

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Наглазим, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**Общее описание**

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.

Качественный и количественный состав

Действующее вещество: галсульфаза

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

Каждый флакон, 5 мл, содержит 5 мг галсульфазы.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия хлорид 43,80 мг; натрия фосфат однозамещенный, моногидрат 6,20 мг; натрия фосфат двузамещенный, гептагидрат 1,34 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

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

Наглазим показан к применению 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 Наглазим 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 Наглазим следует проводить в медицинском учреждении, снабженном реанимационным оборудованием на случай экстренных ситуаций.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Наглазим 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 препарата Наглазим не участвовали пациенты старше 29 лет.

Неизвестно, отличаются ли эффективность и переносимость препарата Наглазим у пациентов старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Безопасность и эффективность препарата Наглазим у пациентов старше 65 лет не установлена, поэтому альтернативный режим дозирования не может быть рекомендован пациентам указанных возрастных групп.

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Наглазим у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не была изучена, поэтому альтернативный режим дозирования не может быть рекомендован для этих пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2.

Дети

Особых указаний при применении препарата Наглазим у детей не существует. В клинических исследованиях препарата Наглазим 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 препарата Наглазим 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 Наглазим 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).

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 Наглазим 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 применением – в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Тяжелые или угрожающие жизни, не поддающиеся контролю 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

Очень важно, особенно в случае тяжелых форм заболеваний, начать лечение как можно раньше, до появления необратимых клинических проявлений заболевания.

Лечение препаратом Наглазим следует проводить под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с МПС VI типа или другими врожденными нарушениями обмена веществ.

Реакции, связанные с инфузией (РСИ)

У пациентов, получавших терапию препаратом Наглазим, 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 купирование РСИ достигалось путем прерывания инфузии или уменьшения скорости введения препарата Наглазим, 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 препарата Наглазим проводились с меньшей скоростью и сопровождалась дополнительным профилактическим назначением антигистаминных препаратов и, в случае более тяжелой РСИ, применением 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 препаратом Наглазим 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 проводить премедикацию (антигистаминные препараты в сочетании с жаропонижающими средствами или без них) примерно за 30-60 минут до начала инфузии препарата Наглазим.

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 препарата Наглазим 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 препарата Наглазим, 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 препарата Наглазим, при которой возникла предыдущая РСИ.

Анафилактические и другие аллергические реакции

Как и при применении других протеин-содержащих лекарственных препаратов, при инфузии препарата Наглазим 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 препарата Наглазим. 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 применение препарата Наглазим 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 препарата Наглазим, 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 Наглазим.

Иммуноопосредованные реакции

При применении препарата Наглазим (также, как и 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 Наглазим и начать соответствующее лечение. После возникновения иммуноопосредованной реакции необходимо тщательно оценить степень риска и возможные преимущества повторного введения препарата Наглазим. Некоторым пациентам препарат был успешно введен повторно и они в дальнейшем продолжили лечение препаратом Наглазим под тщательным наблюдением.

Риск возникновения острой сердечно-легочной недостаточности

Препарат Наглазим 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 Наглазим 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 препарата Наглазим 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 (таких, как боль в спине, паралич конечностей ниже уровня компрессии, недержание мочи и кала) и провести соответствующее лечение.

При необходимости ограничения потребления солей натрия

Данный препарат содержит 0,8 ммоль (18,4 мг) натрия хлорида в одном флаконе. Эту информацию следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением употребления солей натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Наглазим с другими лекарственными препаратами не проводились.

Препарат Наглазим нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Препарат Наглазим разводится только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций (см. раздел 4.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные контролируемые исследования препарата Наглазим 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 препарата Наглазим или его неблагоприятного влияния на фертильность.

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

Лактация

Сведения о проникновении галсульфазы в грудное молоко человека отсутствуют. Поэтому в период лечения препаратом Наглазим грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

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

Исследования по изучению влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводились. Однако, при применении препарата Наглазим могут наблюдаться тяжелые аллергические реакции, головокружение, снижение или повышение АД и другие симптомы, которые могут оказывать воздействие на способность управлять автомобилем или использовать механизмы. 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 нежелательных реакций

В связи с малым числом пациентов в клинических исследованиях, данные о частоте нежелательных явлений, полученные во всех исследованиях препарата Наглазим 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 (НЛР). 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 анафилактикоидные реакции.

