

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.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условная регистрация» и по этому лекарственному препарату ожидается предоставление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реадели, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: галсульфаза*.

Каждый 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг галсульфазы.

Каждый флакон содержит 5 мг галсульфазы в 5 мл концентрата.

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

*Галсульфаза — рекомбинантная форма натуральной человеческой N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, полученная с использованием клеток яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК на клеточной линии млекопитающих.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или бледно-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Реадели показан для длительной ферментозаместительной терапии у взрослых и детей с подтвержденным диагнозом «Мукополисахаридоз VI типа» (МПС VI типа, синдром Марото-Лами) (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Как и в случае других наследственных лизосомных болезней накопления, очень важно, особенно в случае тяжелых форм заболеваний, начать лечение как можно раньше, до появления необратимых клинических проявлений заболевания.

Лечение препаратом Реадели должно проводиться под контролем врача или иного медицинского работника, обладающего достаточным опытом в лечении пациентов с мукополисахаридозами или другими наследственными нарушениями обмена веществ. Введение препарата Реадели следует проводить в медицинском учреждении, снабженном реанимационным оборудованием на случай экстренных ситуаций.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Реадели составляет 1 мг/кг массы тела один раз в неделю в виде внутривенной инфузии продолжительностью более 4 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях галссульфазы не участвовали пациенты старше 29 лет. Неизвестно, отличаются ли эффективность и переносимость галссульфазы у пациентов старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Безопасность и эффективность галссульфазы у пациентов старше 65 лет не установлена, поэтому пациентам данной возрастной группы не может быть рекомендован альтернативный режим дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность галссульфазы у пациентов с почечной недостаточностью не была изучена, поэтому для этих пациентов не может быть рекомендован альтернативный режим дозирования. Имеющиеся на сегодняшний день данные по безопасности приведены в разделе 4.8.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность галссульфазы у пациентов с печеночной недостаточностью не была изучена, поэтому для этих пациентов не может быть рекомендован альтернативный режим дозирования. Имеющиеся на сегодняшний день данные по безопасности приведены в разделе 4.8.

Дети

Особых указаний по применению препарата Реадели у детей не существует. В клинических исследованиях галссульфазы участвовало 56 пациентов в возрасте от 5 до 29 лет, большинство из которых относилось к детской возрастной группе. В открытом исследовании получена оценка применения препарата у четырех детей в возрасте от 3 до 12,7 месяцев. Данные в отношении безопасности применения препарата у детей раннего возраста соответствуют результатам, полученным при лечении пациентов в возрасте 5 – 29 лет.

Режим дозирования галссульфазы у детей не отличается от режима дозирования у взрослых пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.1.

Способ применения

Препарат вводится внутривенно.

Начальная скорость введения препарата Реадели подбирается таким образом, чтобы в течение первого часа было введено примерно 2,5% от общего объема раствора (скорость введения не более 6 мл/ч), оставшийся объем препарата (примерно 97,5% от общего объема) в течение последующих 3 часов (скорость введения может быть увеличена до 80 мл/ч, в случае хорошей переносимости).

Инфузионные мешки объемом 100 мл следует применять у пациентов, чувствительных к объемной перегрузке жидкостью и у пациентов с массой тела 20 кг или меньше; в этом случае скорость введения (мл/мин) препарата Реадели следует уменьшить так, чтобы общая продолжительность введения составила не менее 4 часов.

Информацию о премедикации см. в разделе 4.4., а дополнительные инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Тяжелые или угрожающие жизни неконтролируемые реакции гиперчувствительности к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

Реакции, связанные с инфузией (РСИ)

У пациентов, получавших терапию галсульфазой, наблюдались реакции, связанные с инфузией (т.е. нежелательные лекарственные реакции, возникшие во время инфузии препарата или в течение дня после ее завершения). Симптомы РСИ, как правило, уменьшаются после замедления или временного прекращения инфузии и введения дополнительных антигистаминных препаратов, антипиретиков и, в отдельных случаях, глюкокортикостероидов.

