

*«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2022 ж. «08» желтоқсан
№ N058853 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН*

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

Саудалық атауы

Элимаб

Халықаралық патенттелмеген атауы

Экулизумаб

Дәрілік түрі, дозалануы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 10 мг/мл

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялық препараттар. Иммуносупрессанттар. Селективті иммуносупрессанттар. Экулизумаб

АТХ коды: L04AA25

Қолданылуы

Элимаб препараты ересектер мен балаларда мынаны емдеуге арналған:

- пароксизмальді түнгі гемоглобинурия (ПТГ).

Экулизумабтың тиімділігі анамнездегі гемотрансфузияларға қажеттілігіне карамастан, гемолиз және аурудың жоғары белсенділігін куәландыратын іле-спелі клиникалық симптомдары бар пациенттерде расталған.

- атипті гемолиздік-уремиялық синдром (аГУС).

Элимаб препараты ересек пациенттерді емдеуге арналған:

- ацетилхолин рецепторларына (AChR) антиденелері бар рефрактерлі жайылған миастения грависі (ЖМГ);
- аквапорин-4 (AQP4) антиденелердің болуымен және аурудың қайталанатын ағымымен оптиконевромиелит-астасқан бұзылуларды (ОН-МАБ).

Элимаб

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа (эулизумабқа), атжалман ақуыздарына немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық;
- *Neisseria meningitidis* белсенді инфекциясы;
- *Neisseria meningitidis* қарсы вакцинацияның болмауы (егер вакцинациядан кейін 2 апта ішінде тиісті профилактикалық антибиотиктік емі болмаса).

Қолдану кезінде қажетті сақтандыру шаралары

Элимаб препаратының әсер ету механизмі ескере отырып, оны белсенді жүйелі инфекциялары бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек. Сондай-ақ, Элимаб препаратын бауыр функциясы бұзылған (клиникалық тәжірибенің болмауына байланысты) пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Дәрілік өзара әрекеттесуге зерттеу жүргізілген жоқ. Дәрілік өзара әрекеттесуді зерттеу жүргізілген жоқ. Эулизумабтың ритуксимабтың комплементке тәуелді цитоуыттылығын әлеуетті тежейтін әсері негізінде эулизумаб ритуксимабтың күтілетін фармакодинамикалық әсерлерін төмендетуі мүмкін.

Адам иммуноглобулинін (IVIg) вена ішіне ұзақ енгізу эндосомалық неонатальді Fc-рецепторлардың (FcRn) қатысуымен эулизумаб сияқты моноклональді антиденелердің рециркуляциясының механизмін бұзуы және осылайша сарысулық эулизумаб концентрациясын төмендетуі мүмкін. IVIg қабылдаған пациенттерде эулизумабпен дәрілік өзара әрекеттесуге зерттеу жүргізілген жоқ. Элимаб препаратын инъекцияға арналған 0.9% немесе 0.45% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% декстроза (глюкоза) ерітіндісімен ғана араластыруға жол беріледі.

Арнайы сақтандырулар

Элимаб препараты ПТГ бар пациенттерде анемияның аплазиялық компонентіне әсер етпейді.

Менингококк инфекциясы

Элимаб препаратының әсер ету механизмі пациенттердің менингококк инфекциясына (*Neisseria meningitidis*) бейімділігін арттырады. Менингококк инфекциясы кез келген серотиптен дамуы мүмкін. Инфекциялану қаупін азайту үшін барлық пациенттер, егер Элимаб препаратымен емді кейінге қалдыру қаупі менингококк инфекциясының даму қаупінен асып кетпесе, Элимаб препаратын қабылдаудан кемінде 2 апта бұрын вакцинациялануы тиіс. Төрт валентті менингококк вакцинасын алғаннан кейін 2 аптадан аз уақыт ішінде Элимаб препаратымен емдеуді бастайтын пациенттер вакцинациядан кейін 2 апта ішінде тиісті антибиотиктермен ем алуы тиіс. Менингококк серотиптеріне қарсы вакциналар А, С, Y, W135 және B (егер бар болса) әдетте патогенді менингококк серотиптерімен инфекцияланудың алдын алу

үшін ұсынылады. Пациенттер Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасына сәйкес вакцинациядан өтуі тиіс.

Вакцинация қосымша комплемент жүйесін белсендіре алады. Комплемент-жанама аурулары бар, ПТГ және аГУС қоса алғанда, пациенттерде комплемент жүйесін белсендіру нәтижесінде гемолиз (ПТГ) және тромбоздық микроангиопатия (аГУС) сияқты негізгі аурудың белгілері мен симптомдарының күшеюі байқалуы мүмкін. Осыған байланысты, ұсынылған вакцинациядан кейін ауру симптомдарының көріністерін мұқият бақылау қажет.

Менингококк инфекциясын болдырмау үшін вакцинация жеткіліксіз болуы мүмкін. Бактерияға қарсы препараттарды қолданған кезде ресми ұсынымдарды қатаң сақтау қажет.

Экулизумаб қабылдаған пациенттерде тіркелген ауыр немесе өлімге әкелетін менингококк инфекцияларының жағдайлары туралы деректер бар.

Барлық пациенттерді менингококк инфекциясының ерте симптомдарының бар-жоғына мұқият бақылау қажет. Менингококк инфекциясына күдік болған жағдайда пациенттің жағдайын бағалау және қажет болған жағдайда тиісті бактерияға қарсы ем тағайындау қажет.

Барлық пациенттер менингококк инфекциясының ерте симптомдары туралы және осы симптомдар пайда болған кезде дереу медициналық көмекке жүгіну қажеттігі туралы хабардар етілуі тиіс.

Басқа жүйелі инфекциялар

Элимаб препаратының әсер ету механизмін ескере отырып, оны белсенді жүйелі инфекциялары бар пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

Пациенттерде инфекцияларға, әсіресе *Neisseria* және қаптамаланған бактерияларға жоғары сезімталдық байқалуы мүмкін. Таралған сөз инфекцияларын қоса *Neisseria* түрлерімен (*Neisseria meningitidis*-тен басқа) ауыр инфекциялану туралы хабарланды.

Дегенмен, пациенттер Элимаб препаратымен емдеу аясында ықтимал ауыр инфекциялардың белсену мүмкіндігі және олардың ықтимал белгілері мен симптомдары туралы хабардар болуы керек. Пациенттерге созың алдын алуды ұсыну қажет.

Инфузиялық реакциялар

Элимаб препаратын вена ішіне енгізу, басқа ақуыз препараттарын енгізу сияқты, аллергиялық реакцияларға немесе анафилаксиялық реакцияны қоса, аса жоғары сезімталдық реакцияларына әкелетін инфузиялық реакциялардың немесе иммуногендіктің дамуына әкелуі мүмкін. Экулизумабпен емдеу кезінде осындай реакциялардың дамуы туралы клиникалық деректердің болмауына қарамастан, инфузиялық реакция дамыған жағдайда препаратты енгізу тоқтатылуы және симптоматикалық ем тағайындалуы тиіс.

Иммуногендік

Қолда бар деректер бойынша экулизумаб алған пациенттерде бейтараптандыратын антиденелердің түзілуі сирек байқалды.

