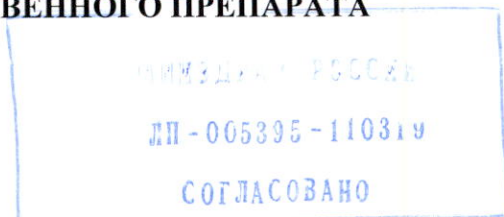


ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
Элизария®



**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Элизария®

**Международное непатентованное наименование:** экулизумаб.

**Лекарственная форма:** Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**Состав.** 1,0 мл концентрата содержит

*действующее вещество:* экулизумаб (rEclz) – 10,0 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций – до 1,0 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** Иммунодепрессивное средство.

**Код АТХ:** L04AA25

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), 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.

Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. 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.

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

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

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Пароксизмальная ночная гемоглинурия*

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 тромбозмболических 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.

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.

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 значительно

уменьшалась потребность в гемотрансфузиях, до полной отмены, улучшалось общее состояние пациентов.

#### *Атипичный гемолитико-уремический синдром*

Эффективность и безопасность экулизумаба изучалась в ходе проспективных клинических исследований во взрослой и детской популяциях с общим числом 100 пациентов (с недавно диагностированным аГУС и признаками ТМА; 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 – 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 (у 4 % и 53 % пациентов, соответственно), сохраняющееся в течение двух лет, и нормализация гематологических показателей (76 % и 90 % пациентов, соответственно) с положительной динамикой в течение двух лет.

#### **Фармакокинетика**

##### *Метаболизм*

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

##### *Выведение*

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

У здоровых добровольцев были получены следующие средние значения ФК параметров:  $C_{\max}$  – 158,97 мкг/мл;  $T_{1/2}$  – 81,90 ч; средний объем распределения – 4,24 л и клиренс – 40,97 мл/ч. У пациентов с ПНГ в период индукции терапии  $C_{\max}$  – 257,78 мкг/мл;  $T_{1/2}$  – 77,45 ч; клиренс – 30,43 мл/ч; средний объем распределения при достижении равновесной концентрации – 2,84 л. У пациентов с ПНГ в период поддерживающей терапии:  $C_{\max}$  – 351,35 мкг/мл;  $T_{1/2}$  – 375,08 ч; клиренс – 11,97 мл/ч; средний объем распределения – 3,80 л. Средние значения концентрации экулизумаба перед очередным введением препарата (Strough) у большинства пациентов превышали 35 мкг/мл – минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ. Все фармакокинетические параметры характеризовались высокой вариабельностью.

Фармакокинетика экулизумаба в педиатрической популяции оценивалась в клиническом исследовании у 7 пациентов с ПНГ в возрасте от 11 до 17 лет. При соблюдении рекомендованного режима дозирования в зависимости от веса, наименьший клиренс экулизумаба составил 0,0105 л/ч.

Зависимость фармакокинетики экулизумаба от пола, расы, функциональной активности печени или почек не изучалась.

### **Показания к применению**

Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (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;
- атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата.
- 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 препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с:

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

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.

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

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

## Способ применения и дозы

Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста.

### Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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

*Начальный цикл:* 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель.

*Поддерживающая терапия:* 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые  $14 \pm 2$  дней.

Для пациентов с ПНГ моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
$\geq 40$ кг	600 мг 1 раз в неделю x 4	900 мг на 5-й неделе; затем 900 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

### Атипичный гемолитико-уремический синдром

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

*Начальный цикл:* 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель.

*Поддерживающая терапия:* 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые  $14 \pm 2$  дней.