У 33 из 59 пациентов (56%), участвовавших в пяти клинических исследованиях,

наблюдались реакции, связанные с инфузией (т.е., нежелательные лекарственные реакции, возникшие во время инфузии или в течение дня после ее завершения). Реакции, связанные с инфузией (РСИ) впервые развивались как при первом введении, так и через 146 недель применения препарата Наглазим. 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 был отмечен один случай развития синдрома обструктивного апноэ во сне.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлена информация о нежелательных явлениях, которые были отмечены при применении препарата Наглазим. Для обозначения частоты использована классификация ВОЗ НЛР по частоте возникновения:

Очень часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100$, но $< 1/10$
Нечасто	$\geq 1/1000$, но $< 1/100$
Редко	$\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$
Очень редко	$< 1/10\,000$
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 НЛР приведены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

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
Инфекционные и паразитарные заболевания	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 слуха и лабиринтные нарушения	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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 расстройства и нарушения в месте введения	Боль ² , боль в груди ² , недомогание ² , озноб/дрожь ¹ , лихорадка ³	Очень часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгии ³	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Мембранозная нефропатия ¹	Частота не установлена

¹ НЛР, частота возникновения которых не установлена, были зарегистрированы при постмаркетинговом применении препарата.

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

³ Прочие НЛР с известной частотой возникновения были зарегистрированы у 59 пациентов во всех пяти клинических исследованиях препарата Наглазим.

НЛР, 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 препаратом Наглазим в связи с развитием нежелательных явлений.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

При постмаркетинговом применении препарата наряду с сообщениями о реакциях, связанных с инфузией, была получена информация о таких серьезных реакциях, как анафилаксия, шок, артериальная гипотензия (снижении АД), 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 галсульфазы и иммуноглобулина). Во всех указанных случаях пациенты возобновили и продолжили терапию препаратом Наглазим.

Иммуногенность

У 54 из 59 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, проводилось определение антител IgG. У 53 из 54 (98 %) пациентов, получавших препарат Наглазим, отмечено появление антител к галсульфазе класса IgG в течение 4–8 недель лечения. У 19 пациентов, получавших препарат Наглазим в плацебо-контролируемом исследовании, были выявлены антитела к галсульфазе. 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 ГАГ в моче или переносимостью лечения с другой. В исследовании проводилась оценка способности антител ингибировать ферментативную активность галсульфазы, но не оценивалось их влияние на поглощение препарата клетками.

Представленные данные отражают количество (в%) пациентов, у которых выявлены антитела к галсульфазе при помощи специфических методов лабораторной диагностики. 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 галсульфазе 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» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-231-85-14

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препарат для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ. Ферментное средство.

Код АТХ: A16AB08.

Заболевания, связанные с накоплением мукополисахаридов в тканях, обусловлены дефицитом специфических лизосомальных ферментов, необходимых для катаболизма гликозамингликанов (ГАГ). МПС VI типа- 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 фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы приводит к накоплению дерматансульфата в различных клетках и тканях.

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

Очищенная галсульфаза (рекомбинантная форма человеческой N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой примерно 56 кДа. Галсульфаза состоит из 495 аминокислотных остатков (после отщепления N-терминального фрагмента). Молекула содержит шесть аспарагин-связанных олигосахаридных цепей. После внутривенного введения галсульфаза быстро исчезает из кровотока и поглощается клеточными лизосомами, наиболее вероятно, путем связывания с маннозо-6-фосфатными рецепторами.

Три клинических исследования, проведенные с применением препарата Наглазим, были направлены на оценку системных проявлений МПС VI, таких как выносливость, подвижность суставов, боль и скованность в суставах, обструкция верхних дыхательных путей, мелкая моторика и острота зрения.

Безопасность и эффективность применения препарата Наглазим были оценены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы, в котором приняли участие 39 пациентов с МПС VI в возрасте от 5 до 29 лет. У большинства пациентов наблюдались низкий рост, пониженная выносливость и симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата. В исследование были включены пациенты, которые могли пройти более 5 метров (м), но менее 250 м за 6- минут теста 12-минутной ходьбы или менее 400 м в 12-минутной точке на исходном уровне.

Пациенты получали либо гальсульфазу 1 мг/кг, либо плацебо каждую неделю в течение 24 недель. Первичной конечной точкой эффективности было количество метров,

пройденных за 12 минут на 24-й неделе, по сравнению с количеством метров, пройденных на исходном уровне. Вторичными конечными точками эффективности были скорость подъема по лестнице за три минуты и экскреция гликозаминогликанов с мочой у пациентов, получавших лечение, по сравнению с плацебо на 24-й неделе. Тридцать восемь пациентов впоследствии приняли участие в открытом расширенном исследовании, в котором получали гальсульфазу 1 мг/кг каждую неделю.

После 24 недель терапии пациенты, получавшие лечение препаратом Наглазим, улучшили дистанцию на 92 ± 40 м, пройденную за 12 минут, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,025$). По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших терапию, улучшилась скорость прохождения 5,7 ступеней в минуту в 3-минутном подъеме по лестнице. После 24 недель лечения у пациентов, получавших лечение, среднее снижение экскреции гликозаминогликанов с мочой составило $238 \pm 17,8$ мкг/мг креатинина ($\pm$ стандартная ошибка [SE]) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В группе лечения препаратом Наглазим показатели уровня ГАГ приближались к нормальным для возраста.

