

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – равулизумаб*

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата содержит 100 мг равулизумаба.

Каждый флакон содержит 300 мг равулизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий 4,6 мг (см. раздел 4.4).

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата содержит 100 мг равулизумаба.

Каждый флакон содержит 1100 мг равулизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий 16,8 мг (см. раздел 4.4).

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Каждый мл концентрата содержит 10,0 мг равулизумаба.

Каждый флакон содержит 300 мг равулизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий 115 мг (см. раздел 4.4).

*Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка (СНО) [по технологии

рекомбинантной ДНК].

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачная или опалесцирующая, от светло-желтого до желтоватого цвета жидкость.

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачная или опалесцирующая, от светло-желтого до желтоватого цвета жидкость.

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)

Препарат УЛТОМИРИС показан для лечения взрослых и пациентов детского возраста с массой тела не менее 10 кг с ПНГ:

- пациентов с гемолизом с клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания;
- пациентов, у которых наблюдается клинически стабильное состояние после лечения экулизумабом в течение не менее 6 предшествующих месяцев (см. раздел 5.1).

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Препарат УЛТОМИРИС показан для лечения пациентов с массой тела не менее 10 кг с аГУС, которые ранее не получали ингибиторы комплемента или получали экулизумаб в течение не менее 3 месяцев с подтвержденным ответом на лечение экулизумабом (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Равализумаб должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения пациентов с гематологическими нарушениями и заболеваниями почек, и применяться под наблюдением такого врача.

Режим дозирования

Взрослые пациенты с ПНГ или aГУС

Рекомендованный режим дозирования состоит из нагрузочной дозы с последующим применением препарата в поддерживающих дозах, вводимых посредством внутривенной инфузии. Выбор дозы препарата зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Взрослым пациентам (≥ 18 лет) поддерживающие дозы препарата следует вводить каждые 8 недель, при этом первая поддерживающая доза вводится через 2 недели после введения нагрузочной дозы. График введения препарата позволяет в редких случаях отклоняться на ± 7 дней от запланированной даты инфузии (за исключением первой поддерживающей дозы равулизумаба), но последующую дозу следует вводить согласно исходному графику.

Пациентам, переведенным с терапии экулизумабом на терапию равулизумабом, нагрузочную дозу равулизумаба следует вводить через 2 недели после последней инфузии экулизумаба, а затем вводить поддерживающие дозы каждые 8 недель. Первая поддерживающая доза вводится через 2 недели после введения нагрузочной дозы, как показано в таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования равулизумаба в зависимости от массы тела у взрослых пациентов с массой тела не менее 40 кг

Диапазон массы тела (кг)	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг)¹	Периодичность введения
≥ 40 до < 60	2400	3000	Каждые 8 недель
≥ 60 до < 100	2700	3300	Каждые 8 недель
≥ 100	3000	3600	Каждые 8 недель

¹ Первая поддерживающая доза препарата вводится через 2 недели после введения нагрузочной дозы.

Дополнительное введение препарата после плазмообмена, плазмафереза или внутривенного введения иммуноглобулина

Было показано, что плазмообмен, плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина снижают сывороточные концентрации равулизумаба. В случае плазмообмена, плазмафереза или внутривенного введения иммуноглобулина требуется введение дополнительной дозы равулизумаба (таблица 2).

Таблица 2. Дополнительная доза равулизумаба после плазмообмена, плазмафереза или внутривенного введения иммуноглобулина

Диапазон массы тела (кг)	Последняя доза равулизумаба (мг)	Дополнительная доза (мг) после каждой процедуры плазмообмена или плазмафереза	Дополнительная доза (мг) после завершения цикла внутривенного введения иммуноглобулина
≥ 40 до < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 до < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Время введения дополнительной дозы равулизумаба		В течение 4 часов после каждой процедуры плазмообмена или плазмафереза	В течение 4 часов после завершения цикла внутривенного введения иммуноглобулина

ПНГ является хроническим заболеванием, и лечение равулизумабом рекомендуется на протяжении жизни пациента при отсутствии клинических показаний для прекращения применения равулизумаба (см. раздел 4.4).

При аГУС лечение равулизумабом для устранения проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА) должно продолжаться на протяжении не менее 6 месяцев, после чего продолжительность лечения необходимо определять для каждого пациента индивидуально. Пациентам с высоким риском рецидива ТМА по оценке лечащего врача (или по клиническим показаниям) может потребоваться длительная терапия (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам с ПНГ или аГУС в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы не требуется.

Доказательства, указывающие на необходимость каких-либо специальных мер предосторожности при лечении пациентов пожилого возраста, отсутствуют, хотя опыт применения равулизумаба у пожилых пациентов с ПНГ или аГУС в клинических

исследованиях ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность равулизумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались; однако, на основании фармакокинетических данных предполагается, что пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Режим дозирования для детей с ПНГ и аГУС с массой тела ≥ 40 кг не отличается от режима дозирования для взрослых (Таблица 1). Дозы препарата в зависимости от массы тела, а также периодичность введения препарата пациентам детского возраста с массой тела от ≥ 10 кг до < 40 кг приведены в таблице 3.

Пациентам, переведенным с терапии экулизумабом на терапию равулизумабом, нагрузочную дозу равулизумаба следует вводить через 2 недели после последней инфузии экулизумаба. Затем следует вводить поддерживающие дозы в соответствии с режимом дозирования в зависимости от массы тела, как показано в таблице 3. Первая поддерживающая доза вводится через 2 недели после введения нагрузочной дозы.

Таблица 3. Режим дозирования равулизумаба в зависимости от массы тела для пациентов детского возраста с ПНГ или аГУС с массой тела менее 40 кг

Диапазон массы тела (кг)	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг) ¹	Периодичность введения
≥ 10 до < 20	600	600	Каждые 4 недели
≥ 20 до < 30	900	2100	Каждые 8 недель
≥ 30 до < 40	1200	2700	Каждые 8 недель

¹ Первая поддерживающая доза препарата вводится через 2 недели после введения нагрузочной дозы.

Данные, подтверждающие безопасность и эффективность применения равулизумаба у пациентов с массой тела менее 10 кг, ограничены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 4.8, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования

для пациентов с массой тела менее 10 кг.

Применение равулизумаба у пациентов детского возраста с ПНГ с массой тела менее 30 кг не изучалось. Режим дозирования равулизумаба у пациентов детского возраста с массой тела менее 30 кг основан на режиме дозирования у пациентов детского возраста с аГУС, с учетом данных фармакокинетики/фармакодинамики у пациентов с аГУС и ПНГ, получавших равулизумаб.

Способ применения

Только для внутривенного инфузионного введения.

Данный лекарственный препарат необходимо вводить через фильтр 0,2 мкм и не следует вводить путем струйного или болюсного внутривенного введения.

Препарат УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, не следует смешивать с препаратом УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентратом для приготовления раствора для инфузий, или препаратом УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентратом для приготовления раствора для инфузий.

Препарат УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Препарат УЛТОМИРИС 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Препарат УЛТОМИРИС, концентрат для приготовления раствора для инфузий, представлен во флаконах по 3 мл и 11 мл (100 мг/мл) и подлежит разведению до конечной концентрации 50 мг/мл. После разведения препарат УЛТОМИРИС вводят посредством внутривенной инфузии с использованием шприцевого насоса или инфузионного насоса в течение минимального периода времени от 0,17 до 1,3 часа (от 10 до 75 минут) в зависимости от массы тела (см. таблицы 4 и 5 далее по тексту).

Таблица 4. Продолжительность введения препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл и 1100 мг/11 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг)¹	Нагрузочная доза (мг)	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)	Поддерживающая доза (мг)	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)
---	------------------------------	---	---------------------------------	---

от ≥ 10 до < 20	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
от ≥ 20 до < 30	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
от ≥ 30 до < 40	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
от ≥ 40 до < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
от ≥ 60 до < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

¹ Масса тела на момент лечения.

Таблица 5. Продолжительность введения дополнительных доз препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл и 1100 мг/11 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Дополнительная доза (мг) ²	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)
от ≥ 40 до < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,50)
от ≥ 60 до < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

¹ Масса тела на момент лечения.

² См. таблицу 2 для выбора дополнительной дозы равулизумаба.

Препарат УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Препарат УЛТОМИРИС, концентрат для приготовления раствора для инфузий, представлен во флаконах по 30 мл (10 мг/мл) и подлежит разведению до конечной концентрации 5 мг/мл. После разведения препарат УЛТОМИРИС вводят посредством внутривенной инфузии с использованием шприцевого насоса или инфузионного насоса в течение минимального периода времени от 0,4 до 3,3 часов (от 22 до 194 минут) в зависимости от массы тела (см. таблицы 6 и 7 далее по тексту).

Таблица 6. Продолжительность введения препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг)¹	Нагрузочная доза (мг)	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)	Поддерживающая доза (мг)	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)
от ≥ 10 до < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
от ≥ 20 до < 30	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
от ≥ 30 до < 40	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
от ≥ 40 до < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,4)
от ≥ 60 до < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

¹ Масса тела на момент лечения.