Для пациентов с аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
$\geq 40$ 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

Введение дополнительной дозы препарата Элизария® требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежезамороженной плазмы:

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Элизария®	Дополнительная доза препарата Элизария® после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Элизария®
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
	$\geq 600$ мг	600 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	

Вливание свежезамороженной плазмы	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу свежезамороженной плазмы	За 60 минут до вливания каждой единицы свежезамороженной плазмы
-----------------------------------	----------	---	---

### *Контроль в процессе лечения*

В ходе лечения пациентов с аГУС нужно контролировать симптомы ТМА. Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Элизария<sup>®</sup>, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Для внутривенного введения приготовленного раствора препарата Элизария<sup>®</sup> 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 Элизария<sup>®</sup> 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.

### ***Особенности применения у особых групп пациентов***

#### *Применение у пожилых пациентов*

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

#### *Применение у пациентов с нарушениями функции почек*

Коррекции дозы препарата Элизария<sup>®</sup> в данной группе пациентов не требуется.

#### *Применение у пациентов с нарушениями функции печени*

Специальных исследований эффективности и безопасности препарата Элизария<sup>®</sup> у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось (см. раздел «Меры предосторожности при применении»).

### ***Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии***

Не смешивать препарат Элизария<sup>®</sup> при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), отберите все содержимое флакона/флаконов с препаратом Элизария<sup>®</sup> и перенесите 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 с содержанием 5,0 мг/мл экулизумаба должен составлять: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы

900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

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

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

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

### **Побочное действие**

Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. Ниже представлены сводные данные о нежелательных реакциях, отмеченных в ходе клинических исследований, а также в постмаркетинговом периоде у пациентов с ПНГ или аГУС, получавших терапию референтным препаратом, в соответствии с поражением органов и систем органов (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» ( $< 1/10000$ ).

<b>Органы и системы</b>	<b>Очень часто <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Часто <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Нечасто <math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Редко <math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Очень редко <math>&lt; 1/10000</math></b>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Лейкопения, тромбоцитопения, гемолиз	Коагулопатия, агглютинация эритроцитов, нарушение свертывания крови, анемия, лимфопения		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Ощущение сердцебиения		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>			Звон в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)		
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>			Гипертиреоз		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			Раздражение конъюнктивы, неясное зрение		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		Боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота	Вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах, перитонит		
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		Ощущение дискомфорта в грудной клетке, озноб, слабость, отеки, повы-	Боль в грудной клетке, парестезия, кровоподтек и боль в месте введения, ощущение «жа-		

		шение температуры тела, астения, гриппоподобный синдром	ра»		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				Желтуха	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		Анафилактические реакции		Реакции повышенной чувствительности	
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		Инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, в том числе вирусные, назофарингит, бронхит, герпес слизистой оболочки полости рта, менингококковый сепсис, бактериальный артрит, аспергиллез		Инфекции нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, цистит, синусит, инфекции тканей зуба и десен, абсцессы и воспаления подкожной клетчатки, грибковые инфекции, грипп, инфекции <i>Neisseria</i> и <i>Haemophilus</i> , импетиго, менингококковый менингит, сепсис, септический шок, пневмония	
<i>Травмы, отравления и процедурные осложнения</i>				Неспецифические реакции в месте введения	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		Положительная проба Кумбса		Повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, снижение гемоглобина и гематокрита	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		Снижение аппетита		Анорексия	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		Артралгия, боль в спине, миалгия, боль в шее, боль в конечностях, боль в костях, мышечные спазмы		Припухлость суставов, тризм	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>				Миелодиспластический синдром, меланома	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Периферическое головокружение, дисгевзия		Обморок, тремор, парестезия	
<i>Нарушения психики</i>				Необычные сновидения, тревога, депрессия, бессонница, перепады настроения, нарушения сна	



<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			Гематурия, нарушение функции почек, дизурия		
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>			Нарушения менструального цикла, спонтанная эрекция		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Кашель, отек слизистой оболочки носа, боль в гортани и глотке, диспноэ, ринорея	Кровохарканье, першение в горле		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		Алопеция, кожный зуд, кожная сыпь	Крапивница, дерматит, эритема, петехии, нарушение пигментации кожи, гипергидроз, сухость кожи		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Снижение артериального давления	Гематома, повышение артериального давления, злокачественная гипертензия, «приливы» крови, заболевания вен		

### ***Дополнительная информация***

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

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

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

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

### ***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.

### ***Пациенты с другими заболеваниями***

#### ***Данные по безопасности, полученные из других клинических исследований***

Обобщенный анализ данных всех клинических исследований, проведенных с экулизумабом (11 исследований, 716 пациентов) при 6 иных нозологических формах, чем ПНГ и аГУС, выявил 1 случай менингококкового менингита у невакцинированного пациента с

идиопатической мембранозной гломерулонефропатией.