ПТГ бар пациенттерде антиденелердің төмен титрі экулизумабпен емдеу ая-

Элимаб

сында (3.4 %), сондай-ақ плацебо алған кезде (4.8%) анықталды. Экулизумаб алған аГУС бар пациенттерде 100-ден (3%) 3 жағдайда экулизумабқа антиденелердің пайда болуы тіркелді. АГУС бар пациенттерде 100-ден (1%) 1 жағдайда бейтараптандыратын антиденелердің төмен титрінің пайда болуы тіркелді. Рефрактерлі ЖМГ бар пациенттерде клиникалық зерттеулер шеңберінде белсенді емдеудің 26 аптасынан кейін препаратқа антиденелер анықталған жоқ. ОНМАБ бар пациенттерде плацебо-бақыланатын зерттеуде экулизумабпен ем қабылдаған пациенттердің 2/96 (2 %) бейтараптандырығыш белсенділігі жоқ төмен титрдегі дәріге қарсы тұрақты емес антиденелер анықталды.

Антиденелер титрі мен экулизумабтың клиникалық тиімділігі мен оның жанама әсерлерінің корреляциясы анықталған жоқ.

Иммунизация

Элимаб препаратымен ем басталғанға дейін ПТГ және аГУС бар барлық пациенттерге профилактикалық егулерді жүргізудің ұлттық күнтізбесіне сәйкес толық вакцинациядан өту ұсынылады. Бұдан басқа, Элимаб препаратымен емдеу басталғанға дейін кемінде 2 апта бұрын барлық пациенттерге міндетті түрде менингококк вакцинасы енгізілуі тиіс. Менингококк инфекциясының алдын алу үшін А, С, Y, W135 және B (егер бар болса) серотиптеріне қарсы вакциналар ұсынылады. Элимаб препаратымен ем менингококк инфекциясына қарсы вакцинациядан кейін 2 аптадан ерте басталған пациенттер вакцинациядан кейін 2 апта ішінде бактерияға қарсы тиісті ем алуы тиіс.

18 жасқа толмаған пациенттерді ұлттық егу күнтізбесіне сәйкес гемофильді таяқшаға (*Haemophilus influenzae*) және пневмококкқа қарсы қатаң түрде егу керек. Вакцинация комплементті қосымша белсендіруі мүмкін, соның нәтижесінде ПТГ және аГУС, рефрактерлік ЖМГ немесе ОНМАБ қоса, комплемент-астасқан аурулары бар пациенттерде гемолиз (ПТГ), тромбоздық микроангиопатия (аГУС), рефрактерлік ЖМГ өршуі немесе ОНМАБ симптомдарының қайталануы сияқты негізгі аурудың көріністері мен симптомдарының күшеюі байқалуы мүмкін. Осыған байланысты, вакцинациядан кейін пациенттерде ауру симптомдарының байқалуын мұқият бақылау қажет.

Антикоагулянттық терапия

Антикоагулянттық ем жүргізу жөніндегі ұсынымдар Элимаб препаратын тағайындауға байланысты өзгермеуі тиіс.

Иммунодепрессанттармен және антихолинэстеразды препараттармен емдеу
Рефрактерлі ЖМГ бар пациенттер экулизумаб препаратын клиникалық зерттеулер шеңберінде иммунодепрессанттармен және антихолинэстеразалық препараттармен емдеуді жалғастырды. Ашық қосымша зерттеу шеңберінде пациенттердің 47% - ы экулизумабпен емдеу кезінде МГ симптомдарының жеңілдеуіне байланысты кемінде бір иммунодепрессанттың тәуліктік дозасын төмендетті. Дозаның төмендеуі немесе иммунодепрессанттар мен антихолинэстеразалық препараттарды қабылдауды тоқтату кезінде пациенттерде аурудың асқыну белгілерін мұқият қадағалау керек.

Клиникалық зерттеуге қатысқан ОНМАБ бар пациенттер экулизумабпен емдеу аясында ілеспелі иммунодепрессивті препараттармен емдеуді жалғастырды. Зерттеу барысында иммунодепрессивті терапияны тоқтату жағдайлары талданбады. Иммунодепрессивті препаратты тоқтату немесе дозасын төмендету жағдайында ОНМАБ ықтимал қайталану белгілерін немесе симптомдарын мұқият қадағалау қажет.

ПТГ емдеу кезіндегі зертханалық бақылау

Элимаб препаратымен емдеу аясында ПТГ бар пациенттерде тамырішілік гемолиздің айқындылығын бақылау үшін қан сарысуындағы лактатдегидрогеназа (ЛДГ) белсенділігін анықтау қажет. Демеуші ем кезеңінде дозаны түзету қажет болса, 14 ± 2 күн ауқымында анықталатын препаратты енгізу жиілігі әрбір 12 күн сайын 1 ретке дейін арттырылуы мүмкін.

аГУС емдеу кезіндегі зертханалық бақылау

Элимаб препаратымен емдеу аясында аГУС бар пациенттерде тромбоциттер санына, ЛДГ белсенділігіне және қан сарысуындағы креатининге жүйелі мониторинг жүргізу арқылы тромбоздық микроангиопатияны (ТМА) бақылау жүзеге асырылуы тиіс. Демеуші ем кезеңінде дозаны түзету қажет болса, 14 ± 2 күн ауқымында анықталатын препаратты енгізу жиілігі әрбір 12 күн сайын 1 ретке дейін арттырылуы мүмкін.

ПТГ бар пациенттерді емдеуді тоқтату

Элимаб препаратымен ем тоқтатылған пациенттер тамырішілік гемолиз қарқындылығын бақылауды қамтамасыз ету үшін медициналық бақылауда болуы тиіс. Ауыр гемолиз белгілері мыналар болып табылады: сарысудағы ЛДГ белсенділігі Элимаб препаратымен емдеу басталғанға дейінгіге қарағанда мынадай көрсеткіштердің бірімен жиынтығында жоғары: 1 апта ішінде немесе одан ерте ПТГ жасушалары популяциясының 25% - дан астам төмендеуі (гемотрансфузия жағдайында сұйылту әсері болмаған кезде); гемоглобин концентрациясы 50 г/л-ден кем немесе оның 1 аптада немесе одан ерте 40 г/л-ден астам төмендеуі; стенокардияның пайда болуы немесе оның ауырлығының артуы; психиканың бұзылуы; қандағы креатинин концентрациясының 50% - ға артуы немесе тромбоз. Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін пациенттерді бақылау ұзақтығы 8 аптадан кем болмауы тиіс.

Емді тоқтатқаннан кейін ауыр гемолиз белгілері пайда болған жағдайда қан құюды (эритроциттік массаны) тағайындау немесе егер ағынды цитометрия деректері бойынша ПТГ жасушаларының популяциясы барлық эритроциттер санының $>50\%$ болған жағдайда алмасу гемотрансфузиясын жүргізу, сондай-ақ антикоагулянттар, кортикостероидтар тағайындау немесе Элимаб препаратымен емдеуді қайта бастау ұсынылады. Экулизумабпен емдеу тоқтатылған ПТГ бар 16 пациентті бақылау деректері оларда тамырішілік гемолиз қарқындылығы күшейгенін анықтамады.