Таблица 7. Продолжительность введения дополнительных доз препарата УЛТОМИРИС, концентрата для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/30 мл

Диапазон массы тела (кг) ¹	Дополнительная доза (мг) ²	Минимальная продолжительность инфузионного введения, минуты (часы)
от ≥ 40 до < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
от ≥ 60 до < 100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)

¹ Масса тела на момент лечения.

² См. таблицу 2 для выбора дополнительной дозы равулизумаба.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к равулизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Пациенты с инфекцией, вызванной *Neisseria meningitidis*, не разрешившейся к моменту начала лечения (см. раздел 4.4).

Пациенты, которые в настоящее время не вакцинированы против инфекции *Neisseria meningitidis*, если только они не получают профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

Серьезная менингококковая инфекция

Из-за механизма действия равулизумаба его применение повышает восприимчивость

пациентов к менингококковой инфекции/сепсису (*Neisseria meningitidis*). Может возникнуть менингококковая инфекция, вызванная возбудителем любой серологической группы. С целью снижения риска инфекции все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции, по крайней мере, за две недели до начала лечения равулизумабом, если только риск отсрочки начала лечения равулизумабом не превышает риска развития менингококковой инфекции. Пациенты, которые начинают лечение равулизумабом менее чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать профилактическое лечение соответствующими антибиотиками, пока с момента вакцинации не пройдет 2 недели. Для профилактики менингококковой инфекций, вызванной наиболее распространенными патогенными серологическими группами, рекомендуются вакцины против серологических групп А, С, Y, W135 и B, если они доступны. Пациенты должны быть вакцинированы или ревакцинированы согласно действующим национальным рекомендациям по вакцинации. При переводе пациента с лечения экулизумабом лечащие врачи должны убедиться в том, что вакцинация против менингококковой инфекции проводится в соответствии с действующими национальными рекомендациями по вакцинации.

Для предотвращения развития менингококковой инфекции вакцинации может быть недостаточно. Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных средств. Сообщалось о случаях серьезной менингококковой инфекции/сепсиса у пациентов, получавших лечение равулизумабом. Сообщалось о случаях серьезной менингококковой инфекции/сепсиса с возможным смертельным исходом у пациентов, получавших лечение другими ингибиторами терминальных компонентов комплемента. Следует наблюдать за всеми пациентами на предмет выявления ранних признаков менингококковой инфекции или сепсиса. При подозрении на возникновение инфекции следует немедленно оценить состояние пациента и начать лечение соответствующими антибиотиками. Пациентов следует проинформировать об этих признаках и симптомах, а также действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Лечащие врачи должны предоставлять пациентам руководство для пациентов и карточку пациента (см. информацию в листке-вкладыше).

Иммунизация

Перед началом терапии равулизумабом пациентам рекомендуется провести иммунизацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации.

Вакцинация может вызвать дополнительную активацию комплемента. В результате у пациентов с комплемент-опосредованными заболеваниями может возникнуть усиление признаков и симптомов их основного заболевания. Следовательно, следует тщательно контролировать симптомы заболевания у пациентов после рекомендованной вакцинации. Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы против инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae*, и пневмококковой инфекции, и должны строго придерживаться рекомендаций национального календаря профилактических прививок для их возрастной группы.

Прочие генерализованные инфекции

Лечение равулизумабом следует проводить с осторожностью у пациентов с активными генерализованными инфекциями. Равулизумаб блокирует активацию терминальных компонентов комплемента; следовательно, у пациентов может быть повышена восприимчивость к инфекциям, особенно инфекциям, вызванным видами *Neisseria* и инкапсулированными бактериями. Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных видами *Neisseria* (помимо *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции.

Пациентам следует предоставлять руководство для пациентов с целью повышения их осведомленности о возможных тяжелых инфекциях, а также их признаках и симптомах. Лечащим врачам следует рекомендовать пациентам профилактику гонореи.

Инфузионные реакции

Применение равулизумаба может привести к возникновению инфузионных реакций, а также аллергических реакций или реакций гиперчувствительности (включая анафилаксию). В клинических исследованиях инфузионные реакции были частыми (1 %). Эти явления, которые были от легкой до средней степени тяжести и являлись преходящими, включали боль в нижней части спины, резкое снижение артериального давления, повышение артериального давления, дискомфорт в конечностях, гиперчувствительность к препарату (аллергическую реакцию), дисгевзию (неприятный привкус во рту) и сонливость. В случае развития инфузионной реакции, при появлении признаков нестабильности функции сердечно-сосудистой системы или дыхательной недостаточности, введение равулизумаба следует прервать и предпринять соответствующие поддерживающие меры.

Прекращение терапии у пациентов с ПНГ

Если пациенты с ПНГ прекращают терапию равулизумабом, их следует тщательно контролировать на предмет появления признаков и симптомов серьезного внутрисосудистого гемолиза, определяемого по повышению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вместе с внезапным уменьшением размера клона ПНГ или снижением концентрации гемоглобина, или по возобновлению таких симптомов, как утомляемость, гемоглинурия, боль в животе, одышка, серьезные нежелательные сосудистые явления (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция. Всех пациентов, досрочно прекративших терапию равулизумабом, следует контролировать в течение не менее 16 недель с целью выявления гемолиза и других реакций. Если после прекращения терапии появляются признаки и симптомы гемолиза, включая повышение активности ЛДГ, следует оценить необходимость возобновления терапии равулизумабом.

Прекращение терапии у пациентов с аГУС

Специфические данные по прекращению терапии равулизумабом отсутствуют. В долгосрочном проспективном наблюдательном исследовании досрочное прекращение лечения ингибитором комплемента C5 (экулизумабом) привело к увеличению частоты рецидивов ТМА в 13,5 раз и выявило тенденцию к снижению функции почек по сравнению с пациентами, которые продолжали лечение.

Если пациенты должны прекратить терапию равулизумабом, их следует постоянно тщательно контролировать на предмет признаков и симптомов ТМА. Тем не менее, контроль может быть недостаточным для прогнозирования или предупреждения тяжелых осложнений ТМА.

Осложнения ТМА после прекращения лечения могут быть выявлены, если наблюдаются какие-либо из перечисленных ниже признаков:

- По меньшей мере, два результата лабораторных исследований наблюдаются одновременно: снижение количества тромбоцитов на 25 % или более по сравнению с исходным уровнем или с наибольшим зарегистрированным значением в ходе терапии равулизумабом; повышение концентрации креатинина в сыворотке на 25 % или более по сравнению с исходным уровнем или с наименьшим зарегистрированным значением в ходе терапии равулизумабом; или повышение активности ЛДГ в сыворотке на 25 % или более по сравнению с исходной активностью или с наименьшим зарегистрированным значением в ходе терапии равулизумабом (результаты должны быть подтверждены при повторном исследовании).
- Один из следующих симптомов ТМА: изменение психического статуса, судорожные

приступы или другие внепочечные проявления ТМА, включая нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, перикардит, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта/диарею или тромбоз.

Если осложнения ТМА возникли после прекращения терапии равулизумабом, следует оценить необходимость возобновления терапии равулизумабом, начиная с нагрузочной дозы и продолжая в поддерживающей дозе (см. раздел 4.2).

Обучающие материалы

Все врачи, которые могут назначать равулизумаб, должны убедиться, что они ознакомились с руководством для врача по применению этого препарата. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при возникновении у них головной боли в сочетании с тошнотой или рвотой, лихорадки, головной боли в сочетании с лихорадкой и/или со скованностью в области шеи, лихорадки в сочетании с сыпью, спутанности сознания, боли в мышцах в сочетании с гриппоподобными симптомами или повышенной чувствительности глаз к свету, так как указанные признаки могут свидетельствовать о менингококковой инфекции.

Вспомогательные вещества

Препарат УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия во флаконе препарата объемом 3 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

После разведения 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций лекарственный препарат содержит 0,18 г натрия в 72 мл раствора в максимальной дозе, что эквивалентно 9,1 % рекомендованной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

Препарат УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия во флаконе препарата объемом 11 мл, то есть по сути не содержит натрия.

После разведения 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций лекарственный препарат содержит 0,18 г натрия в 72 мл раствора в максимальной дозе, что эквивалентно 9,1 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

Препарат УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для

инфузий

Данный препарат содержит 115 мг натрия во флаконе препарата объемом 30 мл.

После разведения 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций лекарственный препарат содержит 2,65 г натрия в 720 мл раствора в максимальной дозе, что эквивалентно 133 % рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого человека.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействия не проводились.

Рекомендации для случаев применения препарата одновременно с плазмообменом, плазмаферезом и внутривенным введением иммуноглобулина приведены в разделе 4.2.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Во время терапии и в течение последующих 8 месяцев после терапии женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Клинические данные о применении равулизумаба беременными женщинами отсутствуют. Доклинические токсикологические исследования влияния равулизумаба на репродуктивную функцию не проводились (см. раздел 5.3). Исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию были проведены у мышей с использованием мышинной суррогатной молекулы BV5.1, в которых была проведена оценка влияния блокирования C5 на репродуктивную систему. Специфических токсических эффектов в отношении репродуктивной системы, связанных с испытуемым веществом, в данных исследованиях не было обнаружено. Известно, что человеческий IgG способен проникать через плацентарный барьер человека и, таким образом, равулизумаб потенциально может вызывать ингибирование терминальных компонентов комплемента в циркулирующей крови плода.