В клинических исследованиях галсульфазы купирование РСИ достигалось путем прерывания инфузии или уменьшения скорости введения галсульфазы, а также путем назначения пациентам (до начала инфузии или после развития РСИ) антигистаминных и/или жаропонижающих (парацетамол) лекарственных средств, что позволяло продолжить проводимое лечение. Большинству пациентов удавалось провести инфузию полностью. Последующие инфузии галсульфазы проводились с меньшей скоростью и сопровождалась дополнительным профилактическим назначением антигистаминных препаратов и, в случае более тяжелой РСИ, приемом глюкокортикостероидов.

Не были выявлены факторы, способствующие возникновению у пациентов реакций, связанных с инфузией. Не установлена взаимосвязь между тяжестью РСИ и титром антител к галсульфазе.

Поскольку существует очень ограниченный опыт возобновления терапии галсульфазы после длительного перерыва, в таких случаях следует соблюдать особую осторожность в связи с теоретически повышенным риском развития реакций гиперчувствительности.

Для того чтобы уменьшить вероятность возникновения РСИ, рекомендуется примерно за 30–60 минут до начала инфузии препарата Реадели провести премедикацию антигистаминными препаратами в сочетании с жаропонижающими лекарственными средствами (парацетамол) или без них.

В случае возникновения РСИ легкой или умеренной степени выраженности рекомендуется дополнительно назначить антигистаминный препарат и парацетамол и/или вдвое уменьшить скорость инфузии препарата (по сравнению со скоростью введения, при которой возникла РСИ).

В случае однократного возникновения тяжелой РСИ следует прекратить инфузию галссульфазы до полного исчезновения симптомов РСИ; следует также дополнительно назначить антигистаминный препарат и парацетамол. После прекращения РСИ можно возобновить инфузию со скоростью на 50%–25% ниже, чем скорость введения галссульфазы, при которой возникла РСИ.

В случае повторного возникновения РСИ умеренной степени выраженности или при повторном назначении препарата после развития единственной тяжелой инфузионной реакции следует провести премедикацию (антигистаминный препарат, парацетамол и/или глюкокортикостероиды), а также уменьшить скорость инфузии на 50%–25% относительно скорости введения галссульфазы, при которой возникла предыдущая РСИ.

Анафилактические и другие аллергические реакции

Как и при применении других протеин-содержащих лекарственных препаратов, при инфузии препарата Реадели возможно развитие тяжелых аллергических реакций (реакций гиперчувствительности). Анафилактические и другие тяжелые аллергические реакции наблюдались у пациентов во время инфузии и в течение 24 часов после введения препаратов галссульфазы. Некоторые аллергические реакции представляют угрозу для жизни пациентов (анафилаксия, шок, острая дыхательная недостаточность, усиление одышки, бронхоспазм, отек гортани, артериальная гипотензия).

В случае возникновения указанных реакций следует немедленно прекратить введение препарата Реадели и начать соответствующее лечение. При лечении аллергических реакций следует руководствоваться действующими стандартами оказания неотложной медицинской помощи. Пациентам, у которых ранее отмечались аллергические реакции во время инфузии галссульфазы, повторные введения препарата следует проводить с особой осторожностью в связи с риском повторного развития реакций гиперчувствительности. В таких случаях инфузию препарата следует проводить в медицинском учреждении, где имеется необходимое оснащение для проведения экстренных реанимационных мероприятий (включая введение эпинефрина), и в присутствии надлежащим образом обученного персонала для оказания квалифицированной медицинской помощи. Тяжелые и жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности, не поддающиеся контролю, являются противопоказанием к дальнейшему применению препарата Реадели.

