

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Генолар, 150 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, полученное методом рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: омализумаб.

Каждый флакон содержит 150 мг омализумаба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

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

После восстановления – прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или коричневатого-желтоватого цвета раствор.

Растворитель

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

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

Препарат Генолар показан к применению у взрослых, подростков и детей (от 6 до <12 лет).

- Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов в возрасте 6 лет и старше. Препарат Генолар следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, соответствующих приведенным в таблице по подбору режима дозирования (см. раздел 4.2).
- Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для подкожного введения! Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Режим дозирования

Дозу и периодичность введения препарата Генолар определяют на основании массы тела и уровня IgE (МЕ/мл), измеренных до начала лечения.

Атопическая БА

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела (кг), рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели (см. таблицы 3 и 4).

Препарат Генолар не следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, не соответствующих приведенным в таблице по подбору режима дозирования.

Определение количества флаконов, инъекций и общий объем раствора препарата Генолар в зависимости от дозы приведены в таблице 1.

Таблица 1. Количество флаконов, количество инъекций и общий объем раствора препарата, в зависимости от дозы

Доза (мг)	Количество флаконов	Количество инъекций	Общий объем раствора (мл)
75	1	1	0,6
150	1	1	1,2
225	2	2	1,8
300	2	2	2,4
375	3	3	3,0
450	3	3	3,6
525	3	4	4,2
600	4	4	4,8

Расчет объема препарата для каждой дозы

При разведении одного флакона препарата Генолар получается 1,2 мл раствора для подкожного введения. Алгоритм расчета дозы на одну инъекцию представлен ниже в таблице 2.

Таблица 2. Алгоритм расчета объема раствора на одну подкожную (п/к) инъекцию в зависимости от дозы

Доза (мг)	Количество инъекций	Объем раствора (мл)
75	одна инъекция	0,6
150	одна инъекция	1,2
225	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	0,6
300	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	1,2
375	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	0,6
450	первая инъекция	1,2

	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
525	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
	четвертая инъекция	0,6
600	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
	четвертая инъекция	1,2

Продолжительность лечения, мониторинг и коррекция дозы

Дозы препарата Генолар следует корректировать при значительных изменениях массы тела (см. Таблицы 3, 4). Схемы определения дозы приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Расчет дозы препарата Генолар (мг) для п/к введения каждые 4 недели

Исходная концентрация IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
>30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600	Применяется 1 раз в 2 Недели См. таблицу 4			
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

Таблица 4. Расчет дозы препарата Генолар (мг) для п/к введения каждые 2 недели

	Масса тела (кг)										
Исходная концентраци я IgE (МЕ/мл)	>20 -25	>25 -30	>30 -40	>40 -50	>50 -60	>60 -70	>70 -80	>80 -90	>90 -125	>125 -150	>150 -200
>30-100	Применяется 1 раз в 4 недели										225
>100-200	См. таблицу 3										375
>200-300										375	525
>300-400								450	525		
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225				375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600	Не применяется					
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

При применении омализумаба в течение первых 16 недель в ходе клинических исследований наблюдалось уменьшение частоты развития обострений БА, снижение числа случаев применения неотложной терапии, а также улучшение симптомов заболевания. Оценку эффективности терапии препаратом Генолар следует проводить по прошествии минимум 12 недель лечения препаратом.

Препарат Генолар предназначен для длительной терапии. Отмена препарата, как правило, приводит к восстановлению повышенной концентрации свободного IgE и развитию соответствующих симптомов.

Концентрация общего IgE возрастает в ходе лечения и остается повышенной в течение одного года после прекращения терапии. Таким образом, концентрация IgE при повторном определении на фоне терапии препаратом Генолар не может служить ориентиром для подбора дозы препарата. Для подбора дозы препарата после приостановления лечения на период менее 1 года следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы препарата.

Если лечение препаратом Генолар было приостановлено на 1 год или более для подбора дозы препарата Генолар следует повторно определить концентрацию IgE в сыворотке крови.