Данных доклинических исследований недостаточно для оценки токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

Применение равулизумаба у беременных женщин может быть рассмотрено после оценки соотношения риск/польза.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли равулизумаб с грудным молоком. В доклинических исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию, проведенных у мышей с мышинной суррогатной молекулой BV5.1, не выявлено нежелательных эффектов у детенышей в результате потребления молока от получивших препарат самок.

Риск для грудных детей не может быть исключен.

Поскольку большое количество лекарственных препаратов и иммуноглобулинов секретируется в грудное молоко, и вследствие возможности развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей, грудное вскармливание следует прекратить на период лечения равулизумабом и в течение 8 месяцев после лечения.

Фертильность

Доклинические исследования воздействия равулизумаба на репродуктивную функцию не проводились.

В доклинических исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию, проведенных у мышей с мышинной суррогатной молекулой BV5.1, не выявлено нежелательных эффектов в отношении репродуктивной системы у получивших препарат самок или самцов.

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

Препарат УЛТОМИРИС не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (категория частоты – очень часто), являются диарея, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и головная боль. Наиболее серьезными нежелательными реакциями у пациентов в клинических исследованиях являются менингококковая инфекция и менингококковый сепсис (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 8 приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе проведения

клинических исследований с участием пациентов с ПНГ, аГУС и генерализованной миастенией и в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции перечислены по системно-органному классам медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и по частоте с использованием следующих критериев ее оценки: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 8. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях и при пострегистрационном применении

Системно-органный класс MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота	Рвота, боль в животе, диспепсия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Пирексия, гриппоподобное заболевание, астения	Озноб
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, анафилактическая реакция ¹
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит		Менингококковая инфекция ² , гонококковая инфекция ³
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Реакция, связанная с инфузией	

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Артралгия, боль в спине, миалгия, мышечные спазмы	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница ¹ , зуд, сыпь	

¹ Частота рассчитана по результатам пострегистрационного применения.

² Менингококковая инфекция включает предпочтительные термины: менингококковая инфекция и менингококковый сепсис.

³ Гонококковая инфекция включает диссеминированную гонококковую инфекцию.

Описание отдельных нежелательных реакций

Менингококковая инфекция/сепсис

Вакцинация снижает, но не устраняет риск развития менингококковой инфекции. В клинических исследованиях у 3 из 261 взрослого пациента с ПНГ развились серьезные менингококковые инфекции/сепсис во время лечения равулизумабом; все 3 пациента были вакцинированы. Все 3 пациента выздоровели при продолжении лечения равулизумабом. В исследовании, проведенном с участием детей с ПНГ, у 13 пациентов, получавших лечение равулизумабом, не было выявлено случаев менингококковой инфекции. В исследованиях, проведенных с участием пациентов с аГУС, у 89 пациентов, получавших лечение равулизумабом, не было выявлено случаев менингококковой инфекции. См. раздел 4.4 для получения информации о профилактике и лечении подозреваемой менингококковой инфекции. У пациентов, получавших равулизумаб, менингококковые инфекции проявлялись в виде менингококкового сепсиса. Пациентов следует проинформировать относительно признаков и симптомов менингококковой септицемии и рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Иммуногенность

Лечение любым терапевтическим белком может вызвать иммунный ответ. В исследованиях с участием взрослых пациентов с ПНГ (N = 261), детей с ПНГ (N = 13), пациентов с аГУС (N = 89) сообщалось только о 2 (0,55 %) случаях появления антител к лекарственному препарату на фоне терапии равулизумабом (у 1 взрослого пациента с ПНГ и 1 взрослого пациента с аГУС). Появление антител к лекарственному препарату было транзиторным, их титр был низким, и корреляции с клиническим ответом или нежелательными явлениями не отмечено.

Дети

ПНГ

У детей с ПНГ (в возрасте от 9 до 17 лет), включенных в исследование с участием пациентов детского возраста с ПНГ (исследование ALXN1210-PNH-304), профиль безопасности был аналогичным таковому у взрослых пациентов с ПНГ. Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось у пациентов детского возраста с ПНГ, были боль в животе и назофарингит, которые наблюдались у 2 пациентов (15,4 %).

аГУС

У пациентов детского возраста с установленным диагнозом аГУС (в возрасте от 10 месяцев до 18 лет), включенных в исследование ALXN1210-aHUS-312, профиль безопасности равулизумаба был аналогичным таковому у взрослых пациентов с установленным диагнозом аГУС. Профили безопасности в различных возрастных подгруппах пациентов детского возраста оказались аналогичными. Данные по безопасности у пациентов младше 2 лет ограничены 4 пациентами. Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось у пациентов детского возраста, была пирексия (32,3 %).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

К настоящему моменту о случаях передозировки не сообщалось.

Лечение

В случае передозировки следует немедленно прекратить введение препарата и пристально наблюдать за состоянием пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA43

Механизм действия

Равулизумаб представляет собой моноклональное антитело (мАТ) IgG_{2/4К}, которое специфически связывается с белком С5 комплемента, подавляя таким образом его расщепление до С5а (провоспалительный анафилатоксин) и С5b (инициирующая субъединица мембраноатакующего комплекса комплемента (МАС или С5b-9)) и предотвращает образование С5b-9. Равулизумаб сохраняет активацию ранних компонентов комплемента, которые необходимы для опсонизации микроорганизмов и клиренса иммунных комплексов.

Фармакодинамические эффекты

Как у взрослых пациентов и пациентов детского возраста с ПНГ, ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента, так и у получавших экулизумаб в клинических исследованиях 3 фазы, наблюдалось незамедлительное, полное и устойчивое ингибирование свободного С5 в сыворотке (концентрация < 0,5 мкг/мл) к концу первого инфузионного введения равулизумаба, которое сохранялось на протяжении всего 26-недельного периода лечения у всех пациентов. Незамедлительное и полное ингибирование свободного С5 в сыворотке крови также наблюдалось у взрослых пациентов и пациентов детского возраста с аГУС к концу первого инфузионного введения и на протяжении всего

26-недельного периода лечения.

Наблюдалась зависимость степени и продолжительности фармакодинамического ответа у пациентов с ПНГ и аГУС от экспозиции равулизумаба. Уровни свободного C5 < 0,5 мкг/мл коррелировали с максимальным контролем внутрисосудистого гемолиза и полным ингибированием терминальных компонентов комплемента.

Клиническая эффективность и безопасность

ПНГ

Безопасность и эффективность лекарственного равулизумаба у взрослых пациентов с ПНГ оценивали в двух открытых рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы с активным препаратом сравнения:

- исследование с участием взрослых пациентов с ПНГ, никогда ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента (исследование ALXN1210-PNH-301);
- исследование с участием взрослых пациентов с ПНГ, получавших лечение экулизумабом, в клинически стабильном состоянии после лечения данным препаратом в течение, как минимум, 6 предшествовавших месяцев (исследование ALXN1210-PNH-302).

Равулизумаб применялся в соответствии с рекомендациями по дозированию, изложенными в разделе 4.2 (4 инфузионных введения равулизумаба в течение 26 недель), тогда как экулизумаб вводили согласно одобренному режиму дозирования: 600 мг препарата каждую неделю в течение первых 4 недель и 900 мг каждые 2 недели (15 инфузионных введений в течение 26 недель).

Пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции перед или на момент начала лечения равулизумабом или экулизумабом, или получали профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

Значимых различий в демографических или исходных характеристиках между группами лечения равулизумабом или экулизумабом не отмечено ни в одном из исследований 3 фазы. Анамнез трансфузий за предшествовавшие 12 месяцев был сходным между группами лечения равулизумабом и экулизумабом в каждом из исследований 3 фазы.

Исследование с участием взрослых пациентов с ПНГ, ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента (исследование ALXN1210-PNH-301)

Исследование с участием пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента, представляло собой 26-недельное многоцентровое открытое

рандомизированное контролируемое с активным препаратом сравнения исследование 3 фазы с участием 246 пациентов, которые до включения в исследование не получали лечение ингибиторами комплемента.

У соответствовавших критериям участия в данном исследовании пациентов должна была быть продемонстрирована высокая активность заболевания, определяемая как активность ЛДГ $\geq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) при скрининге, а также наличие 1 или более из следующих признаков или симптомов, связанных с ПНГ, в течение 3 месяцев скрининга: утомляемость, гемоглинурия, боль в животе, одышка, анемия (гемоглобин < 10 г/дл), наличие в анамнезе серьезных нежелательных явлений со стороны сосудов (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция; или переливание эритроцитарной массы в анамнезе в связи с ПНГ.