Иммуноопосредованные реакции

При применении гальссульфазы, (также, как при применении других препаратов ферментозаместительной терапии) были отмечены аллергические реакции III типа (в т.ч. мембранозный гломерулонефрит), опосредованные циркулирующими иммунными комплексами. В случае возникновения иммуноопосредованных реакций III типа следует прекратить введение препарата Реадели и начать соответствующее лечение. После возникновения иммуноопосредованной реакции необходимо тщательно оценить степень риска и возможные преимущества повторного введения препарата Реадели. Некоторым пациентам галссульфаза была успешно введена повторно, и они в дальнейшем продолжили лечение под тщательным наблюдением.

Риск возникновения острой сердечно-легочной недостаточности

Препарат Реадели следует с осторожностью вводить пациентам, чувствительным к объемной перегрузке вводимой жидкостью (пациенты с массой тела 20 кг и менее, пациенты с сопутствующим острым респираторным заболеванием, пациенты с нарушениями

сократительной функции сердца и/или функции дыхания) в связи с высоким риском развития острой сердечной недостаточности. Введение препарата таким пациентам следует проводить в специализированном отделении при постоянном контроле жизненно важных функций. Некоторым пациентам может потребоваться более продолжительное наблюдение после завершения инфузии.

Острые респираторные осложнения, связанные с введением препарата

У пациентов с МПС VI типа часто развивается синдром обструктивного апноэ во сне. Премедикация антигистаминными препаратами может увеличить риск возникновения приступов апноэ. До начала лечения следует оценить проходимость дыхательных путей. Если пациенты регулярно получают ингаляции кислорода и/или используют устройства, создающие положительное давление в дыхательных путях во время сна (CPAP), то данные виды лечения должны быть доступны во время проведения инфузии, и незамедлительно применяться при возникновении реакции, связанной с инфузией, или при чрезмерной сонливости, вызванной применением антигистаминных препаратов.

Пациентам с острым лихорадочным или респираторным заболеванием желательно отложить введение препарата Реадели в связи с повышенным риском развития острой дыхательной недостаточности во время инфузии.

Нарушение проходимости дыхательных путей

Следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с нарушением проходимости дыхательных путей. У таких пациентов рекомендуется ограничивать применение антигистаминных препаратов и других седативных лекарственных средств. В некоторых клинических ситуациях может быть оправданным применение аппаратов, создающих положительное давление в дыхательных путях во время сна или наложение трахеостомы. В случае развития у пациента интеркуррентного острого респираторного заболевания следует отложить проведение плановой инфузии препарата, и выполнить ее позже.

Компрессия спинного мозга или компрессия шейного отдела спинного мозга

Компрессия спинного мозга, в т.ч. компрессия шейного отдела спинного мозга (КСМ), приводящая к миелопатии, является известным и серьезным осложнением МПС VI типа. При постмаркетинговом применении галсульфаза были получены сообщения о появлении или утяжелении симптомов КСМ, требующих проведения оперативного вмешательства с целью декомпрессии. В связи с этим, пациентам с МПС VI типа необходимо непрерывное наблюдение для того, чтобы своевременно выявить субъективные и объективные признаки развивающейся компрессии спинного мозга или компрессии шейного отдела спинного мозга (такие, как боль в спине, паралич конечностей ниже уровня компрессии, недержание мочи и кала) и провести соответствующее лечение.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 0,8 ммоль (18,4 мг) натрия в одном флаконе, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Препарат Реадели разводится только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные контролируемые исследования галсульфазы с участием беременных женщин не проводились. Исследования репродуктивной функции проводились на крысах при внутривенном введении в дозах до 3 мг/кг/сут (приблизительно в 0,5 раз больше рекомендуемой дозы 1 мг/кг для человека в пересчете на площадь поверхности тела) и на кроликах при внутривенном введении в дозах до 3 мг/кг/сут (приблизительно в 0,97 раза больше рекомендуемой дозы 1 мг/кг для человека в пересчете на площадь поверхности тела). Полученные в результате данные не показали фетотоксичности галсульфазы или ее неблагоприятного влияния на фертильность.