аГУС бар пациенттерді емдеуді тоқтату

Экулизумабпен емдеуді тоқтатқаннан кейін аГУС бар кейбір пациенттерде емді тоқтатқаннан кейін 4-тен 127 аптаға дейінгі кезеңде ТМА симптомдары

Элимаб

ның қайта басталуы байқалды. Экулизумаб қолдануды тоқтатқан аГУС бар 61 пациент (оның ішінде 21 бала) туралы деректер бар, оларды бақылау кезеңі орта есеппен 24 аптаны құрады. Емдеу тоқтатылғаннан кейін 12 пациентте ТМА-ның жаңғыруына байланысты он бес күрделі асқыну тіркелді. ТМА ауыр көріністерінің тағы екі оқиғасы экулизумабты төмендеу дозада қабылдаған 2 пациентте – бекітілген дозалау режимінен тыс пайда болды. Оларда генетикалық мутациялар, полиморфизмнің немесе аутоантидененің жоғары қаупі анықталған-анықталмағанына қарамастан пациенттерде ТМА күрделі көріністері байқалды. Бұл пациенттерде қосымша күрделі медициналық асқынулар пайда болды, оның ішінде: бүйрек функциясының елеулі нашарлауы; аурумен байланысты ауруханаға жатқызу; бүйрек жеткіліксіздігінің диализ жүргізуді талап ететін шекті кезеңге дейін өршуі. Экулизумабпен емдеудің қайта басталуына қарамастан, бір пациентте бүйрек жеткіліксіздігінің шекті сатыға дейін үдеуі дамыды.

Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқан, аГУС бар пациенттер ТМА ауыр асқынуларының белгілері мен симптомдарын бақылауды қамтамасыз ету үшін медициналық бақылауда болуы тиіс. Препаратты тоқтатқаннан кейін аГУС бар пациенттерде ТМА ауыр көріністерін болжау немесе болдырмау үшін мониторинг жеткіліксіз болуы мүмкін.

Элимаб препаратын тоқтатқаннан кейін ТМА белгілерінің біліну белгілері мыналар болып табылады: (1) мынадай көрсеткіштердің бірінің кез келген екі немесе қайта анықталатын өзгерістері: Элимаб препаратымен емдеу кезінде тромбоциттердің бастапқы мәнімен немесе ең жоғары санымен салыстырғанда тромбоциттер санының 25% және одан көп төмендеуі; Элимаб препаратымен емдеу кезінде бастапқы мәнімен немесе ең төмен деңгейімен салыстырғанда сарысудағы креатинин концентрациясының 25% - ға және одан жоғары артуы; немесе Элимаб препаратымен емдеу кезінде бастапқы мәнімен немесе ең төмен мәнімен салыстырғанда ЛДГ сарысулық белсенділігінің 25% - ға және одан жоғары артуы; немесе (2) келесі симптомдардың кез келгені: психиканың өзгеруі, құрысулар, стенокардия, енгігу, тромбоз.

Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін ТМА ауыр асқынулары дамыған жағдайда, Элимабпен емдеуді қайта бастау, плазмаферез немесе плазманы алмастырып құюы арқылы демеуші ем немесе гемодиализді, өкпенің жасанды желдетілуін немесе антикоагулянтты емді қоса алғанда, тиісті арнайы демеуші ем тағайындау ұсынылады.

Рефрактерлі ЖМГ емдеуді тоқтату.

Рефрактерлі ЖМГ емдеуде экулизумаб қолдану ұзақ қолдану жағдайында ғана жүргізілді. Жағдайдың нашарлау белгілері мен симптомдарын уақтылы анықтау үшін экулизумаб қолдануды тоқтатқан пациенттердің жағдайын мұқият қадағалау қажет.

ОНМАБ емдеуді тоқтату

ОНМАБ емдеу үшін экулизумабты қолдану ұзақ қолдану режимінде ғана бағаланды және емдеуді тоқтатқаннан кейінгі әсері әлі сипатталмаған. ОНМАБ

өршуінің белгілері мен симптомдарын уақтылы анықтау үшін экулизумаб қолдануды тоқтатқан пациенттердің жағдайын мұқият қадағалау қажет.

Қосымша заттар

Препараттың әр құтысында 5.0 ммоль (115 мг) натрий бар. Препаратты тұзсыз диетаны ұстанатын пациенттерге тағайындау кезінде сақ болу керек.

Педиатрияда қолдану

18 жасқа толмаған пациенттерді ұлттық егу күнтізбесіне сәйкес гемофильді таяқшаға (*Haemophilus influenzae*) және пневмококкқа қарсы қатаң түрде егу керек.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Бала туу жасындағы әйелдер Элимаб препаратымен емдеу кезінде және ол аяқталғаннан кейін 5 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы тиіс. Жүктілік кезінде экулизумабты қолдануға бақыланатын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Экулизумаб қабылдаған жүкті әйелдердің шектеулі санына (300-ден кем) жүргізілген зерттеулер барысында шаранада ақаудың дамуының немесе фетальді-неонатальді уыттылықтың жоғары қаупі анықталған жоқ.

Адамның иммуноглобулин G (IgG) плаценталық бөгет арқылы өтетіні белгілі, осыған байланысты экулизумаб шарана қанындағы компоненттің шекті белсенділігін тежеуге әлеуетті қабілетті.

Препаратты тағайындау туралы шешімді дәрігер ана мен шарананың жағдайына мұқият мониторинг жүргізген кезде, егер ана үшін қолданудың әлеуетті пайдасы шарана үшін әлеуетті қауіпті ақтаса ғана қабылдауы мүмкін.

Экулизумабтың емшек сүтіне өтетін-өтпейтіні анықталған жоқ, бірақ препараттың әлеуетті жағымсыз әсерлерін ескере отырып, препаратпен емдеу кезінде және ол аяқталғаннан кейін 5 ай бойы баланы емізуді тоқтату ұсынылады.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Көлік құралдарын басқару және механизмдерді пайдалану қабілетіне әсерді тексеру бойынша зерттеулер экулизумабтың теріс әсерін анықтамады, дегенмен препаратпен емдеу аясында жағымсыз реакциялардың (мысалы, бас ауыруы, бас айналуы, әлсіздік) даму мүмкіндігін ескере отырып, автокөлікті басқару және механизмдермен жұмыс істеу кезінде ерекше сақ болу керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Элимаб препараты білікті медицина қызметкерлері және гематологиялық, бүйрек, нейробұлшықет немесе нейроқабынбалы аурулары бар пациенттерді жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлердің бақылауымен енгізілуі тиіс.

Дозалау режимі

Ересек пациенттер

Пароксизмалық түнгі гемоглобинурия

Ересек пациенттерге арналған дозалау режимі (≥ 18 жас) 4 апталық бастапқы циклді, кейіннен демеуші ем циклін қамтиды.

Элимаб

Бастапқы цикл: 600 мг Элимаб препараты алғашқы 4 апта ішінде аптасына 1 рет 25-45 минут (35 ± 10 минут) тамшылатып.

Демеуші ем: Элимаб препаратының 900 мг 5-аптада 25-45 минут (35 ± 10 минут) вена ішіне тамшылатып, кейіннен Элимаб препаратының 900 мг әрбір 14 \pm 2 күн сайын 25-45 минут (35 ± 10 минут) бойы вена ішіне енгізеді.

Атипті гемолиздік-уремиялық синдром, рефрактерлі жайылған миастения гравис және оптиконевромиелит-астасқан бұзылулар

Ересек пациенттерге арналған дозалау режимі (≥ 18 жас) 4 апталық бастапқы циклді, кейіннен демеуші ем циклін қамтиды.

Бастапқы цикл: 4 апта бойы аптасына 1 рет 900 мг Элимаб препараты.

Демеуші ем: 1200 мг Элимаб препаратын 5-аптада 25-45 минут ішінде (35 ± 10 минут) вена ішіне тамшылатып, содан кейін әрбір 14 \pm 2 күн сайын 1200 мг енгізумен.

Балалар

Салмағы ≥ 40 кг ПТГ және аГУС бар педиатриялық пациенттерді емдеу тиісті аурулары бар ересек пациенттерге арналған Элимаб препаратын дозалау жөніндегі ұсынымдарға сәйкес жүргізіледі.