Более 80 % пациентов в обеих группах лечения перенесли гемотрансфузию в течение 12 месяцев до включения в исследование. У большей части пациентов исследуемой популяции, которые ранее не получали ингибиторы комплемента, был выраженный гемолиз; у 86,2 % включенных в исследование пациентов была повышенная активность ЛДГ $\geq 3 \times$ ВГН, которая является прямым показателем внутрисосудистого гемолиза при ПНГ.

В таблице 9 представлены исходные характеристики включенных в исследование пациентов с ПНГ, ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента; при этом явные клинически значимые различия между группами лечения отсутствовали.

Таблица 9. Исходные характеристики в исследовании с участием пациентов, ранее не получавших ингибиторы комплемента

Показатель	Статистические данные	Равулизумаб (N = 125)	Экулизумаб (N = 121)
Возраст (лет) на момент установления диагноза ПНГ	Среднее значение (СО)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Медиана	34,0	36,5
	мин., макс.	15, 81	13, 82
Возраст (лет) на момент выполнения первой инфузии в исследовании	Среднее значение (СО)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Медиана	43,0	45,0
	мин., макс.	18, 83	18, 86

Пол (n, %)	Муж.	65 (52,0)	69 (57,0)
	Жен.	60 (48,0)	52 (43,0)
Активность ЛДГ до лечения	Среднее значение (СО)	1633,5 (778,75)	1578,3 (727,06)
	Медиана	1513,5	1445,0
Количество пациентов, перенесших переливание эритроцитарной массы в течение 12 месяцев до введения первой дозы	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Количество единиц эритроцитарной массы, перелитой в течение 12 месяцев до введения первой дозы	Общее количество	925	861
	Среднее значение (СО)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Медиана	6,0	6,0
Общий размер клона ПНГ в эритроцитах	Медиана	33,6	34,2
Общий размер клона ПНГ в гранулоцитах	Медиана	93,8	92,4
Пациенты с любыми проявлениями ПНГ ¹ до получения информированного согласия	Анемия	121 (96,8)	120 (99,2)
	Гематурия или гемоглобинурия	103 (82,4)	105 (86,8)
	Апластическая анемия	81 (64,8)	75 (62,0)
	Почечная недостаточность	41 (32,8)	38 (31,4)
	Миелодиспластический синдром	19 (15,2)	11 (9,1)
	Осложнения беременности	7 (5,6)	6 (5,0)
	Прочие ²	3 (2,4)	4 (3,3)
		27 (21,6)	13 (10,7)

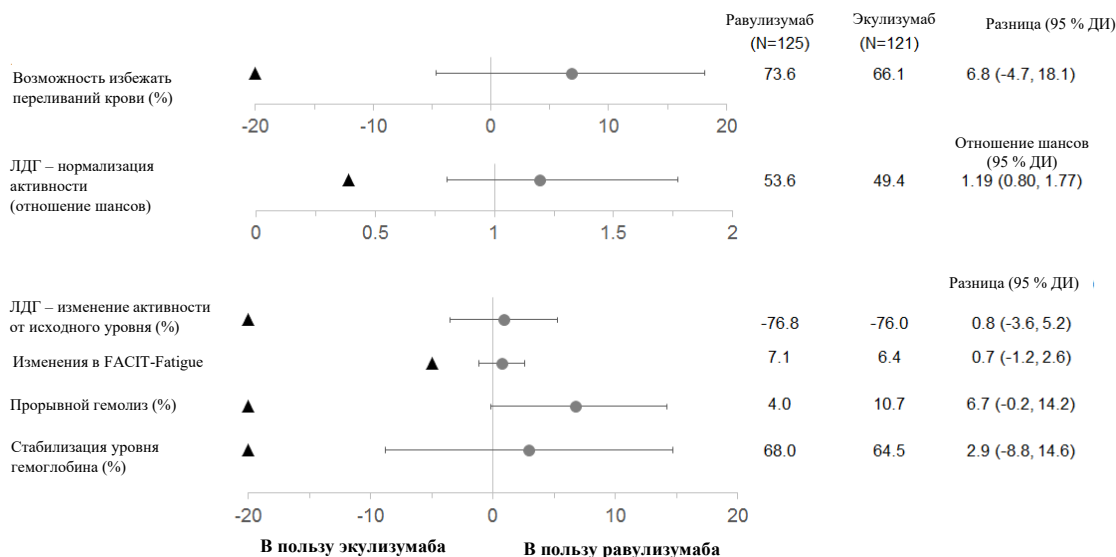
¹ На основании истории болезни.

² «Прочие» в соответствии с указанием в индивидуальной регистрационной карте

включали тромбоцитопению, хроническую болезнь почек (ХБП) и панцитопению, а также ряд других заболеваний.

Двумя равнозначными первичными конечными точками являлись возможность избежать переливаний крови и гемолиз, который непосредственно оценивался по нормализации активности ЛДГ (активность ЛДГ $\leq 1 \times$ ВГН; ВГН для ЛДГ составляет 246 Ед/л). Основными вторичными конечными точками являлись процентное изменение активности ЛДГ от исходного значения, изменение качества жизни (опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомляемость (FACIT-Fatigue)), доля пациентов с прорывным гемолизом и доля пациентов со стабилизированным уровнем гемоглобина. Раулизумаб не уступал экулизумабу по обоим первичным конечным точкам – возможности избежать переливания эритроцитарной массы в соответствии с рекомендациями, предусмотренными протоколом, и нормализации активности ЛДГ с 29 по 183 день, а также по всем 4 ключевым вторичным конечным точкам (рисунок 1).

Рисунок 1. Анализ первичных и вторичных конечных точек – полная выборка для анализа (исследование с участием пациентов, никогда ранее не получавших лечение ингибиторами комплемента)



Примечание: Черный треугольник указывает на пределы не меньшей эффективности, серые точки указывают на точечные оценки.

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ДИ – доверительный интервал, FACIT – опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания.

Исследование с участием взрослых пациентов с ПНГ, ранее получавших лечение

экулизумабом (исследование ALXN1210-PNH-302)

Исследование с участием пациентов, ранее получавших лечение экулизумабом, представляло собой 26-недельное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое с активным препаратом сравнения исследование 3 фазы с участием 195 пациентов с ПНГ в клинически стабильном состоянии ($\text{ЛДГ} \leq 1,5 \times \text{ВГН}$) после лечения экулизумабом в течение, как минимум, 6 предшествовавших месяцев.

Анамнез ПНГ был сходным между группами лечения равулизумабом и экулизумабом. Анамнез трансфузий за предшествующие 12 месяцев был сходным между группами лечения равулизумабом и экулизумабом, и более 87 % пациентов в обеих группах не получали переливание крови в течение 12 месяцев до включения в исследование. Средний общий размер клона ПНГ в эритроцитах составил 60,05 %, средний общий размер клона ПНГ в гранулоцитах составил 83,30 %, а средний общий размер клона ПНГ в моноцитах составил 85,86 %.

В таблице 10 представлены исходные характеристики пациентов с ПНГ, включенных в исследование с участием пациентов, ранее получавших лечение экулизумабом; при этом явные клинически значимые различия между группами лечения отсутствовали.

Таблица 10. Исходные характеристики в исследовании с участием пациентов, ранее получавших лечение экулизумабом

Показатель	Статистические данные	Равулизумаб (N = 97)	Экулизумаб (N = 98)
Возраст (лет) на момент установления диагноза ПНГ	Среднее значение (СО)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Медиана	32,0	35,0
	мин., макс.	6, 73	11, 74
Возраст (лет) на момент выполнения первой инфузии в исследовании	Среднее значение (СО)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Медиана	45,0	49,0
	мин., макс.	18, 79	23, 77
Пол (n, %)	Муж.	50 (51,5)	48 (49,0)
	Жен.	47 (48,5)	50 (51,0)
Активность ЛДГ до лечения	Среднее значение (СО)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Медиана	224,0	234,0

Количество пациентов, перенесших переливание эритроцитарной массы/цельной крови в течение 12 месяцев до введения первой дозы	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Количество единиц эритроцитарной массы/цельной крови, перелитой в течение 12 месяцев до введения первой дозы	Общее количество	103	50
	Среднее значение (СО)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Медиана	4,0	2,5
Пациенты с любыми проявлениями ПНГ ¹ до получения информированного согласия	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Анемия		64 (66,0)	67 (68,4)
Гематурия или гемоглобинурия		47 (48,5)	48 (49,0)
Апластическая анемия		34 (35,1)	39 (39,8)
Почечная недостаточность		11 (11,3)	7 (7,1)
Миелодиспластический синдром		3 (3,1)	6 (6,1)
Осложнения беременности		4 (4,1)	9 (9,2)
Прочие ²		14 (14,4)	14 (14,3)

¹ На основании истории болезни.

