

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глуразим, 400 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Имиглюцераза - модифицированная форма человеческого фермента β -глюкоцереброзидазы, полученная с использованием клеток яичников китайских хомячков (СНО-клеток) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: имиглюцераза.

Каждый флакон содержит 400 ЕД имиглюцеразы.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 40 ЕД имиглюцеразы.

Единица действия (ЕД) обозначает количество фермента (имиглюцеразы), катализирующее гидролиз 1 мкмолья синтетического субстрата паранитрофенил β -D-глюкопиранозида (pNP-Glc) за 1 минуту при температуре $(37 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глуразим показан 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования.

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.

Необходимо регулярно оценивать реакцию пациентов на лечение и корректировать применяемые дозы (увеличивать или снижать) на основании всесторонней оценки реакции пациента в отношении всех клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения и стабилизации индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания), может быть проведена коррекция дозы для продолжения эффективного лечения, при условии продолжения тщательного наблюдения за реакцией пациента на лечение и общим состоянием его здоровья. Обычно интервалы между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 месяцев.

Поскольку эффективность имиглюцеразы в отношении неврологических симптомов при хронической нейронопатической форме болезни Гоше не установлена, изменения дозы препарата не требуется.

Дети

Специальный подбор дозы препарата для детей не требуется.

Способ применения

Для внутривенной инфузии.

Восстановленный препарат представляет собой прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или желтоватого цвета раствор.

После восстановления и разведения препарат вводят путем внутривенных инфузий. При первых инфузиях препарата 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 реакции (НР) 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.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Терапевтическую эффективность препарата следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Рекомендуемый стандартный контроль состояния пациента при проведении терапии имиглюцеразой 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.

Гиперчувствительность

Данные, полученные с использованием скринингового иммуноферментного анализа (ELISA) 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. При подозрении на снижение ответа на терапию рекомендуется проводить периодический контроль уровня IgG-антител к имиглюцеразе.

У пациентов с наличием антител к имиглюцеразе существует повышенный риск развития реакций гиперчувствительности. Если у пациента развиваются реакции гиперчувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе. Как и при применении других внутривенных белковых препаратов возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности 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 снижает 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.

Вспомогательные вещества

Глуразим содержит натрий и вводится в виде 0,9% раствора хлорида натрия для внутривенного введения (см. раздел 6.6), что следует учитывать при назначении пациентам, соблюдающим диету с контролируемым содержанием натрия. После разведения восстановленный раствор содержит 1,24 ммоль натрия (400 ЕД / 10 мл).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Лактация

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.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Лечение препаратами имиглюцеразы может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в таблице. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

| Органы и системы | Часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$ | Нечасто $\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$ | Редко $\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$ |
|--|---|---|---|
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | Реакции гиперчувствительности | | Анафилактические реакции |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | | Головокружение, головная боль, парестезия* | |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i> | | Тахикардия*, цианоз* | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i> | | Приливы*, гипотензия* | |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Одышка*, кашель* | | |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i> | | Рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея | |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i> | Крапивница/ ангионевротический отек*, зуд*, сыпь* | | |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> | | Артралгия, боли в спине* | |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> | | Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство усталости | |

* симптомы, которые могут быть проявлениями гиперчувствительности. Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них у около 3% пациентов. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов, при их появлении пациентам следует прекратить инфузию препарата и связаться с лечащим врачом.

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.

Контактные данные уполномоченных организаций государств – членов ЕАЭС представлены ниже:

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки имиглуцеразы не сообщалось. Применялись максимальные дозировки имиглуцеразы до 240 ЕД/кг один раз в две недели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: А16АВ02.

Глуразим является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Имиглуцераза – это модифицированная форма кислой β -глюкоцереброзидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. Имиглуцераза, замещая недостаток лизосомального фермента - β -глюкоцереброзидазы, гидролизует глюкозилцерамид до глюкозы и церамида путем нормальной деградации мембранных липидов, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений болезни Гоше.

Глюкоцереброзид образуется преимущественно в результате гематопозитического обмена клеток. Болезнь Гоше характеризуется функциональной недостаточностью ферментной активности β -глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению липида глюкоцереброзида в тканевых макрофагах, которые переполняются этим липидом и носят название «клетки Гоше».

На фоне заболевания «клетки Гоше» обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге, иногда также в легких, почках и кишечнике, что сопровождается вторичными гематологическими проявлениями заболевания в виде тяжелой анемии и тромбоцитопении в сочетании с прогрессирующей гепатоспленомегалией, инвалидизирующими скелетными осложнениями (остеонекроз, остеопения с вторичными патологическими переломами, недостаточность ремоделирования, остеосклероз и костные кризы).

Фармакодинамические эффекты

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 прогрессированием 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 - имиглюцераза является модифицированной формой β -глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизуя глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой 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. Имиглюцераза снижает степень энергетических затрат в покое. Было показано, что имиглюцераза улучшает как ментальные, так и физические характеристики качества жизни пациентов с болезнью Гоше. Имиглюцераза снижает уровень хитотриозидазы – биомаркера накопления глюкозилцерамида в макрофагах и ответа на проводимую терапию. При применении у детей имиглюцераза приводит к нормальному половому развитию и наверстыванию роста, что во взрослом возрасте проявляется нормальным ростом и нормальной минеральной плотностью костной ткани.

