

**ЭЛИЗАРИЯ® (ЭКУЛИЗУМАБ)**

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Важная информация по серьезным  
нежелательным явлениям (реакциям)**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕПАРАТ ЭЛИЗАРИЯ® .....	3
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭЛИЗАРИЯ® .....	3
ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ .....	3
Риск развития тяжелой инфекции и сепсиса.....	3
Влияние вакцинации на течение основного заболевания.....	4
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ .....	4
Менингококковая инфекция .....	4
Другие системные инфекции.....	5
ДРУГИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ .....	6
Инфузионные реакции, включая анафилаксию.....	6
Иммуногенность .....	6
РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕКРАЩЕНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭЛИЗАРИЯ® ..	6
Тяжелый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ .....	6
Тромботическая микроангиопатия у пациентов с аГУС .....	7
Ухудшение состояния у пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис	7
Ухудшение состояния у пациентов с оптикомиелит-ассоциированными расстройствами ..	7
СООБЩЕНИЕ СВЕДЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.....	7
ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ .....	8
ЗАМЕТКИ .....	9

**Цель данного Руководства – предоставить информацию медицинским работникам по проведению профилактических мероприятий, выявлению, мониторингу и/или надлежащей тактике при особых проблемах безопасности, связанных с применением экулизумаба.**

## **ПРЕПАРАТ ЭЛИЗАРИЯ®**

Препарат ЭЛИЗАРИЯ® (МНН: экулизумаб) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с компонентом C5 комплемента человека.

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. Экулизумаб не влияет на содержание ранних компонентов комплемента, которые необходимы для опсонизации микроорганизмов, инициации иммунного ответа (как гуморального, так и клеточного) и выведения иммунных комплексов.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭЛИЗАРИЯ®**

Препарат ЭЛИЗАРИЯ® (экулизумаб) показан для лечения взрослых пациентов и детей с:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективность препарата 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).

Препарат ЭЛИЗАРИЯ® (экулизумаб) показан для лечения взрослых пациентов с:

- рефрактерной генерализованной миастенией гравис (ГМГ) с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR);
- оптикомиелит-ассоциированными расстройствами (ОНМАР) с наличием антител к аквапорину 4 (AQP4) с рецидивирующим течением заболевания.

## **ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ**

### **Риск развития тяжелой инфекции и сепсиса**

Ввиду особенностей механизма действия при применении препарата ЭЛИЗАРИЯ® увеличивается риск развития тяжелых инфекций, особенно менингококковой инфекции, возбудителем которой является *Neisseria meningitidis*, и обусловленного ими сепсиса.

Чтобы свести к минимуму риск развития инфекций и их неблагоприятного исхода, необходимо выполнять следующие действия:

#### **Менингококковая инфекция: вакцинация и антибиотикопрофилактика**

- Проводить вакцинацию против менингококковой инфекции, по крайней мере, за 2 недели до начала применения препарата ЭЛИЗАРИЯ®, если риск задержки начала лечения препаратом ЭЛИЗАРИЯ® не превышает риск развития менингококковой инфекции.
- Применять рекомендованные вакцины против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и В (если доступна).
- Проводить вакцинацию в соответствии с действующими национальными руководствами.

- В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. При выборе антибактериального препарата для лечения менингококковой инфекции необходимо строго следовать официальным рекомендациям.
- Вести наблюдение за пациентами на предмет наличия ранних признаков менингококковой инфекции. При подозрении на инфекцию - обследовать и при необходимости назначить антибиотикотерапию.
- Детям и взрослым пациентам при наличии противопоказаний к применению менингококковой вакцины, а также пациентам, которым препарат ЭЛИЗАРИЯ® назначается ранее, чем через 2 недели после вакцинации, необходимо проводить профилактическую антибиотикотерапию до истечения 2 недель после вакцинации или в течение всего периода лечения препаратом, если вакцинация не проводилась.
- **Пациенты с гМГ:** применение некоторых антибиотиков было связано с ухудшением симптомов гМГ.

#### **Гемофильная и пневмококковая инфекция у детей: вакцинация**

- **Пациенты с ПНГ и аГУС:** пациенты младше 18 лет должны быть провакцинированы против *Haemophilus influenzae* и пневмококковых инфекций в соответствии с национальными рекомендациями по вакцинации для каждой возрастной группы не менее чем за 2 недели до начала терапии препаратом ЭЛИЗАРИЯ®.

#### **Влияние вакцинации на течение основного заболевания**

Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента, в результате чего у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ОНМАР, может наблюдаться усиление проявлений и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (у пациентов с ПНГ), ТМА (у пациентов с аГУС), обострение (у пациентов с МГ) или рецидив (у пациентов с ОНМАР). Следовательно, после вакцинации необходимо внимательно наблюдать за проявлением симптомов заболеваний у пациентов.