Хроническая идиопатическая крапивница

Рекомендуемая доза препарата Генолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Лечащему врачу следует периодически повторно оценивать необходимость продолжения терапии препаратом.

Опыт длительного применения омализумаба в клинических исследованиях у пациентов с ХИК ограничен.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения препаратов омализумаба у пациентов старше 65 лет. Однако данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов этого возраста, нет.

Дети и подростки

Препарат Генолар не рекомендован к применению у пациентов с atopической БА в возрасте до 6 лет и у пациентов с ХИК в возрасте до 12 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Способ применения

Введение препарата должен выполнять квалифицированный медицинский работник. Дозы более 150 мг должны быть введены в разные (два или более) места для инъекций. Недопустимо использовать флакон с препаратом и/или ампулу с растворителем с дефектами укупорочной системы и/или стекла.

При наличии в растворе видимых гелеподобных частиц и/или механических включений, препарат применению не подлежит.

Препарат Генолар не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворами, кроме воды для инъекций.

Неиспользованные остатки препарата и использованные расходные медицинские материалы утилизируют, в соответствии с установленными требованиями.

Правила приготовления раствора для введения представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

Детский возраст до 6 лет у пациентов с atopической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов.

Иммунные расстройства

Аллергические реакции

При применении препарата Генолар, как и любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Поэтому перед введением препарата Генолар необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности. Следует проинформировать пациентов о возможности развития анафилактических реакций и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение. В клинических исследованиях развитие анафилаксии и анафилактоидных реакций отмечалось при применении как первой, так и повторных доз омализумаба. В большинстве случаев возникновение таких

реакций отмечается в течение 2 часов после первого введения препарата. Большинство анафилактических реакций развивалось после введения первых трех доз препаратов омализумаба. В случае развития анафилактических или других серьезных аллергических реакций терапия омализумабом должна быть незамедлительно прекращена.

Так же как при применении иных гуманизированных моноклональных антител в редких случаях возможно образование антител к омализумабу (см. раздел 4.8).

Сывороточная болезнь

У пациентов, получавших терапию гуманизированными моноклональными антителами, в том числе омализумабом, в редких случаях наблюдалось развитие сывороточной болезни и подобных ей состояний, являющихся проявлением отсроченных аллергических реакций 3 типа. Возможным патофизиологическим механизмом развития таких реакция считается формирование иммунных комплексов и депозитов вследствие образования антилекарственных антител. Начало развития таких состояний обычно отмечалось на 1–5 день после первой или последующих инъекций, а также при длительной терапии. Симптомы, позволяющие заподозрить развитие сывороточной болезни, включают в себя: артрит/артралгию, сыпь (крапивница или другие формы), лихорадку и лимфаденопатию. В качестве профилактики и лечения данной патологии возможно применение антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Следует проинформировать пациента о возможности развития данного состояния и предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении возможных симптомов.

Синдром Черджа-Стросса и гиперэозинофильный синдром

У пациентов с БА тяжелой степени в редких случаях может развиваться системный гиперэозинофильный синдром или синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), для лечения которых обычно применяют терапию системными кортикостероидами.

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические лекарственные препараты, в том числе омализумаб, может проявиться или развиваться системная эозинофилия или васкулит. Эти случаи, как правило, связаны со снижением дозы пероральных ГКС.

Врачу следует проявлять настороженность к развитию выраженной эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшению течения легочных симптомов, патологии придаточных пазух носа, осложнений со стороны сердца и/или нейропатии у таких пациентов.

В случае развития вышеуказанных нарушений тяжелой степени со стороны иммунной системы следует рассмотреть возможность отмены омализумаба.

Паразитарные (гельминтные) инфекции

Необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов с повышенным риском развития гельминтных инвазий (особенное в эндемичных районах), см. раздел 4.8.

