался у детей с рефрактерной гМГ.

Оптическое устройство

Для оценки эффективности и безопасности экулизумаба в лечение пациентов с ОНМАР были использованы данные по 143 пациентам, полученные в рамках одного контролируемого исследования (исследование ECU-NMO-301), и по 119 пациентам, которые перешли в открытое расширенное исследование (исследование ECU-NMO-302). Исследование ECU-NMO-301 представляло собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3 для оценки лечения экулизумабом пациентов с ОНМАР.

В исследовании ECU-NMO-301 пациенты с ОНМАР с положительным результатом серологического теста на антитела против AQP4, и имеющие в анамнезе, по крайней мере, 2 рецидива в течение последних 12 месяцев или 3 рецидива в течение последних 24 месяцев, из которых, по крайней мере, 1 рецидив наблюдался в течение 12 месяцев до скрининга, и результатом по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) ≤ 7 , были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу экулизумаба ($n = 96$) или в группу плацебо ($n = 47$).

Пациентам было разрешено получить фоновую иммуносупрессивную терапию в стабильной дозе в течение всего исследования, за исключением ритуксимаба и митоксантрона.

Пациенты получали менингококковую вакцинацию, по крайней мере, за 2 недели до начала лечения экулизумабом или получали профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение до 2 недель после вакцинации. В программе клинических исследований ОНМАР доза экулизумаба у взрослых пациентов с ОНМАР составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дня в течение 4 недель, затем 1200 мг в неделю 5 ± 2 дня, далее 1200 мг каждые 14 ± 2 дня на протяжении исследования. Экулизумаб вводили в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут.

Первичной конечной точкой исследования ECU-NMO-301 было время до первого рецидива в ходе исследования, признанного независимым комитетом, не имевшим доступа к информации относительно полученного лечения. Значительное влияние на время до первого признанного рецидива в ходе исследования наблюдалось для экулизумаба в сравнении с плацебо (снижение относительного риска рецидива – 94 %; отношение рисков – 0,058; $p < 0,0001$). Пациенты, проходившие терапию экулизумабом, демонстрировали увеличение времени до первого диагностированного рецидива, как с сопутствующей терапией иммуносупрессантами, так и без её применения.

Частота признанных рецидивов в ходе исследования в годовом исчислении (ЧРГИ) (95 % ДИ) для экулизумаба по сравнению с плацебо составила 0,045 (0,013, 0,151), что представляет собой 95,5 % относительное снижение ЧРГИ в ходе исследования для

пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$).

По сравнению с плацебо-группой пациентов, у пациентов из группы лечения экулизумабом снижалась частота госпитализаций в год, связанных с рецидивом (0,04 для экулизумаба против 0,31 для плацебо, $p < 0,0001$), внутривенного введения кортикостероидов для лечения острых рецидивов (0,07 для экулизумаба против 0,42 для плацебо, $p \leq 0,0001$) и частота применения плазмообмена (0,02 для экулизумаба против 0,19 для плацебо, $p = 0,0001$).

Распределение изменений от исходного уровня до конца исследования по другим вторичным конечным точкам указывало в пользу лечения экулизумабом по сравнению с плацебо по всем показателям: неврологической инвалидизации (балл по шкале EDSS [$p = 0,0597$] и mRS [$p = 0,0154$]), функциональной инвалидизации (HAI [$p = 0,0002$]) и качества жизни (EQ-5D VAS [$p = 0,0309$] и индекса EQ-5D [$p = 0,0077$]). Промежуточный анализ клинических данных ECU-NMO-302 продемонстрировал, что на терапии экулизумабом наблюдается значительное клинически значимое снижение ЧРГИ, установленных лечащим врачом, на основании медианного изменения от ЧРГИ в анамнезе (за 24 месяца до скрининга в исследовании ECU-NMO-301) до ЧРГИ в ходе исследования ECU-NMO-302 (-1,829 [-6,38, 1,63]; $p < 0,0001$).

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

Оценка экулизумаба для лечения пациентов детского возраста с ОНМАР не проводилась.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

В рамках международного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы BCD-148–2/NOCTURN фармакокинетика препарата АЦВЕРИС была оценена на основании концентрации свободного экулизумаба (анти-C5 свободный) и связанного экулизумаба (анти-C5 связанный). Общая концентрация экулизумаба (анти-C5 общий) в крови пациента определялась как сумма свободного анти-C5 и связанного анти-C5.