### **ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ**

#### **Менингококковая инфекция**

- **Сепсис** - частое проявление менингококковой инфекции у пациентов, получающих экулизумаб.
- **Ведите наблюдение** за пациентами на предмет наличия ранних признаков менингококковой инфекции.
- **Немедленно проводите обследование** при подозрении на инфекцию и при необходимости назначайте антибиотикотерапию.
- **Предоставьте пациентам, которым проводится лечение экулизумабом, Информационную брошюру пациента/родителей пациента. Объясните содержание этой брошюры, чтобы пациенты были осведомлены о возможных серьезных инфекциях, их признаках и симптомах, в число которых входят:**

- головная боль, сопровождающаяся тошнотой или рвотой
- головная боль с ригидностью затылочных мышц
- лихорадка
- сыпь
- спутанность сознания
- сильные мышечные боли, сопровождающиеся гриппоподобными симптомами
- высокая чувствительность к свету

**У младенцев** дополнительно к вышеперечисленным признакам и симптомам могут также наблюдаться:

- учащенное дыхание
- холодные ладони и стопы
- отказ от еды и/или рвота
- необычный плач или стоны
- ребенку не нравится, когда его берут на руки
- ребенок сонный, вялый или не откликается в ответ на обращение к нему

**У детей старшего возраста** дополнительно к вышеперечисленным признакам и симптомам могут также наблюдаться:

- скованность в мышцах шеи
- сонливость или трудности с пробуждением
- раздражительность
- дрожь и боль в ногах

- **Предоставьте пациентам, которым проводится лечение экулизумабом, Карточку безопасности пациента** и объясните, что они должны всегда носить ее с собой во время лечения и в течение 8 месяцев после его окончания и показывать медицинским работникам, к которым они обращаются.
- Обсудите пользу и риск, связанные с применением экулизумаба, с пациентами/родителями пациентов.
- **Проинформируйте пациентов о том, что в случае подозрения на развитие какой-либо инфекции, им следует срочно обратиться к врачу.**

**Убедитесь, что родители/законные представители новорожденных и младенцев могут уверенно определять типичные симптомы головной боли, лихорадки и скованности в шее, а также научите их определять другие симптомы у младенцев, включая малоподвижность, раздражительность, рвоту и нарушение аппетита. Акцентируйте их внимание на необходимости обращения за неотложной медицинской помощью в случае подозрения на развитие какой-либо инфекции.**

## Другие системные инфекции

### *Инфекции, вызванные возбудителями видов *Neisseria**

В связи с особенностями механизма действия препарата ЭЛИЗАРИЯ®, лечение должно проводиться с осторожностью у пациентов с активными системными инфекциями (особенно вызванными *Neisseria* и инкапсулированными бактериями). Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных *Neisseria* (помимо *Neisseria meningitidis*), включая распространенные гонококковые инфекции.

Необходимо проинформировать пациентов о мерах по профилактике гонореи, основываясь на общих рекомендациях по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, включающих использование барьерных методов контрацепции (презервативов) у сексуально активных пациентов.

### **Аспергиллез**

Сообщалось о случаях аспергиллеза, некоторые из которых приводили к летальному исходу, у пациентов, получавших экулизумаб.

Следует учитывать такие факторы риска, как длительный прием стероидов, иммуносупрессивную терапию, тяжелую панцитопению, пребывание в местах проведения строительных работ или сноса зданий, а также ранее существовавшие поражение легких или аспергиллез. Если до начала лечения экулизумабом выявлен один из вышеперечисленных факторов риска, рекомендуется принять соответствующие меры по снижению риска развития аспергиллеза.

## **ДРУГИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

### **Инфузионные реакции, включая анафилаксию**

Внутривенное введение препарата ЭЛИЗАРИЯ®, как и введение других белковых препаратов, может привести к развитию инфузионных реакций или сопровождаться реакциями гиперчувствительности, включая анафилаксию.

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® общее время инфузии не должно превышать 2 часов для взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 до 18 лет, и 4 часов – для детей младше 12 лет.

### **Иммуногенность**

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших экулизумаб, отмечены редкие случаи появления антител к препарату, при этом взаимосвязи между наличием антител и клиническим ответом или побочными эффектами не выявлено.

## **РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕКРАЩЕНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭЛИЗАРИЯ®**

### **Тяжелый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ**

Пациенты с ПНГ, которые начинают лечение препаратом ЭЛИЗАРИЯ®, должны продолжать прием препарата при улучшении состояния.

Пациенты, у которых терапия препаратом ЭЛИЗАРИЯ® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза в течение не менее 8 недель. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке выше, чем до начала терапии препаратом ЭЛИЗАРИЯ®, 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.

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®.

### **Тромботическая микроангиопатия у 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. Рекомендуется пожизненное лечение препаратом ЭЛИЗАРИЯ®, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Пациенты с аГУС, которым прекратили лечение экулизумабом, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за признаками и симптомами тяжелых осложнений ТМА. Мониторинга может быть недостаточно для предсказания или предотвращения тяжелых проявлений ТМА 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  $\leq 25\%$ , 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.

### **Ухудшение состояния у пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис**

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

### **Ухудшение состояния у пациентов с оптикомиелит-ассоциированными расстройствами**

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.

### **СООБЩЕНИЕ СВЕДЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ**

Очень важно сообщать информацию о нежелательных реакциях, возникших при применении зарегистрированного лекарственного препарата. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях, возникших при применении препарата ЭЛИЗАРИЯ®, в компанию АО «ГЕНЕРИУМ», отправив электронное письмо по адресу: [pv@generium.ru](mailto:pv@generium.ru) или позвонив по телефону: +7 (495) 988-47-97 (Россия).

**ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ**

1. SOLIRIS® (eculizumab). Physician's Guide. Important Information for Patients about Serious Adverse Events or Reactions with Eculizumab. Version 1 revised in April 2020.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®. ГРЛС, регистрационный номер ЛП-005395.

**АО «ГЕНЕРИУМ»**

Юридический адрес: 601125, Россия,  
Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273  
Тел./факс: +7 (49243) 7 25 20  
Московский офис: 123112, г. Москва,  
ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2  
Тел./факс: +7 (495) 988 47 94  
info@generium.ru / [www.generium.ru](http://www.generium.ru)