Общие указания

Препарат не следует применять для лечения острых приступов БА, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с синдромом повышенной концентрации IgE, с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, для профилактики анафилактических реакций, при атопическом дерматите, аллергическом рините или при

пищевой аллергии.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у таких пациентов.

Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными ГКС после начала лечения омализумабом. Дозу указанных препаратов, применяемых одновременно с омализумабом, следует снижать постепенно под наблюдением врача.

Вспомогательные вещества

Содержание сахарозы в препарате не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию глюкозы в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом, поэтому коррекция дозы препарата Генолар и гипогликемических препаратов не требуется.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку IgE может участвовать в формировании иммунного ответа на некоторые гельминтные инвазии, омализумаб может косвенно снижать эффективность лекарственных средств для лечения гельминтных и других паразитарных инвазий.

Поскольку ферменты цитохрома P₄₅₀, механизмы системы энергетического выброса (эффлюксные насосы) и связывания с белками не играют роли в клиренсе омализумаба, вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с другими препаратами мала. Специальных исследований по взаимодействию омализумаба с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие омализумаба с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

Атопическая БА

В клинических исследованиях омализумаб широко применяли в комбинации с ингаляционными и пероральными ГКС, ингаляционными бета2-адреномиметиками короткого и длительного действия, антагонистами лейкотриенов, теофиллином и пероральными антигистаминными средствами. Вышеуказанные препараты не влияют на безопасность омализумаба.

В настоящее время данные по применению омализумаба в комбинации со специфической иммунотерапией (гипосенсибилизирующей терапией) ограничены.

ХИК

В клинических исследованиях омализумаб применяли в комбинации с антигистаминными средствами (блокаторами гистаминовых H₁- и H₂-рецепторов), антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Не выявлено влияния вышеуказанных препаратов на профиль безопасности омализумаба. В результате популяционного фармакокинетического анализа также не выявлено влияния блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов на фармакокинетику омализумаба. Применение омализумаба в комбинации с иммунодепрессивными средствами не изучалось.

Омализумаб не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворами кроме воды для инъекций.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Специальных исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. Оценка от 300 до 1000 исходов беременности на основании данных регистра беременных женщин, получавших омализумаб, и спонтанных отчетов в постмаркетинговом периоде показывают, что препарат не обладает эмбрио/фетотоксичностью. Результаты проспективного анализа реестра беременных женщин (EXPEST), получающих лечение омализумабом (n=250), показали, что распространенность основных врожденных аномалий была сопоставимой в исследуемой и контрольной группах пациентов (среднетяжелая и тяжелая астма) – 8,1% и 8,9% соответственно. Данное исследование не может гарантировать отсутствие какого-либо риска из-за методологических ограничений исследования, включая нерандомизированный дизайн и потенциальные различия между сравниваемыми группами.

Известно, что молекулы IgG проникают через гемато-плацентарный барьер. В исследованиях на животных (обезьяны вида *Macaca fascicularis*), которым подкожно была введена доза омализумаба, примерно в 8 раз превышающая максимальную рекомендуемую дозу для человека, не было обнаружено признаков негативного влияния на плод. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Так как человеческий IgG выделяется с грудным молоком, присутствие омализумаба в грудном молоке также является ожидаемым. Данные исследования у нечеловекообразных приматов показали, что омализумаб выделяется с грудным молоком (см. раздел 5.3). В ходе проспективного анализа реестра беременных женщин частота выявленных младенческих инфекций была оценена как косвенная мера развития иммунной системы после воздействия омализумабом во время беременности или кормления грудью. Большинство детей в исследуемой популяции находились на грудном вскармливании (77,5%, 186/250). Серьезные нежелательные явления, классифицируемые как «инфекции и инвазии» наблюдались у 11,4% (5/44) детей, которые не находились на грудном вскармливании, у 10,4% (16/154) детей, которые подвергались воздействию омализумаба при кормлении грудью, и 12,5% (4/32) детей на грудном вскармливании, матери которых не получали лечение омализумабом. Важно учитывать, что исследование имело методологические ограничения, в том числе нерандомизированный дизайн. При наличии клинической необходимости препарат Генолар может применяться у женщин в период кормления грудью.