ПТГ және аГУС бар және салмағы 40 кг кем педиатриялық пациенттер үшін Элимаб препаратының дозасы баланың салмағына байланысты анықталады:

Пациенттің салмағы	Бастапқы цикл	Демеуші ем
30 - < 40 кг	600 мг 1 рет аптасына x 2	3-аптада 900 мг; содан кейін әр 2 апта сайын 900 мг
20 - < 30 кг	600 мг 1 рет аптасына x 2	3-аптада 600 мг; содан кейін әр 2 апта сайын 600 мг
10 - < 20 кг	600 мг 1 рет аптасына x 1	2-аптада 300 мг; содан кейін әр 2 апта сайын 300 мг
5 - < 10 кг	300 мг 1 рет аптасына x 1	2-аптада 300 мг; содан кейін әр 3 апта сайын 300 мг

Экулизумаб ПТГ бар және салмағы 40 кг кем пациенттерге қолданғанда зерттелмеген. Осы пациенттер үшін экулизумаб дозасын таңдау аГУС бар және салмағы 40 кг кем пациенттер үшін экулизумабты дозалау режиміне негізделген.

Экулизумаб рефрактерлі ЖМГ және ОНМАБ бар балалардың клиникалық зерттеулерінде зерттелмеген.

Препаратты қосымша енгізу

аГУС, рефрактерлі ЖМГ, ОНМАБ ересек пациенттер және аГУС бар балалар үшін плазмаферез, плазманы ауыстырып құю немесе жаңа мұздатылған плазманы құю жүргізілген жағдайда Элимаб препаратының қосымша дозасын енгізу талап етіледі:

Плазмалық емшараның түрі	Элимаб препаратының алдыңғы дозасы	Әр плазма емшарасынан кейінгі Элимаб препаратының қосымша дозасы	Элимаб препаратының қосымша дозасын енгізу уақыты
Плазмаферез немесе плазманы ауыстырып құю	300 мг	Әрбір плазмаферезге немесе плазманы ауыстырып құюға 300 мг	Әрбір плазмаферезден немесе плазманы ауыстырып құйғаннан кейін 60 минут ішінде
	≥ 600 мг	Әрбір плазмаферезге немесе плазманы ауыстырып құюға 600 мг	
Жаңа мұздатылған плазманы құю	≥ 300 мг	Жаңа мұздатылған плазманың әрбір бірлігіне 300 мг	Жаңа мұздатылған плазманың әрбір бірлігін құйғанға дейін 60 минут бұрын

Емдеу үдерісіндегі бақылау

аГУС бар пациенттерді емдеу барысында ТМА симптомдарын бақылау қажет. Емдеуді тоқтату үшін медициналық көрсетілімдер болған жағдайларды қоспағанда, Элимаб препаратымен өмір бойы емдеу ұсынылады.

Рефрактерлі ЖМГ емдеу кезінде, қолда бар деректер бойынша, клиникалық жауапқа әдетте экулизумабпен емдеудің 12-аптасында қол жеткізіледі. 12-аптада емдік әсерге дәлелі жоқ пациенттерде терапияны тоқтатуды қарастыру керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Препаратты 65 жастан асқан пациенттерге тағайындауға болады. Дозалаудың арнайы режимі және арнайы сақтық шараларын сақтау талап етілмейді, дегенмен осы жас тобындағы емдеудің клиникалық тәжірибесі шектеулі.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Пациенттердің осы тобында Элимаб препаратының дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде экулизумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігіне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ (қараңыз Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары).

Енгізу әдісі мен жолы

Препаратты енгізудің болыстық тәсіліне қатаң тыйым салынады. Элимаб препаратын төмендегі сипаттамаға сәйкес вена ішіне инфузия жолымен ғана қол-

Элимаб

дануға болады. Элимаб препаратының инфузиялық ерітіндісін ересектерге 25-45 минут (35 ± 10 минут) бойы және балаларға 1-4 сағат бойы жеткізілуін бақылайтын арнайы инфузиялық жүйелердің көмегімен вена ішіне тамшылатып енгізу қажет. Енгізу кезінде препараттың дайындалған ерітіндісін жарықтан қорғаудың қажеті жоқ. Элимаб препаратын вена ішіне енгізген кезде басқа препаратпен бір шприцте немесе құтыда араластыруға болмайды!

Препаратты енгізу аяқталғаннан кейін пациентті бақылау 1 сағат бойы жалғасуы тиіс. Егер препаратты енгізу кезінде жағымсыз құбылыстар дамиды болса, инфузия жылдамдығы дәрігердің қалауы бойынша енгізуді толық тоқтатқанға дейін азайтылуы мүмкін. Егер инфузия баяуласса, инфузияның жалпы уақыты ересектерде екі сағаттан және 18 жасқа дейінгі педиатриялық пациенттерде төрт сағаттан аспайды.

Инфузиялық ерітіндіні дайындау бойынша ұсыныстар

Инесі бар стерильді шприцті пайдалана отырып (қоса берілмейді), Элимаб препараты бар құтының/құтылардың ішіндегісінің түгел тартып алыңыз және ұсынылатын дозаны инъекцияға арналған келесі ерітінділердің бірі бар құтыға ауыстырыңыз: 0.9% натрий хлориді ерітіндісі, 0.45% натрий хлориді ерітіндісі немесе 5% декстроза (глюкоза) ерітіндісі, 5.0 мг/мл инфузиялық ерітінді алу үшін.

Шприцте қалған пайдаланылмаған препаратты сақтауға болмайды және жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс, өйткені оның құрамында консерванттар жоқ. Шприцті немесе инелерді қайта пайдалануға болмайды.

Құрамында 5.0 мг/мл экулизумаб бар дайындалған инфузиялық ерітіндінің көлемі: 60 мл (300 мг доза үшін), 120 мл (600 мг доза үшін), 180 мл (900 мг доза үшін) және 240 мл (1200 мг доза үшін) құрауы тиіс.

Дайындалған инфузиялық ерітінді мөлдір және түссіз болуы тиіс. Егер ерітінді боялған болса немесе онда қосындылар байқалса, оны пайдалануға жол берілмейді.

Енгізер алдында құтының ішіндегісін гомогендеу үшін инфузияға арналған ерітіндісі бар құтыны абайлап шайқау қажет. Инфузиялық енгізуге арналған ерітіндінің температурасы 20-25 °C болуы тиіс.

Егер инфузия қандай да бір себептермен кейінге қалдырылса, дайындалған инфузиялық ерітіндіні 2-ден 8 °C-ге дейінгі температурада 24 сағаттан асырмай мұздатып қатырмай сақтауға жол беріледі. Осы мерзім аяқталғаннан кейін (24 сағат) пайдаланылмаған ерітіндіні утилизациялау керек.

Кез келген пайдаланылмаған материал жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

Емдеу ұзақтығы

Емдеуді тоқтату үшін медициналық көрсетілімдер болған жағдайларды қоспағанда, Элимаб препаратымен өмір бойы емдеу ұсынылады.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Экулизумабтың артық дозалану жағдайлары белгісіз.

Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алған кезде қажетті шаралар

Егер пациент Элимаб дәрілік препаратының бір немесе бірнеше дозасын енгізуді өткізіп алса, онда ол дереу емдеуші дәрігерге қаралуы қажет. Элимаб препаратын енгізу режимі бұзылғанда негізгі аурудың клиникалық көріністері күшеюі мүмкін (қараңыз. Тоқтату симптомдары қаупінің болуын көрсету).