В дополнительном рандомизированном исследовании 4-й фазы с двумя уровнями доз четыре пациента с МПС VI в возрасте до 1 года получали терапию в дозе 1 или 2 мг/кг/неделю в течение 53-153 недель.

Несмотря на ограниченное количество пациентов, которые были включены в исследование, выводы, которые можно сделать на основании этого исследования, следующие:

Лечение препаратом Наглазим показало улучшение или отсутствие ухудшения лицевого дисморфизма. Оно не предотвратило прогрессирование скелетной дисплазии и развитие грыж, а также не предотвратило прогрессирование помутнения роговицы. Темпы роста оставались нормальными в течение этого ограниченного периода наблюдения. Улучшение слуха было отмечено по крайней мере на одно ухо у всех четырех испытуемых. Уровень ГАГ в моче снизился более чем на 70 %, что соответствует результатам, полученным у пожилых пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических параметров гальсульфазы проводилась с участием 13 пациентов с мукополисахаридозом VI типа, которым гальсульфазу в дозе 1 мг/кг вводили в виде 4-часовой инфузии один раз в неделю в течение 24 недель. Фармакокинетические параметры гальсульфазы после 1 недели и 24 недель применения показаны в Таблице 2.

Таблица 2. 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 ± 752 мл/кг
Клиренс (CL)	$7,2 \pm 1,48$ мл/мин/кг	$7,9 \pm 14,7$ мл/мин/кг
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	$11,1 \pm 5,26$ мин	$22,8 \pm 10,7$ мин

^a Площадь под фармакокинетической кривой (концентрация гальсульфазы 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Согласно доклиническим данным (результаты стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, общей репродуктивной токсичности или эмбриофетального развития у крыс и кроликов), применение галсульфаза не представляет какой-либо определенной опасности для человека. Влияние препарата на пренатальное и постнатальное развитие не изучалось. Генотоксическое и карциногенное действие препарата представляется маловероятным.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Натрия фосфат однозамещенный, моногидрат
Натрия фосфат двузамещенный, гептагидрат
Полисорбат 80
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Упакованный препарат: 3 года.

Готовый разбавленный раствор: Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 4 дней при комнатной температуре (23-27°C).

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 защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C.

Не замораживать и не встряхивать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл галсульфазы во флаконе из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I укупоренном серой силиконизированной пробкой из хлорбутилкаучука и обжатым алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышкой.

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной.

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 Наглазим 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 Наглазим пациентам с помощью устройства для инфузий (инфузионного дозатора), оснащенного встроенным фильтром размером 0,2 мкм.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Приготовление раствора для инфузий Наглазим (с соблюдением правил асептики)

1. Определить количество флаконов с раствором препарата, которое необходимо развести, с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата Наглазим 1 мг/кг:

Масса тела пациента (кг) × 1 мл/кг препарата Наглазим = общее количество мл препарата Наглазим.

Общее количество мл препарата Наглазим ÷ 5 мл во флаконе = общее количество флаконов.

Следует округлить полученное значение до ближайшего верхнего целого числа флаконов. Извлечь необходимое количество флаконов из холодильника не менее чем за 20 минут до введения, чтобы раствор препарата Наглазим постепенно нагрелся до комнатной температуры. Не следует оставлять флаконы препарата Наглазим при

комнатной температуре более чем на 24 часа перед разведением. Нельзя нагревать флаконы или подвергать их воздействию микроволнового излучения.

2. Перед извлечением раствора препарата Наглазим из флакона, следует осмотреть каждый флакон на предмет наличия механических включений или изменения цвета раствора. Раствор препарата Наглазим 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.

3. 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 Наглазим. 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 Наглазим можно ввести непосредственно в инфузионный пакет.

4. Медленно и осторожно извлечь рассчитанный объем препарата Наглазим 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 инактивации препарата Наглазим.

5. Аккуратно вращать инфузионный пакет для того, чтобы обеспечить равномерное распределение препарата Наглазим в полученном растворе. Не следует встряхивать полученный раствор.

6. Перед введением следует еще раз осмотреть флакон на предмет наличия механических включений. Использовать можно только прозрачный и бесцветный раствор, не содержащий видимых частиц.

7. Вводить разведенный раствор препарата Наглазим с помощью системы для инфузий, оснащенной встроенным фильтром 0,2 мкм, в течение не менее 4 часов (см. раздел 4.2).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

БиоМарин Интернэшнл Лимитед

Шенбелли, Рингаскидди, Графство Корк, Ирландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Беларусь

ООО «Польмед»

220075 г. Минск, ул. Инженерная, д. 7, пом. 2, комн.11

Тел./факс: +375 17 378-38-81

Электронная почта: office@polmedpharm.com

Республика Казахстан

ТОО «ВИВА Фарм»

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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