Клинические рекомендации (относительно риска, связанного с заболеванием матери и/или риском для эмбриона/плода).

Имеются данные, свидетельствующие, что у женщин с плохо или частично контролируемой астмой имеется повышенный риск преэклампсии и невынашивания беременности/преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У беременных женщин уровень контроля астмы должен тщательно мониторироваться, и в случае необходимости подобранное лечение следует корректировать для поддержания оптимального контроля заболевания.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии омализумаба на фертильность у человека. Исследования продемонстрировали отсутствие нарушения мужской и женской фертильности у животных при подкожном применении многократных доз, превышающих 75 мг/кг в неделю.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Доклинические данные указывают на отсутствие воздействия на частоту риска повреждений плода и/или эмбриотоксичности. Специальных рекомендаций для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом нет.

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

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Генолар возникает головокружение, повышенная утомляемость, синкопальные состояния или сонливость следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе клинических исследований наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были головная боль и реакции в месте инъекции, включая боль, локальный отек, эритему, зуд в месте введения препарата. Большинство реакций были легкой или умеренной степени тяжести.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Атопическая бронхиальная астма

Количественные показатели частоты и классификация нежелательных реакций представлены в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и с частотой их возникновения. Определение частоты проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$, но до $<1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$, но до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Нечасто	Фарингит
Редко	Паразитарные инвазии
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко	Анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
Нечасто	Головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Постуральная гипотензия, "приливы"
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	

Нечасто	Кашель, аллергический бронхоспазм
Редко	Отек гортани
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Нечасто	Тошнота, диарея, диспепсические явления
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	Крапивница, сыпь, зуд,
	фотосенсибилизация
Редко	Ангioneвротический отек
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность
Нечасто	Увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние

На фоне терапии омализумабом в пострегистрационном периоде в клинической практике отмечались нижеследующие НР, частота которых неизвестна, в связи с тем, что спонтанные сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неизвестного размера. НР перечислены в соответствии с системными классами органов MedDRA (в каждом классе они представлены в порядке убывания серьезности):

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применениях препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения омализумаба), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тяжелая идиопатическая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, припухлость суставов.

В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НР:

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в верхнем отделе живота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела.

Хроническая идиопатическая крапивница

Наиболее частыми НР при применении омализумаба у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит.

Представленные ниже НР отмечались у ≥ 1 % пациентов во всех группах лечения и не менее чем на 2 % чаще у пациентов, получавших омализумаб в рекомендованных дозах (150 мг и 300 мг), по сравнению с группой применения плацебо. Определение частоты проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от 1/100, но до $<1/10$), нечасто ($\geq$ от 1/1000, но до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Часто	Назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто Часто	Головная боль Головная боль в области придаточных пазух носа
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Часто	Артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилаксия

В пострегистрационном периоде частота встречаемости анафилактических реакций при применении омализумаба составила приблизительно 0,2 % (из всех случаев анафилактических реакций на 500 000 пациенто-лет).

Анафилактические реакции в анамнезе, не связанные с применением омализумаба, могут являться фактором риска развития анафилактической реакции на введение препарата. Для получения дополнительной информации см. раздел 4.4.

Малигнизация

Общая частота развития новообразований при применении омализумаба в клинических исследованиях была сходной с таковой в общей популяции. Частота развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, и в контрольной группе оценивалась $<1/100$. В наблюдательном исследовании при сравнении пациентов, получавших лечение омализумабом, и пациентов, получавших иное лечение продолжительностью до 5 лет, не было выявлено увеличения риска развития злокачественных новообразований.

У детей 6–12 лет случаев развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, зарегистрировано не было.