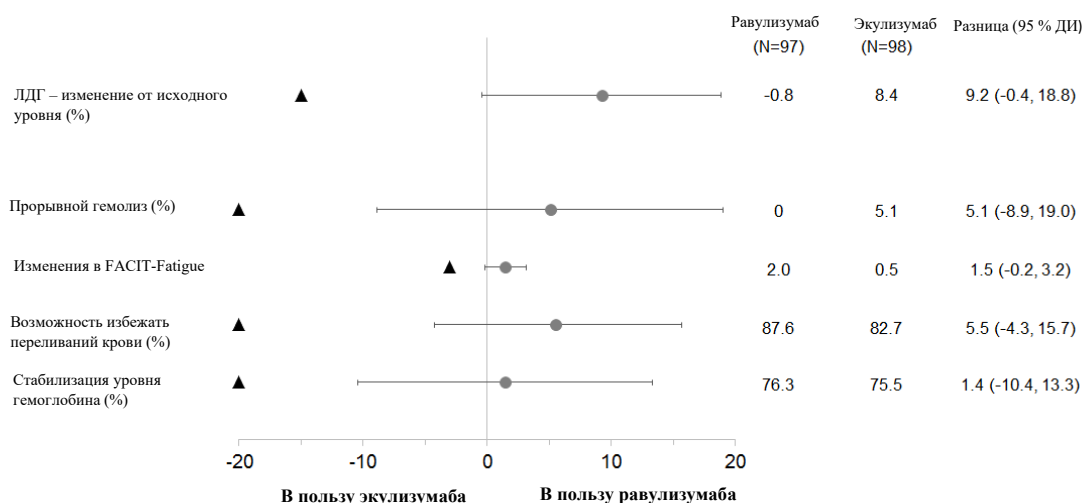
² Категория «Прочие» включает тромбоцитопению, нарушение функции почек и тромбоцитопению, а также ряд других заболеваний.

Первичной конечной точкой являлся гемолиз, оцененный по процентному изменению активности ЛДГ от исходного значения. Вторичная конечная точка включала долю пациентов с прорывным гемолизом, качество жизни (FACIT-Fatigue), возможность избежать переливания крови и долю пациентов со стабилизированным уровнем

гемоглобина.

Равулизумаб не уступал экулизумабу по первичной конечной точке – процентному изменению активности ЛДГ от исходного значения до 183 дня, а также по всем 4 ключевым вторичным конечным точкам (рисунок 2).

Рисунок 2. Анализ первичных и вторичных конечных точек – полная выборка для анализа (исследование с участием пациентов, ранее получавших лечение экулизумабом)



Примечание: Черный треугольник указывает на пределы не меньшей эффективности, серые точки указывают на точечные оценки.

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ДИ – доверительный интервал.

aГУС

Исследование с участием взрослых пациентов с aГУС (исследование ALXN1210-aHUS-311)

Исследование с участием взрослых пациентов представляло собой многоцентровое исследование 3 фазы, проводившееся в одной группе с участием пациентов с подтвержденным aГУС, которые до включения в исследование не получали лечение ингибиторами комплемента, и у которых была подтвержденная ТМА. Исследование состояло из 26-недельного периода первоначальной оценки, и пациенты могли включаться в дополнительный период продолжительностью до 4,5 лет.

В общей сложности, в исследование были включены 58 пациентов с подтвержденным aГУС. Критерии включения исключали пациентов с ТМА из-за тромботической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома, связанного с токсином Шига *Escherichia coli* (STEC-ГУС). 2 пациента были исключены из полной

выборки для анализа из-за подтвержденного диагноза STEC-ГУС. У 93 % пациентов исходно были внепочечные признаки (со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, скелетных мышц) или симптомы аГУС.

В таблице 11 представлены демографические и исходные характеристики 56 взрослых пациентов, включенных в исследование ALXN1210-aHUS-311, составивших полную выборку для анализа.

Таблица 11. Исходные характеристики в исследовании с участием взрослых пациентов

Показатель	Статистические данные	Равулизумаб (N = 56)
Возраст на момент первого инфузионного введения (лет)	Среднее значение (СО) мин., макс.	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Пол Муж.	n (%)	19 (33,9)
Раса Монголоидная Европеоидная Прочее	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Трансплантация в анамнезе	n (%)	8 (14,3)
Тромбоциты (10^9 /л)	n Медиана (мин., макс.)	56 95,25 (18, 473)
Гемоглобин (г/л)	n Медиана (мин., макс.)	56 85,00 (60,5, 140)
Активность ЛДГ (Ед/л) в сыворотке	n Медиана (мин., макс.)	56 508,00 (229,5, 3249)
pСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	n (%) Медиана (мин., макс.)	55 10,00 (4, 80)

Пациенты на диализе	N (%)	29 (51,8)
Пациенты после родов	N (%)	8 (14,3)

Примечание: процентное соотношение основано на общем количестве пациентов.

Сокращения: aГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, макс. – максимальное значение, мин. – минимальное значение.

Первичной конечной точкой был полный ответ ТМА в ходе 26-недельного периода первичной оценки, о чем свидетельствовали нормализация гематологических параметров (количество тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ и активность ЛДГ ≤ 246 Ед/л) и положительная динамика концентрации креатинина в сыворотке ≥ 25 % от исходного значения. Пациенты должны были соответствовать каждому критерию полного ответа ТМА по двум отдельным оценкам, полученным с интервалом не менее 4 недель (28 дней), и любому промежуточному измерению.

Полный ответ ТМА наблюдался у 30 из 56 пациентов (53,6 %) в ходе 26-недельного периода первичной оценки, как показано в таблице 12.

Таблица 12. Полный ответ ТМА и компоненты полного ответа ТМА. Анализ в ходе 26-недельного периода первичной оценки (исследование ALXN1210-aHUS-311)

	Общее количество	Пациенты	
		n	Доля пациентов, ответивших на лечение (95 % ДИ) ¹
Полный ответ ТМА	56	30	0,536 (0,396, 0,675)

Компоненты полного ответа ТМА			
Нормализация количества тромбоцитов	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Нормализация активности ЛДГ	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Положительная динамика уровня креатинина в сыворотке ≥ 25 % от исходного уровня	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Нормализация гематологических параметров	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

¹ 95 % доверительные интервалы для доли были основаны на методе асимптотической гауссовской аппроксимации с поправкой на непрерывность.

Сокращения: ДИ – доверительный интервал, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ТМА – тромботическая микроангиопатия.

Еще у 4 пациентов наблюдался полный ответ ТМА, который был подтвержден после 26-недельного периода первичной оценки (с полным ответом ТМА, отмеченным на 169, 302, 401 и 407 дни), что обусловило общий полный ответ ТМА у 34 из 56 пациентов (60,7 %; 95 % ДИ: 47,0 %, 74,4 %). Количество пациентов, у которых наблюдался ответ по отдельным компонентам, увеличился до 48 (85,7 %; 95 % ДИ: 75,7 %; 95,8 %) пациентов в отношении нормализации количества тромбоцитов, 47 (83,9 %; 95 % ДИ: 73,4 %; 94,4 %) пациентов с нормализацией активности ЛДГ и 35 (62,5 %; 95 % ДИ: 48,9 %; 76,1 %) пациентов с улучшением функции почек.

Полный ответ ТМА был достигнут при медиане времени 86 дней (от 7 до 169 дней). Увеличение среднего количества тромбоцитов наблюдалось вскоре после начала применения равулизумаба с повышением с $118,52 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $240,34 \times 10^9/\text{л}$ на 8 день и сохранялось выше $227 \times 10^9/\text{л}$ при всех последующих визитах в период первичной оценки (26 недель). Подобным образом среднее значение активности ЛДГ снизилось от исходного уровня в течение первых 2 месяцев лечения и поддерживалось на протяжении периода первичной оценки (26 недель).

Среди пациентов с ХБП 5 стадии, у 67,6 % (23/34) пациентов наблюдали улучшение на 1 или более стадию ХПН. Положительная динамика стадий ХБП продолжалась для многих пациентов (19/30) после достижения полного ответа ТМА в ходе 26-недельного периода первичной оценки. 17 из 29 пациентов, которым потребовался диализ на момент включения в исследование, смогли прекратить диализ к концу доступного периода наблюдения, в то время как 6 из 27 пациентов, которые не получали диализ в начале исследования, находились на диализе при последнем доступном наблюдении. В таблице 13 обобщены результаты оценки эффективности в исследовании ALXN1210-aHUS-311 по вторичным конечным точкам.

Таблица 13. Результаты вторичных конечных точек эффективности в исследовании ALXN1210-aHUS-311

Параметры	Исследование ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Абсолютное значение (n=48)	Изменение от исходного уровня (n=48)
Гематологические параметры при ТМА, 183 день		
Тромбоциты ($10^9/л$)		
Среднее значение (СО)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Медиана	232,00	125,00
Активность ЛДГ (Ед/л) в сыворотке		
Среднее значение (СО)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Медиана	176,50	-310,75
Повышение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от исходного уровня с подтверждающим результатом в ходе периода первичной оценки	40/56	
m/n	0,714 (0,587, 0,842)	
доля (95 % ДИ) ¹		
Сдвиг от исходного уровня стадии ХБП на 183 день		
Положительная динамика ²	32/47	
m/n	0,681 (0,529, 0,809)	
Доля (95 % ДИ) ¹		
Ухудшение ³		

m/n	2/13	
Доля (95 % ДИ) ¹	0,154 (0,019, 0,454)	
pСКФ (мл/мин/1,73 м ²), 183 день	Абсолютное значение (n=48)	Изменение от исходного уровня (n=47)
Среднее значение (СО)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Медиана	40,00	29,00

Примечание: n – количество пациентов с доступными данными для конкретной оценки, совершивших визит в день 183. m – количество пациентов, соответствующих определенному критерию. Стадия ХБП классифицируется на основании стадий ХБП Национального Почечного Фонда. 5 стадия рассматривается как наихудшая категория, тогда как 1 стадия рассматривается как наилучшая категория. Исходный уровень получен на основании последнего доступного значения pСКФ перед началом лечения. Положительная/отрицательная динамика: в сравнении со стадией ХБП на исходном уровне.

