

Солирис инструкция по применению

Клиническая фармакология

Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активацию терминального комплекса комплемента у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Назначение больным препарата Солирис® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. У большинства больных ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови порядка 35 мкг/мл достаточна для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного активацией терминального комплекса комплемента.

У больных аГУС хроническая неконтролируемая активация комплемента, которая, в свою очередь, индуцирует развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), также блокируется на фоне лечения препаратом Солирис®. У всех больных, получавших препарат Солирис® в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента. У всех больных аГУС концентрация экулизумаба в плазме крови порядка 50–100 мкг/мл достаточна для практически полного ингибирования активности терминального комплекса комплемента.

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

Клиническая эффективность и безопасность

ПНГ

Эффективность и безопасность препарата Солирис® у больных ПНГ и с признаками гемолиза оценивали в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого 26-недельного исследования (*Triumph*, 87 пациентов), 52-недельного открытого нерандомизированного исследования (*Sheperd*, 97 пациентов), а также открытого расширенного исследования, в которое были включены пациенты из первых двух исследований и 11 пациентов из исследования 2-й фазы.

У пациентов, получавших препарат Солирис®, отмечено существенное стабильное снижение (на 86%, $p < 0,001$) внутрисосудистого гемолиза, оцениваемого по активности ЛДГ. Как следствие, уменьшалась выраженность анемии, что подтверждалось

стабилизацией содержания гемоглобина и снижением потребности в гемотрансфузиях. Пациенты отмечали уменьшение слабости и повышение качества жизни. Наблюдалось уменьшение частоты тромбоэмболических осложнений.

Эффективность и безопасность препарата Солирис[®] была оценена в педиатрической популяции больных ПНГ (исследование M07-005). Семь пациентов в возрасте от 11 до 17 лет получали Солирис[®] в течение 12 нед. Лечение препаратом Солирис[®] в соответствии с рекомендованным режимом дозирования сопровождалось уменьшением внутрисосудистого гемолиза, измеряемого по уровню ЛДГ. Также отмечалось значительное уменьшение числа или полная отмена гемотрансфузий, улучшение общего состояния пациентов. Эффективность экулизумаба в данном исследовании была сопоставима с результатами, полученными при изучении экулизумаба у взрослых пациентов (*Triumph C04-001* и *ShepherdC04-002*).

aГУС

Эффективность и безопасность препарата Солирис[®] изучалась в ходе проспективных клинических исследованиях во взрослой и детской популяциях с общим числом 100 пациентов. В исследованиях принимали участие группы: пациенты с недавно диагностированным аГУС и признаками ТМА (тромбоцитопения ниже 150000/мкл, ЛДГ и креатинин выше ВГН), а также пациенты с длительно текущим аГУС без явных гематологических проявлений ТМА.

После начала терапии препаратом Солирис[®] у всех пациентов было достигнуто снижение активности терминального комплекса комплемента. Также наблюдалась нормализация количества тромбоцитов (по данным двух исследований — у 82 и 90% пациентов соответственно), которая сохранялась в течение двух лет (у 88 и 90% пациентов соответственно). Проводимая терапия приводила к ингибированию комплементопосредованной ТМА и отсутствию симптомов ТМА (у 80 и 88% пациентов соответственно), сохраняющихся на протяжении 2 лет: у 88 и 95% пациентов соответственно [ДИ — 95%].

В ходе терапии препаратом Солирис[®] было отмечено значительное улучшение функции почек, оцениваемое по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ): улучшение рСКФ >15 мл/мин/1,73м² наблюдалось в обоих исследованиях у 4 и 53% пациентов соответственно, и сохранялась в течение 2 лет у 59 и 40% пациентов соответственно. Нормализации гематологических показателей достигли 76 и 90% пациентов соответственно, в обоих исследованиях с положительной динамикой в течение 2 лет у 88 и 90% пациентов соответственно [ДИ — 95%].

Фармакокинетика

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

Выведение. Не проводилось специальных исследований для оценки путей выведения экулизумаба. Из-за большой молекулярной массы (148 кДа) экулизумаб не экскретируется в неизменном виде с мочой. Средний клиренс составляет (0,31±0,12) мл/ч/кг, средний V_d — (110,3±17,9) мл/кг, а средний T_{1/2} — (11,3±3,4) дня. Исходя из этих данных, равновесное состояние достигается через 49–56 дней.

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

Зависимость фармакокинетики препарата Солирис[®] от пола, возраста, расы, функциональной активности печени или почек не изучалась.

Форма выпуска и состав

1 мл концентрата содержат:

действующее вещество :экулизумаб 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 мл.

Во флаконах по 30 мл.

Взаимодействие

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

Как принимать, курс приема и дозировка

В/в ,капельно, в течение 25–45 мин — для взрослых и 1–4 ч — для пациентов детского возраста.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Курс лечения включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл — 600 мг препарата Солирис[®] 1 раз в неделю в течение 4 нед. Поддерживающая терапия — 900 мг препарата Солирис[®] на 5-й нед, с последующим введением 900 мг препарата Солирис[®] каждые (14 \pm 2) дней.

Для больных ПНГ младше 18 лет доза препарата Солирис[®] определяется в зависимости от массы тела ребенка:

Масса тела пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	600 мг 1 раз в неделю \times 4	900 мг на 5-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
30 — <40	600 мг 1 раз в неделю \times 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20 — <30	600 мг 1 раз в неделю \times 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10 — <20	600 мг 1 раз в неделю \times 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед

5 — <10	300 мг 1 раз в неделю × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед
---------	------------------------------	---

Атипичный гемолитико-уремический синдром. Курс лечения для взрослых больных (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии.