Тоқтату симптомдары қаупінің болуын көрсету

ПТГ бар пациенттер

Емді тоқтату немесе Элимаб препаратын енгізу режимінің бұзылуы ПТГ симптомдарының анағұрлым ауыр айқындылық дәрежесінде қайта басталуына әкелуі мүмкін. Пациентке Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқан жағдайда ықтимал жағымсыз реакциялар мен қауіптер туралы кеңес беру қажет. Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін пациенттің жағдайын кемінде 8 апта бақылау қажет.

Элимаб препаратымен емдеуді тоқтату эритроциттердің тамырішілік бұзылуын күшейтуі мүмкін, бұл:

- эритроциттер санының айтарлықтай төмендеуіне;
- психиканың және назар аударудың бұзылуына;
- кеудеде ауырсынудың немесе стенокардияның пайда болуы;
- қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауына;
- тромбозға әкелуі мүмкін.

Жоғарыда аталған симптомдар анықталған жағдайда пациент дәрігерге қаралуы керек.

аГУС бар пациенттер

Емді тоқтату немесе Элимаб препаратын енгізу режимінің бұзылуы аГУС симптомдарының жаңаруына әкелуі мүмкін. Пациентке Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқан жағдайда ықтимал жағымсыз реакциялар мен қауіптер туралы кеңес беру қажет. Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқан аГУС бар пациенттер медициналық бақылауда болуы керек.

Элимаб препаратымен емдеуді тоқтату:

- тромбоциттер санының айтарлықтай төмендеуіне;
- эритроциттердің елеулі бұзылуына;
- несеп шығарудың бұзылуына;
- қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауына;
- психиканың және назар аударудың бұзылуына;
- кеудеде ауырсынудың немесе стенокардияның пайда болуы;
- ентігу;
- тромбозға әкелуі мүмкін.

Жоғарыда аталған симптомдар анықталған жағдайда пациент дәрігерге қаралуы керек.

Рефрактерлі ГМГ немесе ОНМАБ бар пациенттер

Элимаб препаратымен емдеуді тоқтату немесе тоқтату ауру симптомдарының қайтуына және ауырлауына әкелуі мүмкін. Пациентке Элимаб препаратымен

Элимаб

емдеуді тоқтатқан жағдайда ықтимал жағымсыз реакциялар мен қауіптер туралы кеңес беру қажет. Элимаб препаратымен емдеуді тоқтатқан аГУС және ОНМАБ бар пациенттер медициналық бақылауда болуы керек.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкеріне консультацияға жүгіну бойынша ұсынымдар

Препаратты үнемі дәрігер ұсынғандай қабылдаңыз. Егер Сізде препаратты қолдану туралы сұрақтарыңыз болса, өзіңіздің дәрігеріңізбен кеңесіңіз.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Экулизумабпен емдеудегі ең жиі жағымсыз реакция бас ауыруы (негізінен терапияның бастапқы циклінде байқалды), ал барлық менингококк инфекцияларының^b ішінде ең көп таралған ауыр жағымсыз реакция менингококкты сепсис болды.

Төменде клиникалық зерттеулер барысында, сондай-ақ кездесу жиілігі бойынша ДДҰ жіктемесіне сәйкес референттік препаратпен ем алған ПТГ немесе аГУС бар пациенттерде маркетингтен кейінгі кезеңде байқалған жағымсыз реакциялар туралы жиынтық деректер берілген: «өте жиі» (>1/10); «жиі» (>1/100, <1/10); «жиі емес» (>1/1000, <1/100); «сирек» (>1/10000, <1/1000); және «өте сирек» (<1/10000).

Өте жиі

- бас ауыруы;

Жиі

- лейкопения, анемия;
- гипертензия;
- диарея, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы;
- бас айналу, дисгевзия;
- жөтел, көмей мен жұтқыншақтың ауыруы;
- ұйқысыздық;
- бөртпе, қышыну, аллопеция;
- артралгия, миалгия;
- пневмония, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы, бронхит, назофарингит, несеп шығару жолдарының инфекциясы, ауыз қуысының шырышты қабығының герпесі;
- температураның жоғарылауы, шаршағыштық, тұмауға ұқсас синдром.

Жиі емес

- тромбоцитопения, лимфопения;
- жүректің соғуы сезімі;
- қатерлі гипертензия, гипотензия, «қан кернеу», веналық бұзылулар;

- құлақтың шыңылдауы, вертиго (вестибулярлық бас айналу);
- бұлыңғыр көру;
- іш қату, диспепсия, іштің кебуі;
- тәбеттің төмендеуі;
- парестезия, тремор;
- диспноэ, мұрыннан қан кету, тамақтың ауыруы, мұрынның бітелуі, ринорея;
- депрессия, мазасыздық, көңіл-күйдің өзгеруі;
- бүйрек функциясының бұзылуы, дизурия, гематурия;
- есекжем, эритема, петехия, гипергидроз, терінің құрғауы;
- бұлшықет түйілуі, сүйектің ауыруы, арқаның ауыруы, мойынның ауыруы, буындардың домбығуы, аяқ-қолдың ауыруы;
- менингококк инфекциясы^b, сепсис, сепсистік шок, перитонит, зең, вирустық инфекциялар, төменгі тыныс жолдарының инфекциялары, абсцесса, тері асты шелінің қабынуы, тұмау, асқазан-ішек инфекциялары, цистит, синусит, тіс инфекциясы;
- анафилаксиялық реакциялар, жоғары сезімталдық реакциясы;
- өздігінен болатын эрекция;
- ісіну, кеудедегі жайсыздық, астения, кеуде қуысы аумағындағы ауырсыну, енгізген жердегі ауырсыну, қалтырау;
- аланинаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы, аспаратаминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы, гамма-глутамилтрансфераза белсенділігінің жоғарылауы, гематокриттің төмендеуі, гемоглобиннің төмендеуі.

Сирек

- гемолиз*, қанның ұюының аномальді факторы, эритроциттердің агглютинациясы, коагулопатия;
- миелодисплазиялық синдром, меланома;
- гематома;
- гипертиреоз;
- конъюнктиваның тітіркенуі;
- гастроэзофагеальді рефлюкс, қызылиектің ауыруы;
- сарғаю;
- естен тану;
- әдеттен тыс түс көру, ұйқының бұзылуы;
- дерматит, тері пигментациясының бұзылуы;
- тризм;
- аспергиллез^c, бактериялық артрит^c, урогенитали жолының создық инфекциялары, *Haemophilus influenzae* тудыратын инфекциялар, импетиго, гингивит;
- етеккір циклінің бұзылуы;
- экстравазация, енгізу орнындағы парестезия, «ыстықтау» сезімі;

Элимаб

- Кумбстың оң сынамасы^с;
- енгізу орнындағы спецификалық емес реакциялар.

Ескертпелер:

* - төменде Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасын қараңыз;

а - аяқ-қолдардың абсцесі, тоқ ішектің абсцесі, бүйрек абсцесі, тері астындағы абсцесс, тіс абсцесі, гепатоспленальді абсцесс, ректалды аймақ абсцесі, ректалды абсцесс;

б- менингококк инфекциясы, келесі топ осыған кіреді: менингококк сепсисі, менингококк менингиті, нейсериялы инфекция;

с- маркетингтен кейінгі кезеңде анықталған жағымсыз реакциялар.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

ПТГ немесе аГУС бар пациенттерде барлық клиникалық зерттеулер барысында тіркелген жағымсыз әсерлердің ішінде менингококкты сепсис аса ауыр болды.