В отношении других НЯ, анализ данных всех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов, не страдающих ПНГ (526 пациентов получали экулизумаб, 221 пациент – плацебо), с частотой 2 % или более, чем в группе плацебо, выявил следующие НЯ: инфекции верхних дыхательных путей, высыпания и повреждения.

### **Передозировка**

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Фармацевтическое*

Препарат Элизария<sup>®</sup> 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 Элизария<sup>®</sup> должно проводиться под наблюдением врача-гематолога.

Не вводить внутривенно струйно!

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

#### *Женщины детородного возраста*

Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Элизария<sup>®</sup> и в течение 5 месяцев после его завершения.

*Менингококковая инфекция:* механизм действия препарата Элизария<sup>®</sup> 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 Элизария<sup>®</sup>. Пациентам, которым лечение препаратом Элизария<sup>®</sup> 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.

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.

#### *Другие системные инфекции*

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

#### *Инфузионные реакции*

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

#### *Иммуногенность*

Низкий титр 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 препарату в 3 случаях из 100 (3 %).

В 1 случае из 100 (1 %) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление нейтрализующих антител. Не обнаружено корреляции титра антител и клинической эффективности препарата или его побочного действия.

#### *Иммунизация*

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

#### *Антикоагулянтная терапия*

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии не должны изменяться в связи с назначением препарата Элизария<sup>®</sup>.

#### *Лабораторный контроль при лечении ПНГ*

У пациентов с ПНГ на фоне лечения препаратом Элизария<sup>®</sup>, 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  $14 \pm 2$  дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

#### *Лабораторный контроль при лечении аГУС*

У пациентов с аГУС на фоне лечения препаратом Элизария<sup>®</sup> контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности лактатдегидрогеназы и креатинина в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, определяемая рамками  $14 \pm 2$  дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

#### *Прекращение лечения пациентов с ПНГ*

Пациенты, у которых терапия препаратом Элизария<sup>®</sup> 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 Элизария<sup>®</sup>, в совокупности с одним из следующих показателей: снижение более чем на 25 % популяции клеток ПНГ (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; 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 Элизария<sup>®</sup> 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 Элизария<sup>®</sup>. 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 aГУС, которым прекратили лечение экулизумабом, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений тромботической микроангиопатии. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений тромботической микроангиопатии у пациентов с aГУС 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  $\leq 25\%$ , по сравнению с исходным значением или максимальным числом тромбоцитов во время лечения экулизумабом; увеличение концентрации креатинина в сыворотке на  $\geq 25\%$ , по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии экулизумабом; или увеличение сывороточной активности ЛДГ на  $\geq 25\%$ , по сравнению с исходным значением или минимальным значением во время терапии экулизумабом; или (2) любой из следующих симптомов: изменение психики, судороги, стенокардия, одышка, тромбоз.

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

#### *Вспомогательные вещества*

Пациентам, находящимся на строгой бессолевой диете, нужно иметь в виду, что каждый флакон препарата содержит 5,0 ммоль натрия.

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

#### **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**

По 30 мл концентрата во флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

1 флакон с концентратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года 6 мес.

Не применять позже срока, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Держатель регистрационного удостоверения**

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

### **Производитель**

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

### **Организация, принимающая претензии от потребителей**

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,  
ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Представитель  
АО «ГЕНЕРИУМ»



Рябцева С. М.