¹ 95 % ДИ основаны на точных доверительных пределах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

² За исключением пациентов с 1 стадией ХБП на исходном уровне, поскольку у них не может быть улучшения.

³ За исключением пациентов с 5 стадией ХБП на исходном уровне, поскольку у них не может быть ухудшения.

Сокращения: pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ТМА – тромботическая микроангиопатия.

Дети

ПНГ

Исследование с участием пациентов детского возраста с ПНГ (исследование ALXN1210-PNH-304)

Исследование с участием пациентов детского возраста (ALXN1210-PNH-304) представляет собой многоцентровое открытое исследование 3 фазы, проведенное у детей с ПНГ, ранее получавших лечение экулизумабом и ранее не получавших ингибиторы комплемента.

Согласно результатам промежуточного анализа, в общей сложности 13 пациентов детского возраста с ПНГ завершили лечение равулизумабом в течение периода первичной оценки (26 недель) исследования ALXN1210-PNH-304. 5 из 13 пациентов ранее не получали лечение ингибитором комплемента, а 8 пациентов получали лечение экулизумабом до включения в исследование.

Большинство пациентов были в возрасте от 12 до 17 лет на момент выполнения первой инфузии (средний возраст 14,4 года), при этом 2 пациента были младше 12 лет (11 лет и 9 лет). 8 из 13 пациентов были женского пола. Средняя исходная масса тела составляла 56 кг (диапазон от 37 до 72 кг). В таблице 14 представлены анамнез заболевания и исходные характеристики педиатрических пациентов, включенных в исследование ALXN1210 PNH-304.

Таблица 14. Анамнез заболевания и исходные характеристики пациентов детского возраста (полная выборка для анализа)

Переменная	Пациенты, никогда не получавшие лечение ингибитором комплемента (N = 5)	Пациенты, получавшие лечение экулизумабом (N = 8)
Общий размер клона ПНГ в эритроцитах (%) Медиана (мин., макс.)	(N = 4) 40,05 (6,9, 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2, 85,4)
Общий размер клона ПНГ в гранулоцитах (%) Медиана (мин., макс.)	78,30 (36,8, 99,0)	91,60 (20,3, 97,6)
Количество пациентов, перенесших переливание эритроцитарной массы/цельной крови в течение 12 месяцев до введения первой дозы, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Количество переливаний эритроцитарной массы/цельной крови в течение 12 месяцев до введения первой дозы Общее количество Медиана (мин., макс.)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Количество единиц эритроцитарной массы/цельной крови, перелитой в течение 12 месяцев до введения первой дозы		

Общее количество	14	2
Медиана (мин., макс.)	7,0 (3, 11)	2,0 (2, 2)
Пациенты с любыми проявлениями ПНГ до получения информированного согласия	5 (100)	8 (100)
Анемия	2 (40,0)	5 (62,5)
Гематурия или гемоглобинурия	2 (40,0)	5 (62,5)
Апластическая анемия	3 (60,0)	1 (12,5)
Почечная недостаточность	2 (40,0)	2 (25,0)
Прочие ¹	0	1 (12,5)
Активность ЛДГ до лечения (Ед/л)		
Медиана (мин., макс.)	588,50 (444, 2269,7)	251,50 (140,5, 487)

¹ Другие состояния, связанные с ПНГ, были отмечены как «инфаркты почек и селезенки» и «множественные поражения, связанные с эмболическим процессом».

Примечание: процентные величины основаны на общем количестве пациентов в каждой когорте.

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, макс. – максимальное значение, мин. – минимальное значение, ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

В зависимости от массы тела пациенты получали нагрузочную дозу равулизумаба в 1 день, затем поддерживающую дозу в 15 день и далее каждые 8 недель для пациентов с массой тела ≥ 20 кг или один раз каждые 4 недели для пациентов с массой тела < 20 кг. Для пациентов, находящихся на терапии экулизумабом и включенных в исследование, планировалось, что 1 день исследуемой терапии наступит через 2 недели после введения пациенту последней дозы экулизумаба.

Режим дозирования равулизумаба, основанный на массе тела, обеспечивал немедленное, полное и устойчивое ингибирование терминальных компонентов системы комплемента в течение 26-недельного периода первичной оценки, независимо от предшествующего опыта применения экулизумаба. После начала лечения равулизумабом равновесные терапевтические концентрации равулизумаба в сыворотке крови были достигнуты сразу после введения первой дозы и сохранялись в течение 26-недельного периода первичной оценки в обеих когортах. В исследовании не было случаев прорывного гемолиза, и ни у одного пациента после исходной оценки концентрация свободного C5 не превышала 0,5 мкг/мл. Среднее процентное изменение активности ЛДГ по сравнению с исходным

значением составило -47,91 % в 183 день в когорте пациентов, ранее не получавших ингибиторы комплемента, и оставалось стабильным в когорте пациентов, получавших экулизумаб, в течение 26-недельного периода первичной оценки. 60 % (3/5) пациентов, ранее не получавших ингибиторы комплемента, и 75 % (6/8) пациентов, получавших экулизумаб, достигли стабилизации уровня гемоглобина к 26 неделе лечения, соответственно. Возможность избежать переливания крови была достигнута у 84,6 % (11/13) пациентов в течение 26-недельного периода первичной оценки.

Эти промежуточные результаты эффективности представлены в таблице 15.

Таблица 15. Промежуточные результаты эффективности в исследовании с участием пациентов детского возраста с ПНГ (ALXN1210 PNH-304) – 26-недельный период первичной оценки

Конечная точка	Равулизумаб (ранее не получавшие лечение, N = 5)	Равулизумаб (перевод с лечения другим препаратом, N = 8)
Активность ЛДГ – процентное изменение по сравнению с исходным уровнем Среднее значение (СО)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Избегание переливания крови Процентное содержание (95% ДИ)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Стабилизация уровня гемоглобина Процентное содержание (95% ДИ)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Прорывной гемолиз (%)	0	0

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Основываясь на данных представленных промежуточных результатов, эффективность равулизумаба у детей с ПНГ, по-видимому, аналогична эффективности, наблюдаемой у взрослых пациентов с ПНГ.

aГУС

Применение равулизумаба у пациентов детского возраста для лечения aГУС подтверждается данными одного клинического исследования с участием пациентов детского возраста (всего был включен 31 пациент с подтвержденным aГУС; 28 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 17 лет были включены в полную выборку для анализа).

Исследование с участием пациентов детского возраста (исследование ALXN1210-aHUS-312)

Данное педиатрическое исследование представляет собой 26-недельное продолжающееся многоцентровое простое исследование 3 фазы, которое проводится с участием пациентов детского возраста.

Всего в исследование был включен 21 пациент с подтвержденным aГУС и с подтвержденной ТМА, ранее никогда не получавший лечение экулизумабом, 18 из этих пациентов были включены в полную выборку для анализа. Критерии включения исключали пациентов с ТМА из-за тромботической тромбоцитопенической пурпуры и STEC-ГУС. 2 пациента получили однократную дозу, и 1 пациент получил 2 дозы, но затем прекратили лечение и были исключены из полной выборки для анализа, поскольку aГУС у них не был подтвержден. Средняя исходная масса тела составила 22,2 кг, большинство пациентов относились к исходной категории массы тела от ≥ 10 до < 20 кг. У большинства пациентов (72,2 %) были предшествующие лечению исходные внепочечные признаки (со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, скелетных мышц) или симптомы aГУС. У 33,3 % (n = 6) пациентов исходно наблюдалась ХБП 5 стадии.

В общей сложности, в исследование были включены 10 пациентов с подтвержденным aГУС и с установленными диагнозом ТМА, которые были переведены с терапии экулизумабом на терапию равулизумабом. У пациентов должен был наблюдаться клинический ответ на экулизумаб до включения в исследование (т.е. ЛДГ $< 1,5 \times$ ВГН и количество тромбоцитов ≥ 150000 /мкл, а также рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м²). Следовательно, нет информации о применении равулизумаба у пациентов, рефрактерных к лечению экулизумабом.

В таблице 16 представлены исходные характеристики пациентов детского возраста, включенных в исследование ALXN1210-aHUS-312.