Тромбоэмболические осложнения

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение омализумабом, отмечалось развитие тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильную

стенокардию, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе летальный исход по неустановленным причинам). При анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска соотношение рисков составило 1,32.

Гельминтные инвазии

Возможно участие IgE в иммунном ответе при развитии гельминтных инвазий. В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с БА и риском развития гельминтных инвазий при применении омализумаба отмечалась небольшое повышение частоты возникновения гельминтозов (однако течение, тяжесть заболевания и ответ на терапию не изменялись). Общая частота развития гельминтных инвазий во всех клинических исследованиях была менее 1 из 1000 (дизайн исследований не включал специальное изучение частоты развития гельминтных заболеваний). Если у пациентов наблюдается отсутствие ответа на рекомендуемое лечение против гельминтов, может быть рассмотрена возможность прекращения применения препарата Генолар.

Изменение количества тромбоцитов крови

При применении омализумаба в ходе клинических исследований, а также в период пострегистрационного применения, у нескольких пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов ниже нормы, что не сопровождалось кровотечением или уменьшением концентрации гемоглобина.

В ходе клинических исследований не было выявлено постоянного уменьшения количества тромбоцитов.

Данные других лабораторных исследований

Значимых изменений лабораторных показателей в ходе клинических исследований не выявлено.

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)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

О случаях передозировки омализумаба до настоящего времени не сообщалось. Максимальная переносимая доза омализумаба до настоящего времени не определена.

Симптомы

При однократном внутривенном введении омализумаба пациенту в дозе до 4000 мг не отмечено признаков дозолимитирующей токсичности. При введении пациентам

наивысшей кумулятивной дозы препарата – 44 000 мг в течение 20 недель не отмечалось развития каких-либо тяжелых острых нежелательных эффектов.

Лечение

При подозрении на передозировку необходимо обеспечить наблюдение за пациентом, чтобы не пропустить развитие связанных симптомов и обеспечить необходимое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного применения; прочие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного применения.

Код АТХ: R03DX05

Генолар является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Действующее вещество омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Омализумаб представляет собой IgG₁ каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими IgE.

Механизм действия

Омализумаб связывается с IgE и предотвращает связывание IgE с FcεRI (высокоаффинным рецептором IgE) на базофилах и тучных клетках, тем самым уменьшая количество свободного IgE, которое может вызвать аллергический каскад. Лечение пациентов с атопией омализумабом приводило к заметному подавлению экспрессии рецепторов FcεRI на базофилах. Лечение препаратом Генолар ингибирует IgE-опосредованное воспаление, о чем свидетельствует снижение уровня эозинофилов в крови и тканях и снижение уровня медиаторов воспаления, включая IL-4, IL-5 и IL-13, продуцируемых врожденными, адаптивными и неиммунными клетками.

Фармакодинамические эффекты

Пациенты с атопической бронхиальной астмой

Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.

При применении препарата у пациентов с атопической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

В клинических исследованиях у пациентов с БА концентрация свободного IgE в сыворотке крови дозозависимо уменьшалась в течение 1 часа после введения первой дозы препарата Генолар и сохранялась на достигнутом уровне в период между введением последующих доз. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение концентрации свободного IgE в сыворотке крови составляло более 96 %. Общая концентрация IgE (связанного и несвязанного) в сыворотке крови увеличивалась

после применения первой дозы вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На 16 неделе после введения первой дозы препарата средняя концентрация общего IgE в сыворотке крови была в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. После отмены лечения препаратом, обусловленное его действием, увеличение концентрации общего IgE и уменьшение концентрации свободного IgE были обратимыми. После полного выведения омализумаба из организма не наблюдалось увеличения концентрации IgE в сыворотке крови. Концентрация общего IgE оставалась повышенной в течение 1 года после отмены омализумаба.