Между группами АЦВЕРИС и Солирис не было выявлено статистически значимых различий ни по одному из фармакокинетических показателей, рассчитанных на основании концентрации общего анти-C5, свободного анти-C5 и связанного анти-C5 ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Фармакокинетические показатели экулизумаба (анти-C5 общий) в группах АЦВЕРИС и Солирис

Параметр	АЦВЕРИС	Солирис	p-значение
Статистика	(N = 14)	(N = 14)	
C_{min}			

n	14	14	
Медиана	95158	82106,5	
Н. квартиль	70756	54631	0,2603 ¹
В. квартиль	115814	99397	
C_{min,ss}			
n	14	14	
Медиана	157689,5	149246	
Н. квартиль	135260	54631	0,9817 ¹
В. квартиль	193159	202743	
C_{max,ss}			
n	14	14	
Медиана	624074	605399	
Н. квартиль	465760	446478	0,4484 ¹
В. квартиль	766830	673659	
C_{trough} Визит 6 (неделя 7)			
n	14	14	
Медиана	204218	198462	
Н. квартиль	159138	154526,8	0,8903 ¹
В. квартиль	267020	285558	
C_{trough} Визит 7 (неделя 9)			
n	14	14	
Медиана	199599	173181,7	
Н. квартиль	139269	127456	0,5657 ¹
В. квартиль	263560	304120	
C_{trough} Визит 8 (неделя 11)			
n	14	14	
Медиана	214815	202560,5	
Н. квартиль	141453	77647	0,4763 ¹
В. квартиль	302206	252781	
C_{trough} Визит 9 (неделя 13)			
n	14	14	
Медиана	214092	188114	
Н. квартиль	161028	67766	1,0000 ¹
В. квартиль	218742	314100	
C_{trough} Визит 16 (неделя 27)			
n	13	13	
Медиана	193159	177780	
Н. квартиль	168140	144768	0,7196 ¹
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.

Биотрансформация

Человеческие антитела под действием лизосомальных ферментов в клетках ретикулоэндотелиальной системы расщепляются до небольших пептидов и аминокислот.

Элиминация

Специальных исследований для оценки путей выведения экулизумаба не проводилось. Из-за большой молекулярной массы (148 кДа) экулизумаб не экскретируется в неизменном виде с мочой. Средний клиренс составляет $0,31 \pm 0,12$ мл/час/кг, средний объем распределения – $110,3 \pm 17,9$ мл/кг, а средний период полувыведения – $11,3 \pm 3,4$ дней. Исходя из этих данных, равновесное состояние достигается через 49–56 дней.

Фармакодинамическая активность экулизумаба прямо пропорционально зависела от его концентрации в плазме. При поддержании концентрации экулизумаба в плазме крове ≥ 35 мкг/мл у большинства пациентов отмечалась практически полная блокада гемолитической активности.

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

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

Особые группы пациентов

Специальные исследования для оценки фармакокинетики экулизумаба у особых групп пациентов с ПНГ или рефрактерной гМГ, исходя из пола, расы и возраста (гериатрического), или наличия почечной и печеночной недостаточности не проводились. Популяционный ФК анализ данных, собранных в ходе исследований у пациентов с ПНГ, аГУС, гМГ и ОНМАР, показал, что пол, раса, возраст (пожилые пациенты) или наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на ФК экулизумаба.

Дети

В исследовании M07-005 были оценены параметры фармакокинетики экулизумаба в педиатрической популяции пациентов с ПНГ. У семи пациентов в возрасте от 11 до 17 лет, при соблюдении рекомендованного режима дозирования в зависимости от веса, наименьший клиренс экулизумаба составил 0,0105 л/ч.

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).

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

- Рефрактерная генерализованная миастения гравис (гМГ) у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам.
- Оптиконевромиелит-ассоциированные расстройства (ОНМАР) у пациентов с положительным статусом антител к аквапорину 4 (AQP4) с рецидивирующим течением заболевания.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или к любому из вспомогательных веществ.
- Период грудного вскармливания.
- Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.
- Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

С осторожностью

Учитывая механизм действия экулизумаба, он должен с осторожностью назначаться пациентам с:

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

Применение при беременности в период грудного вскармливания

Беременность

Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.

В ходе исследований, проводившихся на огромном числе (менее 300) беременных женщин, принимавших экулизумаб, повышенного риска нарушений развития плода или

фетально-неонатальной интоксикации зафиксировано не было.

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.

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.

Период грудного вскармливания

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.

Женщины детородного возраста

Результаты экспериментальных исследований не показали наличия признаков репродуктивной токсичности, однако генотоксичность экулизумаба и влияние на фертильность у животных не изучались.

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

Фертильность

Специального исследования фертильности не проводилось.

Способ применения и дозы

Препарат АЦВЕРИС® не предназначен для внутривенного струйного или болюсного введения!

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

Внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 минут $\pm$ 10 минут) для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста.