Neisseria gonorrhoeae, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* тудырған сепсис жағдайлары туралы хабарланды.

Экулизумабқа антиденелер препаратпен ем қабылдаған ПТГ бар 2% пациенттерде және аГУС бар 3% пациенттерде анықталды. Антиденелердің пайда болуы кез келген ақуызды препараттармен емдеуге тән сипат.

Гемолиз жағдайлары ПТГ бар пациенттерде экулизумабтың кезекті дозасын өткізіп алғанда немесе енгізу кешіктірілген кезде байқалды.

Тромбоздық микроангиопатияның клиникалық көріністері аГУС бар пациенттерде экулизумабтың кезекті дозасын өткізіп алғанда немесе енгізу кешіктірілген кезде байқалды.

Педиатриялық популяция

Қауіпсіздік бойынша деректерді жалпылама талдау ПТГ бар 11-ден 18 жасқа дейінгі балалар мен ересек пациенттерде қауіпсіздік бейінінің айырмашылықтарын анықтамады. Балаларда бас ауыруы жиі байқалды.

Зерттеу мәліметтері бойынша, 2 айлығынан бастап 18 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздік бейінінің аГУС бар ересек пациенттердегі осындайдан айырмашылығы жоқ.

Экулизумаб рефрактерлі ЖМГ және ОНМАБ бар балалардың клиникалық зерттеулерінде зерттелмеген.

Басқа аурулары бар пациенттер

Басқа клиникалық зерттеулерден алынған қауіпсіздік деректері. Экулизумабпен (12 зерттеу, 934 пациент), ПТГ және аГУСқа, рефрактерлік ЖМГ немесе ОНМАБ-қа қарағанда басқа нозологиялық формаларда жүргізілген барлық клиникалық зерттеулердің деректерін жалпылама талдау идиопатиялық жарғақшалық гломерулонефропатиясы бар вакцинацияланбаған пациентте менингококкты менингиттің I жағдайын анықтады.

Осы зерттеулерде зерттелген аурулары бар пациенттерде экулизумабпен емдеу кезіндегі жағымсыз реакциялар бейіні бұрын тіркелген көрсеткімдерден ерекшеленбеді.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір миллилитр концентраттың құрамында

белсенді зат: экулизумаб (rEclz) 10 мг

қосымша заттар: натрий дигидрофосфат моногидраты – 0.46 мг, натрий гидрофосфат гептагидраты – 1.78 мг, натрий хлориді – 8.77 мг, полисорбат 80 – 0.22 мг, инъекцияға арналған су - 1.0 мл дейін.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Мөлдір түссіз сұйықтық.

Шығарылу түрі және қаптамасы

30 мл концентраттан бірінші ашылуы бақыланатын, резеңке тығындармен тығындалып алюминий-пластик қаппақшалармен қаусырылған I гидрוליрикалық класты шыны құтыларда.

Концентраты бар әрбір құтыға өздігінен жабысатын заттаңба жапсырылады.

Концентраты бар 1 құтыдан және медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Бірінші ашылуын бақылау үшін қорапшаның клапандары өздігінен жабысатын заттаңбалармен бекітіледі.

Сақтау мерзімі

30 ай

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада. Мұздатып қатыруға болмайды!

Дайындалған инфузиялық ерітіндіні 2-ден 8°C-ге дейінгі температурада 24 сағаттан асырмай мұздатып қатырмай сақтауға жол беріледі. Осы мерзім аяқталғаннан кейін (24 сағат) пайдаланылмаған ерітіндіні утилизациялау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Элимаб

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

Өндіруші туралы мәліметтер

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16-құр.

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16-құр.

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16-құр.

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

E-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz

Сайт: www.kphk.kz.

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «08» декабря 2022 г.
№ N058853

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

Торговое наименование

Элимаб

Международное непатентованное название

Экулизумаб

Лекарственная форма, дозировка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Иммуносупрессанты. Иммуносупрессанты селективные. Экулизумаб

Код АТХ: L04AA25

Показания к применению

Препарат Элимаб показан взрослым и детям для лечения:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе.

- атипичного гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

Препарат Элимаб показан для лечения взрослых пациентов с:

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

Элимаб

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу (экулизумабу), белкам хомячков или другим компонентам препарата.
- активная инфекция *Neisseria meningitidis*;
- отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

Необходимые меры предосторожности при применении

Учитывая механизм действия препарата Элимаб его следует с осторожностью назначать пациентам с активными системными инфекциями.

Также препарат Элимаб следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Исходя из потенциального ингибирующего действия экулизумаба на комплемент-зависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

Длительное внутривенное введение человеческого иммуноглобулина (IVIg) может нарушать механизм рециркуляции моноклональных антител, таких как экулизумаб, с участием эндосомальных неонатальных Fc-рецепторов (FcRn) и, таким образом, снижать концентрации сывороточного экулизумаба. Исследования лекарственного взаимодействия с экулизумабом у пациентов, получавших IVIg, не проводились.

Препарат Элимаб допускается смешивать только с 0.9 % или 0.45 % раствором натрия хлорида, или 5% раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Специальные предупреждения

Препарат Элимаб не оказывает влияния на апластический компонент анемии у пациентов с ПНГ.

Менингококковая инфекция

Механизм действия препарата Элимаб увеличивает предрасположенность пациентов к менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*). Менингококковая инфекция может развиться из любого серотипа. Чтобы снизить риск инфицирования, все пациенты должны быть вакцинированы по крайней мере за 2 недели до приема препарата Элимаб, если только риск отсрочки терапии препаратом Элимаб не перевешивает риск развития менингококковой инфекции. Пациенты, которые начинают лечение препаратом Элимаб менее чем через 2 недели после получения четырехвалентной менингококковой вакцины, должны получать лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации. Вакцины против серотипов менингококка А, С, Y, W135 и B (если доступны) рекомендованы для профилактики инфицирования обычно патогенными менингококковыми серотипами. Пациенты должны пройти вакцинацию согласно действующему законодательству Республики Казахстан.

Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента. В результате активации системы комплемента у пациентов комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ и аГУС, может наблюдаться усиление признаков и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (ПНГ) и тромботическая микроангиопатия (аГУС). В связи с этим после рекомендованной вакцинации необходимо тщательно наблюдать за проявлениями симптомов заболевания.

Вакцинация может быть недостаточно для предотвращения менингококковой инфекции. При использовании антибактериальных препаратов необходимо строго следовать официальным рекомендациям.

Имеются данные о случаях серьезных или смертельных менингококковых инфекций, зарегистрированных у пациентов, получавших экулизумаб.

Всех пациентов необходимо тщательно контролировать на наличие ранних симптомов менингококковой инфекции. При подозрении на менингококковую инфекцию необходимо оценить состояние пациента и при необходимости назначить соответствующее антибактериальное лечение.

Все пациенты должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при возникновении данных симптомов.

Другие системные инфекции

Учитывая механизм действия препарата Элимаб его следует с осторожностью назначать пациентам с активными системными инфекциями.

У пациентов может наблюдаться повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно *Neisseria* и инкапсулированным бактериям. Сообщалось о серьезном инфицировании видами *Neisseria* (кроме *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции.

Тем не менее пациенты должны быть предупреждены о возможности активизации потенциальных серьезных инфекций на фоне лечения препаратом Элимаб и их возможных признаках и симптомах. Необходимо рекомендовать пациентам профилактику гонореи.