При применении омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической БА отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений БА (определяемых как ухудшение течения БА, требующее применения системных ГКС или удвоения исходной дозы ингаляционных ГКС) и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

При применении омализумаба в течение 16 недель на фоне постепенного уменьшения дозы ингаляционных или пероральных ГКС также наблюдалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

У пациентов с БА и круглогодичным аллергическим ринитом, получавших терапию ГКС, при применении омализумаба в течение 28 недель отмечалось снижение выраженности симптомов БА и круглогодичного аллергического ринита, а также улучшение параметров легочной функции. Уменьшение частоты обострений БА и улучшение качества жизни пациентов (по сертифицированному опроснику качества жизни) на фоне терапии омализумабом сохранялось в течение длительного времени по сравнению с плацебо.

При применении омализумаба у детей от 6 до 12 лет в течение 52 недель было отмечено снижение частоты обострений БА по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. В другом исследовании на фоне применения омализумаба в течение 28 недель у детей в возрасте 6–12 лет было отмечено уменьшение частоты и выраженности обострений БА, а также снижение дозы применяемых ингаляционных ГКС к концу 28 недели терапии по сравнению с группой применения плацебо.

Пациенты с хронической идиопатической крапивницей

У некоторых пациентов с ХИК из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεRI-рецептору. Данные антитела способны к активации базофилов или тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина.

Одна из гипотез механизма действия омализумаба у пациентов с ХИК заключается в снижении концентрации свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции. Таким образом, частота возникновения и выраженность симптомов ХИК снижается.

Кроме того, считается, что снижение концентрации циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обратной отрицательной связи поддерживают данную реакцию.

В клинических исследованиях у пациентов с ХИК, так же, как и у пациентов с атопической БА, применение омализумаба приводило к дозозависимому снижению концентрации свободного IgE и повышению концентрации общего IgE. Максимальное снижение концентрации свободного IgE наблюдалось через 3 дня после подкожного введения первой дозы омализумаба.

После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели, концентрация свободного IgE в сыворотке крови перед введением очередной дозы сохранялась на достигнутом уровне в период между 12 и 24 неделями лечения. Концентрация общего IgE в сыворотке крови повышалась после введения первой дозы вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели в дозе от 75 мг до 300 мг, концентрация общего IgE в сыворотке крови на 12 неделе от начала лечения была в 2-3 раза выше по сравнению с таковым до лечения и сохранялась на достигнутом уровне в период между 12 и 24 неделями лечения. После отмены омализумаба в течение 16 недель последующего наблюдения концентрация общего IgE уменьшалась, а концентрация свободного IgE увеличивалась, приближаясь к исходным значениям.

При применении омализумаба в дозах 150 мг и 300 мг каждые 4 недели у пациентов с ХИК наблюдались воспроизводимые и статистически значимые терапевтические эффекты в отношении уменьшения тяжести зуда. Эффект достигал максимума к 12 неделе лечения и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Кроме того, омализумаб в дозе 300 мг, оказывал воспроизводимый и статистически значимый эффект в отношении индекса активности крапивницы (UAS), количества дней без ангионевротического отека, недельного индекса нарушений сна и качества жизни пациентов, оцениваемого по опроснику Cu-Q2oL (опросник для изучения качества жизни у пациентов с ХИК), а также индексом DLQI (Дерматологический индекс качества жизни).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Генолар были продемонстрированы в ходе 52-недельного двойного слепого активно контролируемого исследования (исследование ОМА-ВА-III) с участием 192 больных с персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются 4 ступенью лечения GINA (2017) в возрасте 18–75 лет.

Дозу и периодичность введения препаратов Генолар и Ксолар определяли на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также текущей массы тела (кг). Период сравнительного лечения препаратами исследования составлял 26 недель. В течение последующих 26 недель пациенты продолжили получать лечение препаратом Генолар.

Анализ данных в отношении первичной конечной точки эффективности показал, что в популяции PP доля пациентов с оценкой врача-исследователя «отлично» или «хорошо» по шкале GETE среди пациентов, получавших Генолар, составила 57,4% и в группе пациентов, получавших Ксолар – 45,2% ($p=0,132$).