Взрослые пациенты

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 $\pm$ 10 минут) 1 раз в неделю в течение 4 недель.

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

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

Взрослые пациенты

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 $\pm$ 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 $\pm$ 10 минут) на 5-ой неделе, с последующим введением 1200 мг препарата АЦВЕРИС® каждые 14 ± 2 дней.

Дети

Для пациентов с аГУС моложе 18 лет доза препарата АЦВЕРИС® определяется в зависимости от веса ребенка и приведена в Таблице 1.

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

Таблица 1. Доза препарата АЦВЕРИС® в зависимости от веса ребенка для пациентов с аГУС моложе 18 лет.

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40 кг	900 мг 1 раз в неделю x 4	1200 мг на 5-й неделе; затем 1200 мг каждые 2 недели
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

Препарат АЦВЕРИС® не был изучен при применении у пациентов с ПНГ и весом менее 40 кг. Выбор дозы препарата АЦВЕРИС® для данных пациентов основан на режиме Lft.148.1.EAEU-RU.01.02

дозирования экулизумаба для пациентов с аГУС и весом менее 40 кг. Препарата АЦВЕРИС® не изучался в клинических исследованиях у детей с рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Дополнительное введение препарата

Для взрослых пациентов с аГУС и ГМГ и ОНМАР и детей с аГУС требуется введение дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС® в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежзамороженной плазмы. Данные о дополнительной дозе приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации о введение дополнительной дозы препарата АЦВЕРИС® в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежзамороженной плазмы для взрослых пациентов с аГУС и ГМГ и ОНМАР и детей с аГУС.

Вид процедуры	Предыдущая доза экулизумаба	Дополнительная доза экулизумаба после каждой процедуры	Время введения дополнительной дозы экулизумаба
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	
Вливание свежзамороженной плазмы (СЗП)	≥ 300 мг	300 мг на каждое введение СЗП	За 60 минут до вливания СЗП

Контроль в процессе лечения

В ходе лечения пациентов с аГУС нужно контролировать симптомы ТМА. Рекомендуется пожизненное лечение препаратом АЦВЕРИС®, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения (см. раздел «Особые указания»).

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 «Особые указания»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Препарата 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.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Коррекции дозы препарата АЦВЕРИС® в данной группе пациентов не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Специальных исследований эффективности и безопасности экулизумаба у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось (см. раздел «С осторожностью»).

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.

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).

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

Готовый раствор хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С.

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

Рекомендуется пожизненное лечение препаратом АЦВЕРИС[®], за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Побочное действие

Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальной фазе лечения), тогда как из всех менингококковых инфекций самой распространенной серьезной нежелательной реакцией является менингококковый сепсис.

Ниже, в Таблице 3, представлены сводные данные о нежелательных реакциях, отмеченных в ходе 30 завершенных и одного незавершенного клинических исследований, которые включали 1503 пациентов, принимавших экулизумаб в группах комплемент-опосредованных заболеваний, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ОНМАР.

Нежелательные реакции при применении экулизумаба указаны, в соответствии с в соответствии с международным словарем нежелательных реакций MedDRA и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: «очень часто» ($\geq 1/10$); «часто» ($\geq 1/100$, $< 1/10$); «нечасто» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); «редко» ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); и «очень редко» ($< 1/10000$).

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ОНМАР, принимавших экулизумаб.

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	Аспергиллез ^b , артрит бактериальный ^b , гонококковые инфекции урогенитального тракта, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго, гингивит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования				Миелодиспластический синдром, меланома

(включая кисты и полипы)				
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, нарушение 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	
Желудочно-кишечные нарушения		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, скелетной 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, гриппоподобный синдром	Ощущение дискомфорта в груди, астения, боль в груди, боль в месте введения, озноб	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, снижение гематокрита, снижение гемоглобина	Положительная проба Кумбса ^b
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Неспецифические реакции в месте введения	

* – подробная информация представлен в разделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

** – канцерогенный потенциал в экспериментах на животных не изучался.

^a = менингококковые инфекции, включают следующую группу: Менингококковый сепсис, менингококковый менингит, нейсерияльная инфекция.

^b = побочные реакции, выявленные в постмаркетинговых отчетах.

^c = абсцесс включает в себя следующую группу: абсцесс конечности, абсцесс толстой кишки, почечный абсцесс, подкожный абсцесс, абсцесс зуба, абсцесс печени и селезенки, периректальный абсцесс, ректальный абсцесс.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о случаях сепсиса, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/sulflava*, *Neisseria spp.*

Антитела к экулизумабу определяли у 2 % пациентов с ПНГ и у 3 % пациентов с аГУС и 2 % пациентов с ОНМАР, получавших лечение препаратом. В плацебо-контролируемом исследовании рефрактерной гМГ не наблюдалось антител против препарата. Повышение

иммуногенности организма характерно для всех белковых препаратов.