Препарат Реадели не следует применять во время беременности (за исключением случаев крайней необходимости).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли галсульфаза с грудным молоком человека. Поэтому в период лечения препаратом Реадели грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Результаты исследований репродуктивной функции, которые проводились на крысах и кроликах с введением галсульфазы внутривенно в дозах до 3 мг/кг/сут, не продемонстрировали нарушения фертильности или опасности галсульфазы для эмбриона или плода.

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

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако, при применении препарата Реадели могут наблюдаться тяжелые аллергические реакции, головокружение, снижение или повышение артериального давления и другие симптомы, которые могут оказывать воздействие на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о том, что при появлении указанных или любых других симптомов им нельзя управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В связи с малым числом пациентов в клинических исследованиях, данные о частоте нежелательных явлений, полученные во всех исследованиях галсульфазы были объединены и представлены в виде единого анализа безопасности.

У всех 59 пациентов, участвовавших в пяти клинических исследованиях, отмечалось по меньшей мере одно нежелательное явление. У 42 из 59 пациентов (71%) развилась по меньшей мере одна нежелательная лекарственная реакция (НР). Наиболее частыми нежелательными реакциями были лихорадка, сыпь, зуд, крапивница, озноб/дрожь, тошнота, головная боль, боль в животе, рвота и одышка. К серьезным нежелательным явлениям, наблюдавшимся в ходе клинических исследований, относятся отек гортани, апноэ (временная остановка дыхания),

фебрильная лихорадка, крапивница, респираторный дистресс-синдром, ангионевротический отек, бронхиальная астма и анафилактические реакции.

У 33 из 59 пациентов (56%), участвовавших в пяти клинических исследованиях, наблюдались РСИ (т.е. нежелательные лекарственные реакции, возникшие во время инфузии или в течение дня после ее завершения). РСИ впервые развивались как при первом введении, так и через 146 недель применения галссульфаза. РСИ наблюдались при повторных инфузиях препарата, хотя и не всегда возникали при каждом из последовательных еженедельных введений.

Наиболее частыми РСИ были лихорадка, озноб, кожные высыпания, крапивница и одышка. Частыми РСИ были зуд, рвота, боль в животе, тошнота, артериальная гипертензия, головная боль, боль в груди, эритема, кашель, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром, тремор, конъюнктивит, недомогание, бронхоспазм, артралгии. В клинических исследованиях галссульфаза был отмечен один случай развития синдрома обструктивного апноэ во сне.

Табличное резюме нежелательных реакций

Лечение препаратом Реадели может сопровождаться развитием нежелательных реакций, частота которых представлена в Таблице 1. Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии с поражением органов и систем органов (по терминологии Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA). Внутри каждого класса НР приведены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата гальссульфаза.

Органы и системы органов (по терминологии MedDRA)	Нежелательная реакция (по терминологии MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилаксия ¹ , шок ¹	Частота не установлена
Инфекции и инвазии	Фарингит ² , гастроэнтерит ²	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения ¹	Частота не установлена
Нарушения со стороны нервной системы	Арефлексия ² , головная боль ³	Очень часто
	Тремор ³	Часто
	Парестезии ¹	Частота не установлена
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит ² , помутнение роговицы ²	Очень часто
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия ¹ , тахикардия ¹ , цианоз ¹	Частота не установлена
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Боль в ухе ² , нарушения слуха ²	Очень часто
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия ²	Очень часто
	Артериальная гипотензия ³	Часто
	Бледность кожных покровов ¹	Частота не

		установлена
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка ² , заложенность носа ²	Очень часто
	Апноэ ² , кашель ³ , респираторный дистресс-синдром ³ , бронхиальная астма ³ , бронхоспазм ³	Часто
	Отек гортани ¹ , гипоксия ¹ , тахипное ¹	Частота не установлена
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе ² , пупочная грыжа ² , рвота ³ , тошнота ³	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангioneвротический отек ² , сыпь ³ , крапивница ² , зуд ³	Очень часто
	Эритема ³	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль ² , боль в груди ² , недомогание ² , озноб/дрожь ¹ , лихорадка ³	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгии ³	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Мембранозная нефропатия ¹	Частота не установлена

¹ НР, частота возникновения которых не установлена, были зарегистрированы при постмаркетинговом применении галсульфаза.