Клиническая эффективность и безопасность

Скорость и степень выраженности реакции на лечение препаратами имиглюцеразы зависит от дозы. Как правило, улучшения со стороны систем органов быстрее

появляются в системах с более высокой скоростью метаболизма, например, - со стороны системы крови, по сравнению с теми, где этот процесс происходит медленнее, - как, например, костная ткань.

В регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG) анализ большой группы пациентов (n=528) с болезнью Гоше 1 типа показал эффект имиглюцеразы, зависимый от времени и дозы, в отношении гематологических и висцеральных проявлений (число тромбоцитов, концентрация гемоглобина, размер печени и селезенки) в дозах, составлявших 15, 30 и 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели. Пациенты, получавшие 60 ЕД/кг раз в 2 недели продемонстрировали более быстрое улучшение и наибольший максимальный эффект лечения по сравнению с пациентами, получавшими более низкие дозы.

Сходным образом, в регистре пациентов с болезнью Гоше (ICGG) анализ минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показал, что у 342 пациентов после 8 лет терапии был достигнут нормальный уровень минеральной плотности костной ткани при применении имиглюцеразы в дозе 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели, но этого не было отмечено при применении более низких доз - 15 и 30 ЕД/кг однократно раз в 2 недели (Wenstrup и др., 2007). В исследовании у пациентов со степенью инфильтрации костного мозга ≥ 6 , получавших имиглюцеразу в дозах в 80 ЕД/кг и 30 ЕД/кг раз в 4 недели, снижение инфильтрации на 2 балла после 24 месяцев терапии было достигнуто у большего числа пациентов в группе с высокой дозой (33%; n=22) по сравнению с группой, получавшей низкую дозу (10%; n=13) (de Fost и др., 2006).

Терапия препаратом имиглюцеразы в дозе 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели по прошествии 3 месяцев приводила к снижению выраженности болей в спине и уменьшению выраженности костных кризов в течение 12 месяцев, а минеральная плотность костной ткани улучшилась в течение 24 месяцев терапии (Sims и др., 2008).

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.

Обычно частота инфузий препарата Глуразим составляет один раз в 2 недели. Исследование поддерживающей терапии раз в 4 недели (Q4) в той же суммарной дозе, что и при терапии раз в 2 недели (Q2), было проведено у взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа. Комбинированной конечной точкой исследования являлись изменения в уровне гемоглобина, числе тромбоцитов, размеров селезенки и печени, показателе костных кризов и динамика со стороны костной ткани по сравнению с исходными значениями; достижение и поддержание установленного положительного терапевтического эффекта по гематологическим и висцеральным проявлениям болезни Гоше составляли дополнительную конечную точку. Через 24 месяца 63% пациентов, получавших режим Q4, и 81%, получавших препарат в режиме Q2, достигли комбинированной конечной точки (95% ДИ [-0,357; 0,058]), различия не были статистически достоверны. Дополнительной конечной точки достигли 89% пациентов, получавших терапию в режиме Q4, и 100%, получавших в режиме Q2, (95% ДИ [-0,231; 0,060]), различия не

были статистически достоверны. Режим Q4 может быть терапевтически обоснован для некоторых взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа, но в данный момент имеется недостаточно клинических данных.

Сравнительная эффективность и безопасность препарата Глуразим

Сравнительная оценка эффективности, безопасности и иммуногенности препарата Глуразим и референтного препарата изучена в исследовании GLZ-GHD-II/III (3 фаза) с участием 30 пациентов с болезнью Гоше 1 типа, получавших имиглюцеразу в дозе 15-60 ЕД/кг внутривенно каждые 2 недели в течение 52 недель. Была показана сопоставимость по основному критерию эффективности – изменение уровня гемоглобина к окончанию лечения относительно исходного уровня: в популяции FAS среднее значение изменения уровня гемоглобина в группе препарат Глуразим по сравнению с группой препарата Церезим составило 4,0% (95% ДИ [0,0; 8,0]) и 3,8% (95% ДИ [0,1; 7,6]), соответственно (популяция FAS). Точечная оценка для разности изменения уровня гемоглобина составила 0,1 г/л, 95% ДИ [-6,3; 6,4]. Также не было получено статистически значимых различий между группами лечения по вторичным конечным точкам эффективности, включающим также изменение тромбоцитов, объема печени и селезенки, уровня хемокина CCL-18, дозы препарата, результатов опросника SF-36 и состояния костной ткани и запасов накопленных метаболитов в костном мозге по данным МРТ.

В исследовании не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций.

Анти-лекарственные антитела, не обладающие нейтрализующей активностью, определялись только у одного пациента в группе референтного препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол,
натрия цитрата дигидрат,
лимонная кислота моногидрат,
полисорбат 80.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон.

2 года.

Восстановленный раствор.

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

Приготовленный раствор для инфузий хранению не подлежит.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 400 ЕД действующего вещества в стеклянных флаконах 1 гидролитического класса, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия. 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

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

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 в каждый флакон вводят 10,2 мл 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 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 часов при температуре от 2 до 8°C, без

замораживания, или при температуре не выше 25°C – не более 8 часов, при условии, что приготовление раствора происходило 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. 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 хранению не подлежит!

Неиспользованный инфузионный раствор и использованные расходные медицинские материалы подлежат утилизации.

Особые меры предосторожности отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Генериум-Некст»

124460, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, ул. Конструктора Лукина, д. 14, стр. 12, этаж 6, ком. 34.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273.

Тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первичной регистрации:

Дата подтверждения регистрации (перерегистрация):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.11.2023 № 24543
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Общая характеристика лекарственного препарата Глуразим доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaunion.org/>.