Отмечался высокий уровень контроля заболевания в обеих группах лечения: у 87,7% пациентов, получавших Генолар и 90,3% пациентов, получавших Ксолар, не отмечалось

обострений заболевания в течение 26 недель сравнительного лечения. В каждой группе доля пациентов с развившимися обострениями БА составила 1,6%: 2/128 пациентов, получавших Генолар, и 1/64 пациентов, получавших Ксолар.

Анализ данных по времени от рандомизации пациента до первого обострения БА не выявил статистически значимых отличий в кривых Каплана-Мейера для двух групп лечения ни в РР ($p=0,202$), ни в FAS ($p=0,287$) популяциях.

Препарат Генолар хорошо переносился пациентами с БА. Сравнение двух групп лечения не выявило существенных различий между группами по результатам лабораторных показателей, параметрам физикального обследования, жизненно важных функций организма и ЭКГ.

Частота выявления общих АЛА к омализумабу к 26 неделе лечения составила 3,2 % (4/128 пациентов) в группе препарата Генолар и 6,3% (4/64 пациентов) в группе препарата Ксолар ($p=0,448$). Выявленные АЛА не обладали нейтрализующей активностью.

Дети

Безопасность и эффективность омализумаба была изучена в педиатрической популяции у пациентов 6 лет и старше с atopической БА, а также у пациентов 12 лет и старше с ХИК, резистентной к терапии блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Патогенез обоих заболеваний одинаков у детей и взрослых. Клиническая эффективность и безопасность омализумаба в обоих показаниях идентична у детей и взрослых.

Применение препарата омализумаб у педиатрических пациентов с atopической БА и ХИК следует рассмотреть при наличии потенциальной выгоды улучшения легочной функции и снижения риска инфекции дыхательных путей.

Безопасность и эффективность омализумаба у детей младше 6 лет не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После п/к введения у пациентов с БА абсолютная биодоступность омализумаба составляет в среднем 62 %.

Пациенты с atopической БА

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с БА всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 7–8 дней.

После многократного введения омализумаба площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в течение периода от 0 до 14 сут в равновесном состоянии была в 6 раз выше, чем после введения однократной дозы.

Пациенты с ХИК

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с ХИК всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 6–8 дней. При применении омализумаба у пациентов с ХИК в диапазоне доз от 75 мг до 600 мг в виде однократной п/к инъекции фармакокинетика имеет линейный характер. Минимальная концентрация омализумаба в сыворотке крови

увеличивается пропорционально повышению дозы при введении 75 мг, 150 мг или 300 мг каждые 4 недели.

Распределение

In vitro омализумаб с IgE образует комплекс определенного размера. *In vitro* или *in vivo* не наблюдалось образования преципитирующих комплексов и комплексов, молекулярный вес которых превышал 1 млн дальтон.

В клинических исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

Пациенты с atopической БА

У пациентов с atopической БА после п/к введения кажущийся объем распределения омализумаба составлял 78 ± 32 мл/кг.

Пациенты с ХИК

На основании популяционной фармакокинетической модели было показано, что распределение омализумаба у пациентов с ХИК было сходно с таковым у пациентов с atopической БА.

Биотрансформация

Считается, что моноклональные антитела, как правило, поглощаются эндотелиальными клетками в процессе взаимодействия с Fc-рецептором и освобождаются от метаболизма путем рециркуляции. Позднее они разлагаются в ретикулоэндотелиальной системе до более мелких пептидов и аминокислот, которые затем могут быть использованы для синтеза белка *de novo*. Однако на этот процесс могут влиять несколько факторов. К ним относятся факторы, связанные с целевым антигеном, антителом и пациентом. Метаболизм омализумаба определяется структурой IgG₁ и его специфическим связыванием с IgE.