Таблица 16. Демографические и исходные характеристики в исследовании ALXN1210-aHUS-312

Показатель	Статистические данные	Равулизумаб (ранее не получавшие лечение, N = 18)	Равулизумаб (перевод с лечения другим препаратом, N = 10)
Возрастная категория на момент первого инфузионного введения (лет)	n (%)		
От рождения до < 2 лет		2 (11,1)	1 (10,0)
от 2 до < 6 лет		9 (50,0)	1 (10,0)
от 6 до < 12 лет		5 (27,8)	1 (10,0)
от 12 до < 18 лет		2 (11,1)	7 (70,0)
Пол	n (%)		
Муж.		8 (44,4)	9 (90,0)
Раса ¹	n (%)		
Американские индейцы или коренные жители Аляски		1 (5,6)	0 (0,0)
Азиаты		5 (27,8)	4 (40,0)
Негроидная раса или афроамериканцы		3 (16,7)	1 (10,0)
Европеоидная раса		9 (50,0)	5 (50,0)
Неизвестно		1 (5,6)	0 (0,0)
Трансплантация в анамнезе	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	Медиана (мин., макс.)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Гемоглобин (г/л)	Медиана (мин., макс.)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
Активность ЛДГ (Ед/л)	Медиана (мин., макс.)	1963,00 (772, 4985)	206,5 (138,5, 356)
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Медиана (мин., макс.)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Необходимость диализа на исходном уровне	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Примечание: процентное соотношение основано на общем количестве пациентов.

¹ Пациенты могли отметить принадлежность к нескольким расам.

Сокращения: аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, макс. – максимальное значение, мин. – минимальное значение.

Первичной конечной точкой был полный ответ ТМА в ходе 26-недельного периода первичной оценки, о чем свидетельствовали нормализация гематологических параметров (количество тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ и активность ЛДГ ≤ 246 Ед/л) и положительная динамика концентрации креатинина в сыворотке ≥ 25 % от исходного уровня. Пациенты должны были соответствовать каждому критерию полного ответа ТМА по двум отдельным оценкам, полученным с интервалом не менее 4 недель (28 дней), и любому промежуточному измерению.

В ходе 26-недельного периода первичной оценки полный ответ ТМА наблюдался у 14 из 18 пациентов (77,8 %), ранее не получавших лечение, как показано в таблице 17.

Таблица 17. Полный ответ ТМА и компоненты полного ответа ТМА. Анализ в ходе 26-недельного периода первичной оценки (исследование ALXN1210-aHUS-312)

	Общее количество	Пациенты	
		п	Доля пациентов, ответивших на лечение (95 % ДИ) ¹
Полный ответ ТМА	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Компоненты полного ответа ТМА			
Нормализация количества тромбоцитов	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
Нормализация активности ЛДГ	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Положительная динамика концентрации креатинина в сыворотке ≥ 25 % от исходного уровня	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Нормализация гематологических параметров	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Примечание: 1 пациент выбыл из исследования после получения 2 доз равулизумаба.

¹ 95 % доверительные интервалы для пропорции были основаны на методе асимптотической гауссовской аппроксимации с поправкой на непрерывность.

Сокращения: ДИ – доверительный интервал, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ТМА – тромботическая микроангиопатия.

В ходе периода первичной оценки полный ответ ТМА был достигнут при медиане времени 30 дней (от 15 до 97 дней). Все пациенты с полным ответом ТМА сохранили его в течение всего периода первичной оценки с последующей положительной динамикой функции почек. Увеличение среднего количества тромбоцитов наблюдалось вскоре после начала применения равулизумаба с повышением с $60,50 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $296,67 \times 10^9/\text{л}$ в 8 день и сохранялось выше $296 \times 10^9/\text{л}$ при всех последующих визитах в период первичной оценки (26 недель).

Дополнительно у 3 пациентов наблюдался полный ответ ТМА, который был подтвержден после 26-недельного периода первичной оценки (с полным ответом ТМА, отмеченным в 291, 297 и 353 дни), следовательно, у 17 из 18 (94,4 %) пациентов детского возраста (95 % ДИ: 72,7 %; 99,9 %) наблюдался полный ответ ТМА. Ответ отдельных компонентов увеличился до 17 из 18 (94,4 %, 95 % ДИ: 72,7 %; 99,9 %) пациентов по каждому параметру: нормализация количества тромбоцитов, нормализация активности ЛДГ и положительная динамика функции почек.

Все 6 пациентов, которым требовался диализ при включении в исследование, смогли прекратить диализ; 5 из них сделали это уже к 43 дню. В ходе лечения ни одному пациенту не был начат диализ. У большинства пациентов из популяции (15/17) наблюдалась положительная динамика на 1 или более стадию ХБП к 183 дню, у 14 пациентов наблюдалась положительная динамика на 2 или более стадий. Пациенты также сообщали об улучшении качества жизни, связанного со здоровьем. В таблице 18 обобщены результаты вторичных точек эффективности в исследовании ALXN1210-aHUS-312.

Таблица 18. Результаты вторичных конечных точек эффективности для исследования ALXN1210-aHUS-312

Параметры	Исследование ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Абсолютное значение (n=17)	Изменение от исходного уровня (n = 17)
Гематологические параметры при ТМА, 183 день		
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)		
Среднее значение (СО)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Медиана	318,00	247,00

Активность ЛДГ (Ед/л) в сыворотке		
Среднее значение (СО)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Медиана	247,00	-1851,50
Повышение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л от исходного уровня с подтверждающим результатом в ходе периода первичной оценки		
m/N	16/18	
Доля (95 % ДИ) ¹	0,889 (0,653, 0,986)	
Сдвиг от исходного уровня стадии ХБП, 183 день		
Положительная динамика ²		
m/n	15/17	
Доля (95 % ДИ) ¹	0,882 (0,636, 0,985)	
Ухудшение ³		
m/n	0/11	
Доля (95 % ДИ) ¹	0,000 (0,000, 0,285)	
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), день 183	Абсолютное значение	Изменение от исходного
	(n=17)	уровня (n = 17)
Среднее значение (СО)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Медиана	108,0	80,00

Примечание: n количество пациентов с доступными данными для конкретной оценки, совершивших визит в день 183. m – количество пациентов, соответствующих определенному критерию. Стадия ХБП классифицируется на основании стадий ХБП Национального Почечного Фонда. 1 стадия считается наилучшей категорией, тогда как 5 стадия считается наихудшей категорией. Исходный уровень получен на основании последнего доступного значения рСКФ перед началом лечения. Положительная динамика оценивалась в сравнении с исходной стадией ХБП на исходном уровне.

¹ 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ) основаны на существующих доверительных пределах с использованием метода Клоппера-Пирсона.

² За исключением пациентов с 1 стадией ХБП на исходном уровне, поскольку у них не может быть улучшения.

³ За исключением пациентов с 5 стадией ХБП на исходном уровне, поскольку у них не

может быть ухудшения.

Сокращения: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ТМА – тромботическая микроангиопатия.

У пациентов, ранее получавших лечение экулизумабом, переведенных на равулизумаб, сохранялся контроль заболевания, о чем свидетельствовали стабильные гематологические параметры и параметры функции почек, без заметного влияния на безопасность.

Отмечена сходная эффективность равулизумаба при лечении аГУС у пациентов детского возраста и у взрослых пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Поскольку равулизумаб вводится посредством внутривенной инфузии, а лекарственная форма представляет собой раствор, считается, что биодоступность препарата после внутривенного введения составляет 100 %. Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации (t_{max}) ожидается к концу инфузионного введения или вскоре после него. Равновесные терапевтические концентрации препарата достигаются после введения первой дозы.

Распределение

Расчетный средний (стандартное отклонение (СО)) центральный объем и объем распределения в равновесном состоянии у взрослых пациентов и у детей с ПНГ и аГУС представлены в таблице 19.

Биотрансформация

Ожидается, что равулизумаб, как моноклональное антитело иммуноглобулин гамма (IgG), будет метаболизироваться тем же образом, что и другие эндогенные IgG (расщепление на малые пептиды и аминокислоты посредством катаболического пути) и подлежит выведению аналогичным образом. Равулизумаб содержит аминокислоты только естественного происхождения и не имеет известных активных метаболитов.

Элиминация

Средний (СО) терминальный период полувыведения и клиренс равулизумаба у взрослых пациентов с ПНГ, а также у взрослых пациентов и детей с аГУС представлены в таблице

19.

Таблица 19. Расчетный средний объем, параметры распределения, метаболизма и выведения при применении равулизумаба

	Взрослые пациенты и дети с ПНГ	Взрослые пациенты и дети с аГУС
Расчетный средний центральный объем (СО) (л)	Взрослые: 3,44 (0,65) Дети: 2,87 (0,60)	Взрослые: 3,25 (0,61) Дети: 1,14 (0,51)
Средний объем распределения в равновесном состоянии (СО) (л)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)
Средний конечный период полувыведения (СО) (сутки)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)
Средний клиренс (СО) (л/сутки)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)

Сокращения: аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия, СО – стандартное отклонение.

Линейность (нелинейность)

В исследованном диапазоне доз и режимах терапии равулизумаб продемонстрировал пропорциональную дозе и линейную по времени фармакокинетику.

Особые группы пациентов

Масса тела

Масса тела является клинически значимой ковариатой у пациентов с ПНГ и аГУС, фактором снижения экспозиции у пациентов с большей массой тела. Режим дозирования, рассчитанный исходя из массы тела, приведен в разделе 4.2, таблицах 1, 2 и 3.