Инфузионные реакции

Внутривенное введение препарата Элимаб, как и введение других белковых препаратов, может привести к развитию инфузионных реакций или иммуногенности, приводящих к аллергическим реакциям или реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Несмотря на отсутствие клинических данных о развитии подобных реакций при лечении экулизумабом, в случае развития инфузионной реакции введение препарата должно быть прекращено, и назначена симптоматическая терапия.

Иммуногенность

По имеющимся данным у пациентов, получавших экулизумаб, образование нейтрализующих антител наблюдалось нечасто.

Низкий титр антител у пациентов с ПНГ определялся как на фоне лечения экулизумабом (3.4 %), так и при получении плацебо (4.8%).

Элимаб

У пациентов с аГУС, получавших экулизумаб, зарегистрировано появление антител к экулизумабу в 3 случаях из 100 (3%). В 1 случае из 100 (1%) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление низкого титра нейтрализующих антител. У пациентов с рефрактерной ГМГ в рамках клинических исследований не было выявлено антител к препарату после 26 недель активного лечения. В плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ОНМАР у 2/96 (2 %) пациентов, получавших лечение экулизумабом определялись непостоянные антилекарственные антитела в низком титре без нейтрализующей активности. Не обнаружено корреляции титра антител и клинической эффективности экулизумаба и его побочных действий.

Иммунизация

До начала терапии препаратом Элимаб 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 Элимаб, всем пациентам в обязательном порядке должна быть введена менингококковая вакцина. Для профилактики менингококковой инфекции рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W135 и В (если доступна). Пациенты, которым терапия препаратом Элимаб начата ранее, чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующее антибактериальное лечение в течение 2 недель после вакцинации.

Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы также против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) 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 основного заболевания, таких как гемолиз (ПНГ), тромботическая микроангиопатия (аГУС), обострение рефрактерной ГМГ или рецидив симптомов ОНМАР. В связи с этим, после вакцинации необходимо внимательно наблюдать за проявлением симптомов заболеваний у пациентов.

Антикоагулянтная терапия

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

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Пациенты с рефрактерной ГМГ в рамках клинических исследований препарата экулизумаб продолжали лечение иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами. В рамках открытого дополнительного исследования 47 % пациентам снизили суточную дозу, как минимум, одного иммунодепрессанта по причине облегчения симптомов МГ при лечении экулизумабом. При снижении дозы или прекращении приема иммунодепрессантов и антихолинэстеразных препаратов следует внимательно следить за признаками обострения заболевания у пациентов.

Пациенты с ОНМАР, принимавшие участие в клиническом исследовании, продолжали лечение сопутствующими иммунодепрессивными препаратами на фоне терапии экулизумабом. Случаи отмены иммунодепрессивной терапии в ходе исследования не анализировались. В случае отмены или при снижении дозы иммунодепрессивного препарата необходимо внимательно следить за признаками или симптомами потенциального рецидива ОНМАР.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

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

Прекращение лечения пациентов с ПНГ

Пациенты, у которых прекращена терапия препаратом Элимаб, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза являются: активность ЛДГ в сыворотке выше, чем до начала лечения препаратом Элимаб, 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 пациентом после прекращения лечения препаратом Элимаб 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 Элимаб. Данные наблюдения за 16 пациентами с ПНГ, у которых терапия экулизумабом была прекращена, не выявил 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 прекра-

щения терапии. Имеются данные о 61 пациенте с аГУС (из них 21 ребенок), прекративших 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: серьезное ухудшение функции почек; госпитализация, связанная с заболеванием; прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии, требующей проведение диализа. Несмотря на возобновление лечения экулизумабом, у одного пациента развилось прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии.

Пациенты с аГУС, которым прекращено лечение препаратом Элимаб, 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 препарата Элимаб являются: (1) любые два или повторно выявляющиеся изменения одного из следующих показателей: снижение числа тромбоцитов на 25 % и больше, по сравнению с исходным значением или максимальным числом тромбоцитов во время лечения препаратом Элимаб; увеличение концентрации креатинина в сыворотке на 25 % и выше, по сравнению с исходным значением или минимальным уровнем во время терапии препаратом Элимаб; или увеличение сывороточной активности ЛДГ на 25 % и выше, по сравнению с исходным значением или минимальным значением во время терапии препаратом Элимаб; или (2) любой из следующих симптомов: изменение психики, судороги, стенокардия, одышка, тромбоз.

В случае развития тяжелых осложнений ТМА после прекращения лечения препаратом Элимаб, рекомендуется возобновить терапию препаратом Элимаб, 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 применение экулизумаба, для своевременного выявления признаков и симптомов ухудшения состояния.

Прекращение лечения ОНМАР

Применение экулизумаба для лечения ОНМАР оценивалось только в режиме

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

Вспомогательные вещества

Каждый флакон препарата содержит 5,0 ммоль (115 мг) натрия. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам, соблюдающим бессолевую диету.

Применение в педиатрии

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

Во время беременности или лактации

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

Не проводилось контролируемых исследований применения экулизумаба при беременности.

В ходе исследований, проводившихся на ограниченном числе (менее 300) беременных женщин, принимавших экулизумаб, повышенного риска развития пороков плода или фетально-неонатальной токсичности не обнаружено.

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проходит через плацентарный барьер, в связи с чем экулизумаб потенциально способен ингибировать терминальную активность комплемента в крови плода.

Решение о назначении препарата может быть принято врачом при осуществлении тщательного мониторинга за состоянием матери и плода только в том случае, если потенциальная польза от применения для матери оправдывает потенциальный 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.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными 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.

Рекомендации по применению

Препарат Элимаб должен вводиться квалифицированными медицинскими

Элимаб

работниками и под наблюдением врачей, имеющих опыт ведения гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

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

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

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

Атипичный гемолитико-уремический синдром, рефрактерная генерализованная миастения гравис и оптиконевромиелит-ассоциированные расстройства

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

Начальный цикл: 900 мг препарата Элимаб 1 раз в неделю в течение 4 недель.

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

Дети

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

Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС и весом менее 40 кг доза препарата Элимаб определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
30 - < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю x 2	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - < 20 кг	600 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - < 10 кг	300 мг 1 раз в неделю x 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Экулизумаб не был изучен при применении у пациентов с ПНГ и весом менее 40 кг. Выбор дозы экулизумаба для данных пациентов основан на режиме дозирования экулизумаба для пациентов с аГУС и весом менее 40 кг.

Экулизумаб не изучался в клинических исследованиях у детей с рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Дополнительное введение препарата

Для взрослых пациентов с аГУС, рефрактерной ГМГ, ОНМАР и детей с аГУС требуется введение дополнительной дозы препарата Элимаб в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежемороженой плазмы:

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

Контроль в процессе лечения

В ходе лечения пациентов с аГУС нужно контролировать симптомы ТМА.

Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Элимаб, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Элимаб в данной группе пациентов не требуется.

Элимаб

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований эффективности и безопасности экулизумаба у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось (см. Необходимые меры предосторожности при применении).

Метод и путь введения

Болюсный способ введения препарата строго запрещен. Применение препарата Элимаб возможно только путем внутривенной инфузии в соответствии с описанием ниже. Инфузионный раствор препарата Элимаб необходимо вводить внутривенно капельно в течение 25-45 минут (35 ± 10 минут) взрослым и в течение 1-4 часов детям, с помощью специальных инфузионных систем с контролируемой доставкой. Во время введения нет необходимости защищать приготовленный раствор препарата от света. Нельзя смешивать препарат Элимаб при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

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. Если инфузия замедлена, общее время инфузии не может превышать двух часов у взрослых и четырех часов у педиатрических пациентов в возрасте до 18 лет.