Начальный цикл — 900 мг препарата Солирис[®] 1 раз в неделю в течение 4 нед. Поддерживающая терапия — 1200 мг препарата Солирис[®] на 5-й нед, с последующим введением 1200 мг препарата Солирис[®] каждые (14 ± 2) дней.

Для больных аГУС младше 18 лет доза препарата Солирис[®] определяется в зависимости от массы тела ребенка (см. табл. 1).

Таблица 1

Масса тела пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	900 мг 1 раз в неделю × 4	1200 мг на 5-й нед; затем 1200 мг каждые 2 нед
30 — <40	600 мг 1 раз в неделю × 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20 — <30	600 мг 1 раз в неделю × 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10 — <20	600 мг 1 раз в неделю × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед
5 — <10	300 мг 1 раз в неделю × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед

Введение дополнительной дозы препарата Солирис[®] требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежемороженой плазмы (см. табл. 2).

Таблица 2

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза препарата Солирис [®]	Дополнительная доза препарата Солирис [®] после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Солирис [®]
Плазмаферез или обменное переливание плазмы	300 мг	300 мг на каждый плазмаферез или обменное переливание плазмы	В течение 60 мин 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 мин до вливания каждой единицы свежемороженой плазмы
--------------------------------	---------	--	--

Контроль в процессе лечения

В ходе лечения больных аГУС нужно контролировать симптомы ТМА. Рекомендуется пожизненное лечение препаратом Солирис[®] за исключением тех случаев, когда есть медицинские показания для прекращения лечения.

Для в/в введения разведенного раствора препарата Солирис[®] необходимо использовать специальные инфузионные системы с контролируемой доставкой. Нет необходимости защищать разведенный раствор препарата от света во время введения.

После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 ч. Если нежелательные явления развиваются во время введения препарата, скорость инфузии может быть уменьшена вплоть до полной остановки введения по усмотрению врача. При уменьшении скорости введения препарата Солирис[®], общее время инфузии не должно превышать 2 ч для взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет, и 4 ч — для детей младше 12 лет.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты. Препарат можно назначать пациентам старше 65 лет. Пожилым больным не требуется специального режима дозирования и соблюдения специальных предосторожностей, хотя клинический опыт лечения этой возрастной группы больных ограничен.

Применение у пациентов с нарушениями функций почек. Коррекция дозы препарата Солирис[®] у больных с нарушением функции почек не требуется.

Применение у пациентов с нарушениями функций печени. Специальных исследований эффективности и безопасности препарата Солирис[®] у больных с нарушениями функций печени не проводилось (см. раздел «С осторожностью»).

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии

Не смешивать препарат Солирис[®] для в/в введения вместе с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Используя стерильный шприц с иглой набрать все содержимое флакона/флаконов с препаратом Солирис[®] и перенести рекомендуемую дозу во флакон с раствором для инфузий.

Развести препарат Солирис[®] до конечной концентрации 5 мг/мл с помощью 0,9% раствора натрия хлорида, 0,45% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Конечный объем разведенного препарата Солирис[®] до конечной концентрации 5 мг/мл составляет 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Готовый раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор окрашен или в нем определяются видимые включения, его использование не допускается. Готовый раствор хранить не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать содержимое флакона для инфузии для того, чтобы препарат и растворитель смешались. Температура раствора во время инъекции должна составлять 20–25 °С.

Противопоказания

повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышиноного происхождения или другим компонентам препарата;

период грудного вскармливания

Для больных ПНГ

активная инфекция *Neisseria meningitidis* ;

отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* .

Для больных аГУС

активная инфекция *Neisseria meningitidis* ;

отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* или неполучение соответствующего профилактического курса антибиотикотерапии за 2 нед до вакцинации.

С осторожностью: учитывая механизм действия препарата Солирис[®], он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями; а также больным с нарушениями функции печени и почек (в связи с отсутствием клинического опыта).

Особые указания

Применение препарата Солирис[®] должно проводиться под наблюдением врача.

Не вводить препарат внутривенно струйно!

Солирис[®] не оказывает влияния на апластический компонент анемии у больных ПНГ.

Женщины детородного возраста. Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Солирис[®] и в течение 5 мес после его завершения.

Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солирис[®] предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы, включая и нетипичные, например Y, W135 и X. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 нед до применения препарата Солирис[®].

Больные аГУС, которым лечение препаратом Солирис® было начато ранее, чем через 2 нед после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибиотикотерапию в течение 2 нед после вакцинации. Все больные также должны быть ревакцинированы согласно существующим в РФ стандартам. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов А, С, Y и W135. В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия.

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

Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью.

Другие системные инфекции. Механизм действия препарата Солирис® также предполагает возможность активизации латентной инфекции, хотя данные клинических исследований не выявили различий в частоте, тяжести или локализации инфекций у больных, получавших Солирис® и плацебо.

Тем не менее, больные должны быть предупреждены о возможности активизации инфекции на фоне лечения препаратом Солирис® и ее возможных симптомах.

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

Иммуногенность. Низкий титр антител определялся у больных как на фоне лечения препаратом Солирис® (3,4%), так и при приеме плацебо (4,8%). У больных аГУС, получавших Солирис®, зарегистрировано появление антител к препарату Солирис® в 3 случаях из 100 (3%). В 1 случае из 100 (1%) у пациентов с аГУС зарегистрировано появление нейтрализующих антител. Не обнаружено корреляции титра антител и клинической эффективности препарата или его побочного действия.