² Данные лекарственные реакции в ходе плацебо-контролируемого исследования чаще возникали в группах активной терапии, чем в группах плацебо. Частота НР определена по данным наблюдения 39 пациентов, участвовавших в маскированном клиническом исследовании III фазы.

³ Прочие НР с известной частотой возникновения были зарегистрированы у 59 пациентов во всех пяти клинических исследованиях галсульфуза.

НР, наблюдаемые в ходе 4 открытых исследований (до 261 недели лечения), не отличались по характеру или степени тяжести от тех, которые наблюдались в ходе плацебо- контролируемого исследования. В клинических исследованиях ни один из пациентов не прекратил лечение галсульфазой в связи с развитием нежелательных явлений.

Постмаркетинговый опыт применения

При постмаркетинговом применении галсульфуза наряду с сообщениями о реакциях, связанных с инфузией, была получена информация о таких серьезных реакциях, как анафилаксия, шок, артериальная гипотензия, бронхоспазм и дыхательная недостаточность. Другие реакции, связанные с инфузией, включали лихорадку, эритему, бледность кожных покровов, брадикардию, тахикардию, гипоксию, цианоз, тахипное и парестезии.

Получены сообщения о редких случаях тромбоцитопении и о единственном случае развития мембранозной нефропатии, подтвержденной при биопсии ткани почки (в клубочках выявлены комплексы галсульфуза и иммуноглобулина). Во всех указанных случаях пациенты возобновили и продолжили терапию галсульфазой.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

У 54 из 59 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, проводилось определение антител IgG. У 53 из 54 (98%) пациентов, получавших галсульфазу, отмечено появление антител к препарату класса IgG в течение 4–8 недель лечения. У 19 пациентов, получавших галсульфазу в плацебо-контролируемом исследовании, были выявлены антитела к

галсульфаза. Однако результаты анализа не позволили выявить устойчивую взаимосвязь между общим титром антител, титром нейтрализующих антител или антител класса IgE с одной стороны, и реакциями, связанными с инфузией, содержанием гликозамингликанов (ГАГ) в моче или переносимостью лечения с другой. В исследовании проводилась оценка способности антител ингибировать ферментативную активность галсульфазы, но не оценивалось их влияние на проникновение препарата в клетки.

Представленные данные отражают количество (в %) пациентов, у которых выявлены антитела к галсульфаза при помощи специфических лабораторных методов. Эти данные в значительной мере зависят от чувствительности и специфичности применявшихся методов анализа. Кроме того, на частоту выявления антител могут влиять другие факторы, такие как транспортировка образцов, время забора образцов крови, сопутствующая терапия и течение основного заболевания. По этой причине сравнение частоты образования антител к галсульфаза с частотой образования антител к другим препаратам может быть неправомерным и вводить в заблуждение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск». 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о нескольких случаях превышения, примерно в 2 раза, рекомендуемой скорости инфузии галсульфазы (без увеличения общей дозы препарата), не сопровождающихся развитием нежелательных реакций.

Лечение

В случае передозировки рекомендуется постоянное наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ; ферментные средства.

Код АТХ: A16AB08

Реадел является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Заболевания, связанные с накоплением мукополисахаридов в тканях (болезни накопления мукополисахаридов), обусловлены дефицитом специфических лизосомальных ферментов, необходимых для катаболизма ГАГ.