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

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

Дети

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

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

Экулизумаб не был исследован на пациентах детского возраста с рефрактерной гМГ или ОНМАР.

Препарат АЦВЕРИС® в клинических исследованиях не применялся у детей в возрасте до 18 лет.

Пожилые

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 завершенных исследований, 934 пациентов) при заболеваниях, не связанных с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ОНМАР, выявил 1 случай менингококкового менингита у невакцинированного пациента с идиопатической мембранозной гломерулонефropатией.

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

Данные переносимости и безопасности, полученные в рамках клинического исследования

III фазы BCD-148-2/NOCTURN препарата АЦВЕРИС®

В ходе клинического исследования хотя бы одно нежелательное явление/серьезное нежелательное явление, связанное по мнению исследователей с терапией, было зарегистрировано у 2 из 14 (14,29%) пациентов в группе препарата АЦВЕРИС®. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными по мнению исследователей с терапией, были нарушения со стороны крови и лимфатической системы (степени тяжести указаны

согласно СТСАЕ v.5.0):

Лимфопения, степень 2

Лейкопения, степень 2

Нейтропения, степень 2,3

Лимфоцитоз, степень 2

Также была зарегистрирована:

Головная боль, степень 2.

Профиль безопасности препарата АЦВЕРИС® был благоприятным и, в целом, соответствовал известным данным о препаратах моноклональных антител к C5 компоненту комплемента.

Формирования связывающих антител к препарату АЦВЕРИС® не было выявлено.

Передозировка

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия не проводились. Результаты экспериментальных исследований не показали наличия перекрестной реактивности.

Вследствие потенциального ингибирующего действия на комплемент-зависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

Длительное лечение внутривенным иммуноглобулином человека (IVIg) может влиять на эндосомальную рециркуляцию моноклональных антител, в том числе экулизумаба, неонатальными Fc-рецепторами и, соответственно, привести к снижению концентрации экулизумаба в сыворотке. При одновременном применении экулизумаба и IVIg лекарственное взаимодействие не изучалось.

Фармацевтическое взаимодействие

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

Особые указания

Применение препарата АЦВЕРИС® должно проводиться под наблюдением врача.

Не вводить препарат внутривенно струйно!

Экулизумаб 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 уменьшить вероятность инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии препаратом АЦВЕРИС®. Пациентам, которым лечение препаратом АЦВЕРИС® было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибактериальную терапию в течение 2 недель после вакцинации. Все пациенты также должны быть ревакцинированы, согласно существующим в РФ стандартам. Рекомендованы вакцины против серотипов менингококка A, C, Y, W135 и B (если доступна). В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. Случаи серьезных или смертельных менингококковых инфекций были зарегистрированы у пациентов, получавших экулизумаб.

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

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

Вакцинация может активировать систему комплемента (см. раздел Иммунизация).

Другие системные инфекции

Механизм действия экулизумаба также предполагает возможность активизации латентной инфекции, хотя данные клинических исследований не выявили различий в частоте, тяжести или локализации инфекций у пациентов, получавших экулизумаб и плацебо. Тем не менее пациенты должны быть предупреждены о возможности активизации потенциально серьёзных инфекций на фоне лечения препаратом АЦВЕРИС®, а также их возможных признаках и симптомах.

Пациентам с активными системными инфекциями следует вводить препарат АЦВЕРИС® с осторожностью из-за его механизма действия. Экулизумаб блокирует активацию терминального комплемента; поэтому у пациентов может наблюдаться повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно *Neisseria* и инкапсулированным бактериям. Сообщалось о серьёзном инфицировании видами *Neisseria* (кроме *N. meningitidis*), включая распространённые гонококковые инфекции.

Лечащий врач также должен сообщить пациенту о способах профилактики гонорей.

Инфузионные реакции

Назначение препарата АЦВЕРИС® может вызывать инфузионные реакции, аллергические реакции или реакции повышенной чувствительности (включая анафилактическую реакцию), хотя в течение 48 часов нарушения иммунной системы у пациентов, получавших экулизумаб, не отличались от нарушений иммунной системы у пациентов с ПНГ и аГУС, рефрактерной гМГ, ОНМАР получавших лечение плацебо; это также показали и другие исследования, проведенные в отношении экулизумаба. В клинических исследованиях у пациентов, у которых не было ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ОНМАР, отмечались инфузионные реакции, из-за которых пришлось прервать введение экулизумаба. У всех пациентов с инфузионными реакциями введение препарата АЦВЕРИС® необходимо прекратить и назначить соответствующее медикаментозное лечение.