Формальные исследования влияния пола, расы, возраста (пожилой возраст), нарушения функции печени и почек на фармакокинетику равулизумаба не проводились. Тем не менее, на основании оценки популяционной фармакокинетики не выявлено влияние пола, возраста, расы и функции печени или почек на параметры фармакокинетики равулизумаба у здоровых добровольцев, принимавших участие в исследованиях, а также у пациентов с

ПНГ и аГУС, и, как результат, коррекция дозы не требуется.

Фармакокинетика равулизумаба была исследована у пациентов с комплемент-опосредованной ТМА разного возраста и с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, получавших диализ. Различий фармакокинетических параметров в данных подгруппах, включая пациентов с протеинурией, не отмечено.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсического воздействия равулизумаба на репродуктивную функцию у животных не проводились, но были проведены у мышей с мышиним суррогатным ингибиторным антителом к комплементу, ВВ5.1. Явных эффектов, связанных с введением препарата, или нежелательных эффектов в исследованиях токсического воздействия мышинного суррогатного антитела на репродуктивную систему у мышей не обнаружено. При воздействии антитела на беременную самку во время органогенеза наблюдались два случая дисплазии сетчатки и один случай пупочной грыжи на 230 особей из потомства, рожденного от самок, подверженных более высокой дозе антитела (приблизительно в 4 раза выше максимальной рекомендуемой дозы равулизумаба для человека, сравнение при расчете на массу тела); тем не менее, воздействие не привело к увеличению случаев гибели плода или смерти новорожденного потомства.

Исследования на животных с целью оценки генотоксичности и канцерогенного потенциала равулизумаба не проводились.

Доклинические данные не выявили особого риска для человека на основании доклинических исследований у мышей с использованием мышинной суррогатной молекулы ВВ 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Натрия дигидрофосфат

Динатрия гидрофосфат

L-аргинин

Сахароза

Полисорбат 80

Вода для инъекций

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Натрия дигидрофосфат

Динатрия гидрофосфат

L-аргинин

Сахароза

Полисорбат 80

Вода для инъекций

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Натрия дигидрофосфат

Динатрия гидрофосфат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

Для разведения следует использовать только раствор натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

6.3. Срок годности (срок хранения)

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Невскрытый флакон

18 месяцев.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует использовать немедленно после разведения. Химическая и физическая стабильность разведенного препарата подтверждена при температуре 2 – 8°C в течение до 24 часов, при комнатной температуре в течение до 4 часов.

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Невскрытый флакон

18 месяцев.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует использовать немедленно после разведения. Химическая и физическая стабильность разведенного препарата подтверждена при температуре 2 – 8°C в течение до 24 часов, при комнатной температуре в течение до 4 часов.

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Невскрытый флакон

30 месяцев.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует использовать немедленно после разведения. Химическая и физическая стабильность разведенного препарата подтверждена при температуре 2 – 8°C в течение до 24 часов, при комнатной температуре в течение до 6 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре 2 – 8°C.

Не замораживать.

Условия хранения препарата после разведения см. в подразделе 6.6 настоящего раздела.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 3 мл стерильного концентрата в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из бутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 11 мл стерильного концентрата в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из бутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 30 мл стерильного концентрата в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из бутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Флакон препарата УЛТОМИРИС предназначен только для однократного применения.

УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Требуется разведение до конечной концентрации 50 мг/мл.

УЛТОМИРИС, 1100 мг/11 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Требуется разведение до конечной концентрации 50 мг/мл.

Следует соблюдать асептические условия.

Приготовление раствора для инфузий:

1. Количество флаконов для разведения определяют на основании массы тела пациента и назначенной дозы, см. раздел 4.2.
2. До разведения раствор во флаконе следует оценить визуально; раствор не должен содержать видимые частицы или осадок. Не используйте препарат при обнаружении видимых частиц или осадка.
3. Рассчитанный объем препарата извлекают из соответствующего количества флаконов и разводят в пакете для инфузии с использованием раствора натрия хлорида 0,9 % для инъекций. См. справочные таблицы по применению препарата далее по тексту. Препарат следует смешивать осторожно. Не встряхивать.
4. После разведения конечная концентрация раствора для инфузий составляет 50 мг/мл.
5. Приготовленный раствор следует вводить незамедлительно после приготовления, или же он хранится при температуре 2 – 8 °С. При хранении приготовленного раствора при температуре 2 – 8 °С перед введением его необходимо довести до комнатной температуры. Нельзя вводить препарат с помощью внутривенного струйного или болюсного введения. Минимальная продолжительность инфузии указана в таблицах 4 и 5. Инфузию необходимо выполнять через фильтр с размером пор 0,2 мкм.
6. Если препарат не используется непосредственно после разведения, время хранения при температуре 2 – 8 °С не должно превышать 24 часов или 4 часов при комнатной

температуре с учетом предполагаемой длительности инфузионного введения.

Таблица 20. Справочная таблица по введению нагрузочной дозы препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл и 1100 мг/11 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Нагрузочная доза (мг)	Объем препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 10 до < 20	600	6	6	12
от ≥ 20 до < 30	900	9	9	18
от ≥ 30 до < 40	1200	12	12	24
от ≥ 40 до < 60	2400	24	24	48
от ≥ 60 до < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

Таблица 21. Справочная таблица по введению поддерживающих доз препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл и 1100 мг/11 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Поддерживающая доза (мг)	Объем лекарственного препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 10 до < 20	600	6	6	12
от ≥ 20 до < 30	2100	21	21	42
от ≥ 30 до < 40	2700	27	27	54
от ≥ 40 до < 60	3000	30	30	60
от ≥ 60 до < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

Таблица 22. Справочная таблица по введению дополнительной дозы препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/3 мл и 1100 мг/11 мл, концентрата для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Дополнительная доза (мг)	Объем препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 40 до < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
от ≥ 60 до < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

Неиспользованный лекарственный препарат следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Требуется разведение до конечной концентрации 5 мг/мл.

Следует соблюдать асептические условия.

Приготовление раствора для инфузий:

1. Количество флаконов для разведения определяют на основании массы тела пациента

- и назначенной дозы, см. раздел 4.2.
2. До разведения раствор во флаконе следует оценить визуально; раствор не должен содержать видимые частицы или осадок. Не используйте препарат при обнаружении видимых частиц или осадка.
 3. Рассчитанный объем препарата извлекают из соответствующего количества флаконов и разводят в пакете для инфузии с использованием раствора натрия хлорида 0,9 % для инъекций. См. справочные таблицы по применению препарата далее по тексту. Препарат следует смешивать осторожно. Не встряхивать.
 4. После разведения конечная концентрация раствора для инфузий составляет 5 мг/мл.
 5. Приготовленный раствор следует вводить незамедлительно после приготовления, или же он хранится при температуре 2 – 8 °С. При хранении приготовленного раствора при температуре 2 – 8 °С перед введением его необходимо довести до комнатной температуры. Нельзя вводить препарат с помощью внутривенного струйного или болюсного введения. Минимальная продолжительность инфузии указана в таблицах 6 и 7. Инфузию необходимо выполнять через фильтр с размером пор 0,2 мкм.
 6. Если препарат не используется непосредственно после разведения, время хранения при температуре 2 – 8 °С не должно превышать 24 часов или 6 часов при комнатной температуре с учетом предполагаемой длительности инфузионного введения.

Таблица 23. Справочная таблица по введению нагрузочной дозы препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Нагрузочная доза (мг)	Объем препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 10 до < 20	600	60	60	120
от ≥ 20 до < 30	900	90	90	180
от ≥ 30 до < 40	1200	120	120	240
от ≥ 40 до < 60	2400	240	240	480
от ≥ 60 до < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для

инъекций.

Таблица 24. Справочная таблица по введению поддерживающих доз препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Поддерживающая доза (мг)	Объем лекарственного препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 10 до < 20	600	60	60	120
от ≥ 20 до < 30	2100	210	210	420
от ≥ 30 до < 40	2700	270	270	540
от ≥ 40 до < 60	3000	300	300	600
от ≥ 60 до < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

Таблица 25. Справочная таблица по введению дополнительной дозы препарата УЛТОМИРИС, 300 мг/30 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Диапазон массы тела (кг) ¹	Дополнительная доза (мг)	Объем препарата УЛТОМИРИС (мл)	Объем раствора натрия хлорида (мл) для разведения ²	Общий объем (мл)
от ≥ 40 до < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
от ≥ 60 до < 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360

≥ 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360

¹ Масса тела на момент лечения.

² Препарат УЛТОМИРИС следует разводить раствором натрия хлорида 0,9 % для инъекций.

Неиспользованный лекарственный препарат следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Алексион Юроп САС, 103-105, рю Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франция /
Alexion Europe SAS, 103-105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Алексион Фарма»

125047, город Москва, переулок 4-й Лесной, дом 4, этаж 5 офис 529

Телефон: +7 (495) 280 17 01

Адрес электронной почты: Pharmacovigilance.Russia@alexion.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата УЛТОМИРИС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://eec.eaeunion.org>.