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), отберите все содержимое флакона/флаконов с препаратом Элимаб 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.

Оставшийся в шприце неиспользованный препарат не подлежит хранению и должен быть утилизирован, согласно местным требованиям, так как в его состав не входят консерванты. Не допускается повторное использование шприца или игл.

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.

Любой неиспользованный материал должен быть утилизирован согласно местным требованиям.

Длительность лечения

Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Элимаб, за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если пациент пропустил введение одной или несколько доз лекарственного препарата Элимаб, то ему незамедлительно необходимо обратиться к лечащему врачу. При нарушении режима введения препарата Элимаб могут усиливаться клинические проявления основного заболевания (см. *Указание на наличие риска симптомов отмены*).

Указание на наличие риска симптомов отмены

Пациенты с ПНГ

Прекращения лечения или нарушение режима введения препарата Элимаб может привести к возобновлению симптомов ПНГ в более тяжелой степени выраженности. Пациента необходимо проконсультировать о возможных нежелательных реакциях и рисках в случае прекращения лечения препаратом Элимаб. После прекращения лечения препаратом Элимаб состояние пациента необходимо контролировать не менее 8 недель.

Прекращение лечения препаратом Элимаб может усилить внутрисосудистое разрушение эритроцитов, что может привести к:

- значительному снижению количества эритроцитов;
- нарушению психики и внимания;
- появление болей в груди или стенокардии;
- повышению уровня креатинина в сыворотке крови;
- тромбозу.

Пациенту следует обратиться к врачу в случае обнаружения у себя вышеперечисленных симптомов.

Пациенты с аГУС

Прекращения лечения или нарушение режима введения препарата Элимаб может привести к возобновлению симптомов аГУС. Пациента необходимо проконсультировать о возможных нежелательных реакциях и рисках в случае прекращения лечения препаратом Элимаб. Пациенты с аГУС, которым прекращено лечение препаратом Элимаб, должны находиться под медицинским наблюдением.

Прекращение лечения препаратом Элимаб может привести к:

- значительному снижению количества тромбоцитов;
- значительному разрушению эритроцитов;
- нарушение мочеиспускания;
- повышению уровня креатинина в сыворотке крови;
- нарушению психики и внимания;
- появление болей в груди или стенокардии;

Элимаб

- одышке;
- тромбозу.

Пациенту следует обратиться к врачу в случае обнаружения у себя вышеперечисленных симптомов.

Пациенты с рефрактерной ГМГ или ОНМАР

Прерывание или прекращение лечения препаратом Элимаб может привести к возвращению и утяжелению симптомов заболевания. Пациента необходимо проконсультировать о возможных нежелательных реакциях и рисках в случае прекращения лечения препаратом Элимаб. Пациенты с ГМГ и ОНМАР, которым прекращено лечение препаратом Элимаб, должны находиться под медицинским наблюдением.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Всегда принимайте препарат именно так, как рекомендовал врач. Если у Вас есть вопросы по применению препарата, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принимать в этом случае

Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии), тогда как из всех менингококковых инфекций^b самой распространенной серьезной нежелательной реакцией был 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 классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: «очень часто» (>1/10); «часто» (>1/100, <1/10); «нечасто» (>1/1000, <1/100); «редко» (>1/10000, <1/1000); и «очень редко» (<1/10000).

Очень часто

- головная боль;

Часто

- лейкопения, анемия;
- гипертензия;
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе;
- головокружение, дисгевзия;
- кашель, боль в гортани и глотке;
- бессонница;
- сыпь, зуд, аллопеция;

- артралгия, миалгия;
- пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта;
- повышение температуры, утомляемость, гриппоподобный синдром.

Нечасто

- тромбоцитопения, лимфопения;
- ощущение сердцебиения;
- злокачественная гипертензия, гипотензия, «приливы», венозные нарушения;
- звон в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение);
- затуманенное зрение;
- запор, диспепсия, вздутие живота;
- снижение аппетита;
- парестезии, тремор;
- диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея;
- депрессия, беспокойство, перепады настроения;
- нарушение функции почек, дизурия, гематурия;
- крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи;
- мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее, припухлость суставов, боль в конечностях;
- менингококковая инфекция^b, сепсис, септический шок, перитонит, грибковые, вирусные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей, абсцесса, воспаление подкожной клетчатки, грипп, желудочно-кишечные инфекции, цистит, синусит, зубные инфекции;
- анафилактические реакции, реакция повышенной чувствительности;
- спонтанная эрекция;
- отек, дискомфорт в грудной клетке, астения, боль в области грудной клетки, боль в месте введения, озноб;
- повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаратаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение гематокрита, понижение гемоглобина.

Редко

- гемолиз*, аномальный фактор свертывания крови, агглютинация эритроцитов, коагулопатия;
- миелодиспластический синдром, меланома;
- гематома;
- гипертиреоз;
- раздражение конъюнктивы;
- гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах;

Элимаб

- желтуха;
- обморок;
- необычные сновидения, нарушения сна;
- дерматит, нарушение пигментации кожи;
- тризм;
- аспергиллёз^с, артрит бактериальный^с, гонококковые инфекции урогенитального тракта, инфекции, вызываемые *Haemophilus influenzae*, импетиго, гингивит;
- нарушения менструального цикла;
- экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»;
- положительная проба Кумбса^с;
- неспецифические реакции в месте введения.

Примечания:

* – см. ниже Описание отдельных нежелательных реакций;

a – абсцесс конечностей, абсцесс ободочной кишки, абсцесс почки, подкожный абсцесс, абсцесс зуба, гепатоспленальный абсцесс, периректальный абсцесс, ректальный абсцесс;

b – менингококковые инфекции, включают следующую группу: менингококковый сепсис, менингококковый менингит, нейсерийная инфекция;

c – нежелательные реакции, выявленные в постмаркетинговом периоде.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди побочных эффектов, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований у пациентов с ПНГ или аГУС, наиболее серьезным являлся менингококковый сепсис.

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

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.

Педиатрическая популяция

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 изучался в клинических исследованиях у детей с рефрактерной ГМГ и ОНМАР.

Пациенты с другими заболеваниями

Данные по безопасности, полученные из других клинических исследований.

Обобщенный анализ данных всех клинических исследований, проведенных с экулизумабом (12 исследований, 934 пациентов) при иных нозологических формах, чем ПНГ и аГУС, рефрактерной ГМГ или ОНМАР, выявил 1 случай менингококкового менингита у невакцинированного пациента с идиопатической мембранозной гломерулонефропатией.

Профиль побочных реакций при лечении экулизумабом у пациентов с изучаемыми в данных исследованиях заболеваниями не отличался от такового для уже зарегистрированных показаний.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один миллилитр концентрата содержит

активное вещество: экулизумаб (rEclz) 10 мг

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат – 0.46 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат - 1.78 мг, натрия хлорид – 8.77 мг, полисорбат 80 – 0.22 мг, вода для инъекций – до 1.0 мл.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная бесцветная жидкость.

Форма выпуска и упаковка

По 30 мл концентрата в стеклянные флаконы I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон с концентратом наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с концентратом и с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

Срок хранения

30 месяцев

Не применять по истечении срока годности!

Элимаб

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2°C до 8°C. Не замораживать!
Допускается хранение приготовленного инфузионного раствора при температуре от 2 до 8 °C не более 24 часов без замораживания. По окончании этого срока (24 часа) неиспользованный раствор подлежит утилизации.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, факс: (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

Сайт: www.kphk.kz.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

E-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz

Сайт: www.kphk.kz.