Иммуногенность

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 случая из 100 (3 %).

В 1 случае из 100 (1 %) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление низкого титра нейтрализующих антител. В плацебо-контролируемом исследовании ни у одного (0/62) из пациентов с рефрактерной гМГ, получавших экулизумаб, не было выявлено антител к препарату после 26-недельного активного лечения.

В плацебо-контролируемом исследовании ОНМАР у 2 из 96 (2 %) пациентов, получавших экулизумаб, были обнаружены антитела к лекарственному средству (АЛС) после исходной отметки. 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 препаратом АЦВЕРИС® всем пациентам с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ОНМАР рекомендуется пройти полную вакцинацию в соответствии с Национальным календарем проведения профилактических прививок. Кроме того, по крайней мере за 2 недели до начала лечения препаратом АЦВЕРИС®, всем пациентам в обязательном порядке должна быть введена менингококковая вакцина. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В (если доступна) для профилактики менингококковой инфекции.

Пациенты, которым лечение препаратом АЦВЕРИС®, было начато ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибиотикотерапию в течение 2 недель после

вакцинации.

Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы также против гемофильной палочки и пневмококка в строгом соответствии с Национальным календарем прививок.

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

Следовательно, 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 АЦВЕРИС®.

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Рефрактерная гМГ

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

Оптическоевросмелит-ассоциированные расстройства

При снижении дозы или отмене иммуносупрессивной терапии за пациентами должно вестись тщательное наблюдение для выявления признаков и симптомов потенциального рецидива ОНМАР.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

У пациентов с ПНГ на фоне лечения препаратом АЦВЕРИС®, для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза, необходимо определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Лабораторный контроль при лечении аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения препаратом АЦВЕРИС® контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности ЛДГ и креатинина 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 препаратом АЦВЕРИС® была прекращена, должны

находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке выше, чем до начала терапии препаратом АЦВЕРИС®, в совокупности с одним из следующих показателей: снижение более чем на 25 % популяции клеток ПНГ (при отсутствии эффекта разведения в случае трансфузии) в течение 1 недели или раньше; концентрация гемоглобина менее 50 г/л или ее снижение более чем на 40 г/л за 1 неделю или раньше; появление стенокардии или нарастание ее тяжести; нарушения психики; повышение концентрации креатинина в крови на 50 % или тромбоз. Длительность наблюдения за пациентами после прекращения лечения препаратом АЦВЕРИС® должна составлять не менее 8 недель.

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

Прекращение лечения пациентов с аГУС

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

симптомами тяжелых осложнений тромботической микроангиопатии. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений тромботической микроангиопатии у пациентов с аГУС после отмены препарата.

Признаками проявлений ТМА после отмены препарата АЦВЕРИС® 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 препаратом АЦВЕРИС®; увеличение концентрации креатинина в сыворотке на 25 % и выше, по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии препаратом АЦВЕРИС®; или увеличение сывороточной активности ЛДГ на 25 % и выше, по сравнению с исходным значением или минимальным значением во время терапии препаратом АЦВЕРИС®; или (2) любой из следующих симптомов: изменение психики, судороги, стенокардия, одышка, тромбоз.

В случае развития тяжелых осложнений ТМА после прекращения лечения препаратом АЦВЕРИС®, рекомендуется возобновить терапию препаратом АЦВЕРИС®, 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 рефрактерной гМГ:

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

Прекращение лечения ОНМАР

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

Оставшийся в шприце неиспользованный препарат не подлежит хранению и должен быть утилизирован, согласно местным требованиям.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

После разведения раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) для инъекций данное лекарственное средство содержит 0,4309 г натрия на 240 мл в максимальной дозе, что эквивалентно 21,55 % от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого человека.

После разведения раствором хлорида натрия 4,5 мг/мл (0,45 %) для инъекций данное лекарственное средство содержит 0,2185 г натрия на 240 мл в максимальной дозе, что эквивалентно 10,92 % от рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы в 2 г натрия для взрослого.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не выявили негативного влияния экулизумаба, тем не менее, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения препаратом (например, головной боли, головокружения, слабости), нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

По 30 мл препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловыми пробками с тефлоновым покрытием с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в картонной пачке для защиты от воздействия света.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна,
п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Производитель

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна,
п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна,
п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34, e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru.

Руководитель направления регистрации
лекарственных средств в РФ и странах СНГ
АО «БИОКАД»

Чуракова Н.В.
«___» _____ 20__ г.