МПС VI типа (синдром Марото-Лами) - гетерогенное и мультисистемное заболевание, которое характеризуется отсутствием или дефицитом фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (лизосомальная гидролаза, катализирующая гидролитическое отщепление сульфатного радикала от молекулы ГАГ дерматансульфата). Отсутствие или снижение активности данного фермента приводит к накоплению дерматансульфата в различных клетках и тканях, и вызывает различные структурные и функциональные нарушения.

Целью заместительной энзимотерапии является восстановление уровня лизосомальной ферментной активности, достаточной для гидролиза накопленного дерматансульфата и предотвращения его дальнейшего накопления.

Фармакодинамические эффекты

Галсульфаза (рекомбинантная форма человеческой N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой примерно 56 кДа. Молекула галсульфаза состоит из 495 аминокислотных остатков (после отщепления N-терминального фрагмента) и содержит шесть аспарагин-связанных олигосахаридных цепей, четыре из которых имеют в своём составе бис-маннозо-6-фосфат, необходимый для распознавания препарата клеточным рецептором. После внутривенного введения галсульфаза быстро исчезает из кровотока и поглощается клеточными лизосомами. Проникновение в лизосомы осуществляется, наиболее вероятно, путем связывания олигосахаридной цепи галсульфаза, заканчивающейся маннозо-6-фосфатом, со специфическими маннозо-6-фосфатными рецепторами.

Специфическая активность препарата Реадели составляет примерно 70 Ед/мг белковой массы (одна единица активности определяется как количество фермента, необходимое для превращения 1 мкмоль 4-метилумбеллиферилсульфата в 4-метилумбеллиферон и свободный сульфатный анион в минуту при температуре 37°C).

Было показано, что изменение экскреции ГАГ с мочой коррелирует с изменением дозы галсульфаза. Взаимосвязь между содержанием ГАГ в моче и другими методами оценки клинической эффективности препарата не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических параметров галсульфаза проводилась с участием 13 пациентов с МПС VI типа, которым галсульфазу в дозе 1 мг/кг вводили в виде 4-часовой инфузии один раз в неделю в течение 24 недель. Фармакокинетические параметры галсульфаза после 1 недели и 24 недель применения показаны в таблице ниже (Таблица 1).

Таблица 1 Фармакокинетические параметры (среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Фармакокинетический параметр	Неделя 1 (однократное введение)	Неделя 24 (повторные введения)
Максимальная концентрация(C_{max})	0,816 $\pm$ 0,216 мкг/мл	2,357 $\pm$ 1,560 мкг/мл
Площадь под кривой «Концентрация - время» (AUC_{0-t}) ^a	2,21 $\pm$ 0,604 нг*ч/мл	5,860 $\pm$ 4,184 нг*ч/мл
Объем распределения (V_z)	118 $\pm$ 74,7 мл/кг	316 $\pm$ 752 мл/кг

Клиренс (CL)	7,2 ± 1,48 мл/мин/кг	7,9 ± 14,7 мл/мин/кг
Период полувыведения (T _{1/2})	11,1 ± 5,26 мин	22,8 ± 10,7 мин

^aПлощадь под фармакокинетической кривой (концентрация галсульфаза в плазме - время) в течение периода от начала инфузии до 60 минут после инфузии.

Фармакокинетические параметры галсульфаза следует оценивать с осторожностью в связи с большой вариабельностью методов измерения. Предполагается, что образование антител к галсульфазе может влиять на фармакокинетику препарата, однако имеющихся данных недостаточно для того, чтобы оценить это влияние.

Ожидаемым следствием метаболизма полипептидных лекарственных препаратов, получаемых с использованием рекомбинантной технологии, является деградация с образованием мелких пептидных фрагментов. Соответственно, нарушение функции печени, по-видимому, не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику галсульфаза. Считается, что через почки выводится лишь небольшая часть препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид

натрия дигидрофосфата моногидрат

натрия гидрофосфата гептагидрат

полисорбат 80

вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению.

Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часа при температуре 2-8°C и 24 часа при температуре 23-27°C от момента приготовления до полного завершения введения.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

Перед использованием допускается хранение невскрытых флаконов при температуре 25 ± 2 °C не более 24 часов.

Условия хранения приготовленного раствора указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) – в пачке из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

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

Каждый флакон препарата Реадели предназначен только для однократного применения. Концентрат для приготовления раствора для инфузий необходимо развести 9 мг/мл (0,9 %) раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Рекомендуется вводить готовый к применению раствор препарата Реадели пациентам с помощью устройства для инфузий (инфузионного дозатора), оснащенного встроенным фильтром размером 0,2 мкм.

Для разведения и введения препарата Реадели следует использовать пластиковые инфузионные контейнеры и системы для инфузии с низкой протеин-связывающей способностью. Отсутствует информация о взаимодействии разведенного препарата Реадели со стеклянными контейнерами.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке. Нет особых требований к утилизации.

Инструкция по подготовке лекарственного препарата перед применением

1. Определить количество флаконов с раствором препарата, которое необходимо развести, с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата Реадели 1 мг/кг:
$$\text{Масса тела пациента (кг)} \times 1 \text{ мл/кг препарата Реадели} = \text{общее количество мл препарата Реадели.}$$

$$\text{Общее количество мл препарата Реадели} \div 5 \text{ мл во флаконе} = \text{общее количество флаконов.}$$

Следует округлить полученное значение до ближайшего целого числа флаконов.
2. Извлечь необходимое количество флаконов из холодильника не менее чем за 20 минут до введения, чтобы раствор препарата Реадели постепенно нагрелся до комнатной температуры. Не следует оставлять флаконы препарата Реадели при комнатной температуре более чем на 24 часа перед разведением. Нельзя нагревать флаконы или подвергать их воздействию микроволнового излучения.
3. Перед извлечением раствора препарата Реадели из флакона, следует осмотреть каждый флакон на предмет наличия механических включений или изменения цвета раствора. Раствор препарата Реадели должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным или светло-желтым, и не должен содержать видимых частиц. Нельзя использовать препарат, если раствор изменил цвет или если в растворе обнаруживаются механические включения.
4. Из инфузионного контейнера, содержащего 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий, необходимо извлечь и удалить раствор натрия хлорида в объеме, равном добавляемому объему раствора препарата Реадели. У пациентов, чувствительных к перегрузке объемом, а также у лиц с массой тела 20 кг и менее может быть более

предпочтительным разведение препарата в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В этом случае следует уменьшить скорость инфузии таким образом, чтобы общая продолжительность введения составляла не менее 4 часов (см. раздел 4.2.). Если используется инфузионный контейнер объемом 100 мл, предварительное извлечение раствора хлорида натрия осуществлять не обязательно, и необходимый объем препарата Реадели можно ввести непосредственно в инфузионный пакет.

5. Медленно и осторожно извлечь рассчитанный объем препарата Реадели из соответствующего количества флаконов, избегая чрезмерно интенсивного взбалтывания. Для извлечения препарата не следует использовать иглу с фильтром, поскольку это может вызвать взбалтывание раствора. Взбалтывание может привести к денатурации и инаktivации препарата Реадели.
6. Аккуратно вращать инфузионный пакет для того, чтобы обеспечить равномерное распределение препарата Реадели в полученном растворе. Не следует встряхивать полученный раствор.
7. Перед введением следует еще раз осмотреть флакон на предмет наличия механических включений. Использовать можно только прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц.
8. Вводить разведенный раствор препарата Реадели с помощью системы для инфузий, оснащенной встроенным фильтром 0,2 мкм, в течение не менее 4 часов. Информацию о премедикации см. в разделе 4.4.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ГЕНЕРИУМ»,

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273 тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Данный лекарственный препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований и по этому лекарственному препарату ожидается предоставление дополнительных

данных в течение 1 года. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Реадели доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC