

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Глуразим**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Глуразим.**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Имиглюцераза.**Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.**Состав:** флакон с лиофилизатом содержит*действующее вещество:*

имиглюцераза 200 ЕД* или 400 ЕД*

*вспомогательные вещества:*маннитол, натрия цитрата дигидрат,
лимонная кислота моногидрат,
полисорбат 80.

*- ЕД обозначает количество имиглюцеразы, катализирующее гидролиз 1 мкмолья синтетического субстрата паранитрофенил β-D-глюкопиранозида (pNP-Glc) за 1 минуту при температуре (37 ± 0,2)°С.

Описание*Лиофилизат* - аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.*Восстановленный раствор* - прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или желтоватого цвета раствор.**Фармакотерапевтическая группа:** ферментные препараты.

Код АТХ: А16АВ02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Болезнь Гоше – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызванное недостаточностью лизосомального фермента – β-глюкоцереброзидазы. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида, ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида. У пациентов с болезнью Гоше происходит недостаточный распад глюкозилцерамида, что приводит к накоплению большого количества данного субстрата в лизосомах макрофагов (они называются «клетками Гоше»), вследствие чего возникают распространенные вторичные патологические изменения. Клетки Гоше обычно обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге, иногда – в легких, почках и кишечнике. С клинической точки зрения, болезнь Гоше характеризуется гетерогенным фенотипическим

спектром. Наиболее частыми проявлениями заболевания являются гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия и патологические изменения костной ткани. Эти изменения часто являются наиболее инвалидизирующими проявлениями болезни Гоше. Они включают: инфильтрацию костного мозга, остеонекроз, боль в костях и костные кризы, остеопению и остеопороз, патологические переломы и нарушение роста костей. Болезнь Гоше связана с повышенной продукцией глюкозы и повышенной степенью энергетических затрат в покое, что может вносить вклад в появление повышенной утомляемости и развитие кахексии. У пациентов с болезнью Гоше также могут определяться слабо выраженные признаки воспаления. Кроме того, болезнь Гоше связана с повышенным риском развития диспротеинемии в форме гипергаммаглобулинемии, поликлональной гаммапатии, моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии и миеломной болезни. Как правило, течение болезни Гоше характеризуется прогрессирующим с риском развития необратимых осложнений, с течением времени появляющихся со стороны различных органов. Клинические проявления болезни Гоше могут неблагоприятно сказываться на качестве жизни. Болезнь Гоше характеризуется проблемой повышенной заболеваемости и ранней смертности. При появлении признаков и симптомов в детском возрасте, как правило, заболевание протекает тяжелее. У детей болезнь Гоше может привести к задержке роста и полового развития.

Действующее вещество препарата Глуразим - имиглуцераза является модифицированной формой β -глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглуцераза замещает недостаток фермента, гидролизуя глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглуцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. Имиглуцераза снижает степень энергетических затрат в покое. Было показано, что имиглуцераза улучшает как ментальные, так и физические характеристики качества жизни пациентов с болезнью Гоше. Имиглуцераза снижает уровень хитотриозидазы – биомаркера накопления глюкозилцерамида в макрофагах и ответа на проводимую терапию. При применении у детей имиглуцераза приводит к нормальному половому развитию и наверстыванию роста, что во взрослом возрасте проявляется нормальным ростом и нормальной минеральной плотностью костной ткани.

При применении препарата в дозах 15, 30 и 60 ЕД/кг один раз в 2 недели наблюдался положительный дозозависимый эффект в отношении скорости улучшения и степени выраженности как гематологических и висцеральных проявлений (число тромбоцитов, концентрация гемоглобина, размер печени и селезенки), так и состояния костной ткани. Как правило, улучшения

быстрее проявляются в системах с более высокой скоростью метаболизма, например, со стороны периферической крови, по сравнению с теми, где этот процесс происходит медленнее, например, в костной ткани. Так, нормализация минеральной плотности костной ткани была достигнута после 8 лет терапии имиглюцеразой в дозе 60 ЕД/кг один раз в 2 недели, но этого не было отмечено при более низких дозах – 15 и 30 ЕД/кг один раз в 2 недели. Терапия имиглюцеразой в дозе 60 ЕД/кг один раз в 2 недели привела к снижению выраженности болей в спине по прошествии 3 месяцев, в течение 12 месяцев уменьшилась выраженность костных кризов, а минеральная плотность костной ткани улучшилась в течение 24 месяцев терапии.

Терапия препаратом Глуразим в поддерживающих дозах 15-60 ЕД/кг позволила сохранить уровень гемоглобина и число тромбоцитов в крови на исходном уровне в течение всего срока терапии (1 год) у ранее леченых имиглюцеразой пациентов. За этот период удалось добиться дальнейшего снижения объема селезенки и некоторого снижения объема печени, дальнейшего улучшения состояния костной ткани.

Фармакокинетика

В результате внутривенных инфузий 4 доз имиглюцеразы (7,5; 15; 30; 60 ЕД/кг массы тела) в течение 1 часа, устойчивая ферментная активность достигалась к 30 минуте, после чего она быстро снижалась с периодом полувыведения от 3,6 до 10,4 минут. Плазменный клиренс варьировал от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг (среднее значение \pm стандартное отклонение $14,5 \pm 4,0$ мл/мин/кг). Объем распределения в пересчете на массу тела пациента колебался от 0,09 до 0,15 л/кг (среднее значение \pm стандартное отклонение $0,12 \pm 0,02$ л/кг). Вероятно, эти показатели не зависят от дозы или продолжительности инфузии, однако, каждую дозу и скорость инфузии изучали только у 1 или 2 пациентов.

Показания к применению

Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа),
- тромбоцитопения,
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D),
- гепатомегалия или спленомегалия.

Противопоказания для применения

Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Цередазе (альблуге-разе).

Способ применения и дозы

Для внутривенной инфузии.

Каждый флакон препарата Глуразим предназначен только для однократного применения.

Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях.

После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника.

Инфузию препарата Глуразим можно проводить в домашних условиях у пациентов, у которых отмечалась хорошая реакция на введение препарата в течение нескольких месяцев. Решение о возможности введения препарата дома принимается после получения соответствующей оценки и рекомендаций лечащего врача. Инфузия препарата самим пациентом или лицом, осуществляющим уход, требует подготовки, проводимой медицинским работником в условиях клиники. Пациенту или лицу, осуществляющему за ним уход, объясняется техника проведения инфузии и необходимость ведения дневника.

Пациентам, у которых появились нежелательные явления в ходе инфузии, необходимо немедленно **прекратить инфузию** и обратиться за медицинской помощью. Может потребоваться проведение последующих инфузий в условиях клиники. Доза и частота инфузий не должны изменяться при проведении их дома, а также не должны изменяться без наблюдения медицинского работника.

Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше, режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы и частоты введения препарата, либо для поддержания уже достигнутых оптимальных показателей клинического состояния, либо для последующего улучшения тех клинических показателей, которые еще не были нормализованы.

Различные режимы дозирования продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех не неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз 60 ЕД/кг однократно, каждые 2 недели показало улучшение гематологических и висцеральных параметров в течение 6 месяцев терапии, а продолжение лечения приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшало выраженность костных поражений. Применение доз по 15 ЕД/кг однократно, каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических показателей и сокращение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы. Обычная частота инфузий составляет один раз в 2 недели; это та частота, в отношении которой приведено большинство данных. Поддерживающая терапия один раз в 4 недели в той же суммарной дозе, что и при терапии один раз в 2 недели, может быть терапевтически обоснована для некоторых взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа, но в данное время клинических данных недостаточно.

Применение в педиатрии

Специальный подбор дозы для детей не требуется.

Применение при беременности и в период лактации

Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей (главным образом основанных на спонтанных сообщениях и литературных данных) свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. Кроме того, эти данные не подтвердили наличия токсического действия имиглюцеразы на плод, вызывающего мальформации, хотя статистических данных было мало. Сообщения о гибели плода поступали редко и точно неизвестно, были ли эти случаи связаны с применением имиглюцеразы, или обусловлены наличием болезни Гоше. Имеется только единичный случай применения однократной дозы препарата Глуразим пациенткой на первом триместре беременности. В этом случае беременность протекала нормально, ребенок родился здоровым. Доклинических исследований на животных по оценке влияния имиглюцеразы на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие, не проводилось. Нет сведений о том, проникает ли имиглюцераза через плаценту к развивающемуся плоду.

В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. У забеременевших пациенток с болезнью Гоше может возникнуть период повышения активности заболевания во время беременности и в послеродовой период, что проявляется повышенным риском развития изменений со стороны костей, обострением цитопении, кровотечениями и повышением необходимости в гемотрансфузии. Как известно, беременность и грудное вскармливание оказывают стрессовое влияние на обмен кальция у матери и ускоряют процесс ремоделирования

костной ткани. Это может вносить вклад в степень выраженности костных изменений при болезни Гоше.

Женщинам, не получавшим лечения, необходимо рекомендовать рассмотреть вопрос о начале терапии до зачатия с целью достижения оптимального уровня общего состояния. У женщин, получающих имиглюцеразу, должен быть рассмотрен вопрос о продолжении терапии на протяжении всей беременности. Для индивидуального подбора дозы в соответствии с потребностями пациентки и ее реакцией на лечение необходим тщательный контроль течения беременности и клинических проявлений болезни Гоше.

Нет данных о том, проникает ли действующее вещество препарата в грудное молоко или нет, однако, вероятнее всего, при грудном вскармливании данный фермент поступает в желудочно-кишечный тракт ребенка.

Приготовление восстановленного раствора

Восстановление лиофилизата должно проводиться в асептических условиях.

Предварительно определяют количество флаконов с лиофилизатом, содержимое которых должно быть восстановлено для приготовления раствора для инфузий. В некоторых случаях допускается небольшое изменение дозы, во избежание неполного использования содержимого флаконов. Возможно округление дозы, в соответствии с количеством полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Флакон(ы) с лиофилизатом достают из холодильника. С помощью шприца с иглой во флакон(ы) вводят по **5,1** мл (активность 200 ЕД) или **10,2** мл (активность 400 ЕД) воды для инъекций, направляя струю по стенке флакона. При попадании струи воды на лиофилизат, возможно пенообразование. Осторожно покачивают флакон до полного растворения лиофилизата и выдерживают около 5 мин для осаждения появившейся пены. Визуально оценивают внешний вид раствора. Он должен быть прозрачным или опалесцирующим, бесцветным или слегка желтоватого цвета и не содержать видимых механических включений. Не следует использовать раствор при наличии в нем видимых посторонних частиц или изменении цвета раствора.

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД/мл имиглюцеразы. Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 5,0 мл (активность 200 ЕД) или 10,0 мл (активность 400 ЕД).

Восстановленный раствор должен использоваться немедленно. Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение восстановленного раствора в защищенном от света месте не более 24 час при температуре от 2 до 8 °С, без замораживания, или при температуре не выше 25 °С – не более 8 часов, при условии, что приготовление раствора происхо-

дило в контролируемых асептических условиях. Ответственность за условия и продолжительность хранения несет специалист, готовивший раствор. По окончании этого срока неиспользованный восстановленный раствор подлежит утилизации.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях. В зависимости от назначенной дозы, объединяют восстановленные растворы из нескольких флаконов с соответствующей активностью. Рассчитанный объем восстановленного раствора переносят из флакона(ов) в инфузионный флакон/пакет, содержащий натрия хлорида раствор 0,9 % для инфузий в объеме 100-200 мл. Для перемешивания осторожно переворачивают инфузионный флакон/пакет во избежание пенообразования в течение 1 мин и приступают к внутривенной инфузии.

Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться немедленно.

Неиспользованный инфузионный раствор и использованные расходные медицинские материалы подлежат утилизации.

Побочные действия

Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в таблице. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения (часто - от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)).

В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их тяжести.

Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, головная боль, парестезия*
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия*, цианоз*
Нарушения со стороны сосудистой системы	Нечасто	Приливы*, гипотензия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка*, кашель*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Крапивница/ангионевротический отек*, зуд*, сыпь*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, боли в спине*
Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата	Нечасто	Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство усталости

Всего, приблизительно, у 3 % пациентов были выявлены симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности (обозначенные * в таблице выше). Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов, при их появлении пациентам следует прекратить инфузию препарата и связаться с лечащим врачом.

Передозировка

О случаях передозировки имиглюцеразы не сообщалось. Применяемые дозировки имиглюцеразы составляли до 240 ЕД/кг один раз в две недели.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания

При ведении пациентов с болезнью Гоше лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии.

Данный лекарственный препарат содержит натрий и вводится внутривенно после разведения в 0,9 % растворе натрия хлорида. После разведения инфузионный раствор содержит 0,62 ммоль натрия (200 ЕД/5 мл) или 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл). Это необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с ограничением соли.

Терапевтическую эффективность препарата следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Рекомендуемый стандартный контроль состояния пациента при проведении терапии с применением имиглюцеразы, включает в себя следующие процедуры: измерение уровня гемоглобина и тромбоцитов каждые 3 месяца, оценку размера селезенки и печени (КТ или МРТ) каждые 12 месяцев, МРТ всей бедренной кости, рентгенографию бедренной кости и позвоночника, проведение денситометрии каждые 12 месяцев, а также определение метаболических биомаркеров, таких как хитотриозидаза, каждые 3 месяца.

Принимая во внимание степень выраженности болезни Гоше до начала лечения, симптоматику и возраст пациента, по усмотрению лечащего врача может потребоваться изменение частоты проведения и объема обследования.

При достижении терапевтических целей и после тщательной оценки со стороны лечащего врача, частота контрольных мероприятий может быть уменьшена.

Гиперчувствительность

Данные, полученные с использованием скринингового иммуноферментного анализа (ИФА) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационного анализа, свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG-антитела к имиглюцеразе образуются, приблизительно, у

15 % пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG-антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6 месяцев терапии, и что после 12 месяцев терапии антитела к имиглюцеразе образуются редко. В связи с этим, при подозрении на снижение ответа на терапию, рекомендуется проводить периодический контроль уровня IgG-антител к имиглюцеразе, поскольку наличие антител к имиглюцеразе повышает риск развития реакций повышенной чувствительности. Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе.

Как и при применении других внутривенных белковых препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа, но они возникают редко. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию препарата и предпринять соответствующие меры, предусмотренные действующими медицинскими стандартами неотложной терапии.

Если у пациентов было зарегистрировано образование антител к Цередазе (альглюцеразе) или появление симптомов гиперчувствительности, лечение имиглюцеразой должно проводиться с осторожностью.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Пациенты со спленэктомией в анамнезе имеют повышенный риск развития легочной гипертензии. Лечение имиглюцеразой в большинстве случаев снижает потребность в проведении спленэктомии, а раннее начало терапии имиглюцеразой снижало риск развития легочной гипертензии. Рекомендовано регулярное обследование для выявления симптомов легочной гипертензии после постановки диагноза «болезнь Гоше» и в дальнейшем. Пациенты, которым поставлен диагноз легочная гипертензия, в частности, должны получать адекватные дозы имиглюцеразы для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводились.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 или 400 ЕД в стеклянных флаконах, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с инструкцией по применению - в пачке из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять позже срока, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «МБЦ «Генериум»»

Российская Федерация, 127006, г. Москва

ул. Садовая - Триумфальная, 4-10

тел: +7 (495)988-47-94

Производитель

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район,

пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

По заказу ООО «МБЦ «Генериум»»

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район,

пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,

т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Представитель
АО «ГЕНЕРИУМ»

Рябцева С. М.