Элиминация

Клиренс омализумаба включает как собственно клиренс IgG, так и клиренс путем специфического связывания и образования комплексов с лигандом-мишенью – свободным IgE сыворотки крови.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. Интактный IgG также выводится с желчью.

Пациенты с atopической БА

У пациентов с БА период полувыведения омализумаба из сыворотки составлял в среднем 26 дней, кажущийся клиренс в среднем составлял $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/сут. Кроме того, при увеличении массы тела вдвое отмечалось приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса.

Пациенты с ХИК

На основании популяционной фармакокинетической модели у пациентов с ХИК период полувыведения омализумаба из сыворотки крови при равновесной концентрации составлял в среднем 24 дня, кажущийся клиренс при равновесной концентрации в среднем составлял 240 мл/сут (что соответствует 3,0 мл/кг/сут для пациента с массой тела 80 кг).

Линейность (нелинейность)

При применении в дозах более 0,5 мг/кг фармакокинетика омализумаба имеет линейный характер.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст, расовая/этническая принадлежность, пол, масса тела, индекс массы тела, исходная концентрация IgE, аутоиммунные антитела к FcεRI-рецептору, одновременное применение лекарственных средств.

Пациенты с atopической БА

У пациентов с БА не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (6–76 лет), расовой или этнической принадлежности, пола и индекса массы тела.

Пациенты с ХИК

У пациентов с ХИК не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (12–75 лет), расовой или этнической принадлежности, пола пациента, массы тела, индекса массы тела, исходной концентрации IgE, аутоиммунных антител к FcεRI-рецептору или одновременного применения блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Нарушения функции почек и печени

Фармакокинетические и фармакодинамические параметры омализумаба у пациентов с atopической БА или ХИК и нарушениями функции почек или печени не изучались.

Так как метаболизм препарата осуществляется преимущественно ретикулоэндотелиальной системой, нарушение функции печени и почек не оказывают на него влияния. Несмотря на то, что коррекция дозы омализумаба не требуется, препарат следует применять с осторожностью у пациентов данной категории.

Сравнительное изучение фармакокинетики препаратов Генолар и Ксолар

При сравнительном изучении фармакокинетики однократного подкожного введения препаратов Генолар и Ксолар в дозе 150 мг максимальная средняя концентрация препарата в двух группах исследования и наблюдалась через 96 часов после введения препарата. Была показана эквивалентность по показателям C_{max} ($19291,1 \pm 5930,2$ мкг/мл и $20359,2 \pm 7267,9$ мкг/мл) и $AUC_{0-\infty}$ ($13206651,0 \pm 4420055,9$ мкг×ч/мл, $13669780,3 \pm 4498415,7$ мкг×ч/мл) для препаратов Генолар и Ксолар, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза,
L-гистидин,
L-гистидина гидрохлорид моногидрат,
полисорбат 20.

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)

Лекарственный препарат – 4 года, растворитель – 4 года.

Срок годности комплекта соответствует наименьшему сроку годности компонента, входящего в комплект.

Если инъекция по какой-либо причине откладывается, допускается хранение приготовленного раствора не более 8 ч при температуре от 2 до 8 °С без замораживания или не более 4 ч при температуре не выше 30 °С, при условии соблюдения правил асептики при восстановлении препарата.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения приготовленного раствора указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат. По 150 мг действующего вещества во флакон из стекла 1 гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой лиофильной, с обкаткой колпачком алюминиево-пластиковым с контролем первого вскрытия.

Растворитель. По 2 мл в ампулы из стекла 1 гидролитического класса.

1 флакон с препаратом и 1 ампула с растворителем – в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной, или аналогичной.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем – 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 или работы с ним

Чтобы приготовить раствор для подкожной инъекции, следует смешать содержимое 1 флакона с препаратом и 1 ампулы с растворителем.

Внимание! Не использовать флакон с препаратом и/или ампулу с растворителем с дефектами укупорочной системы и/или стекла.

1. Тщательно вымойте руки перед проведением нижеописанных процедур и постоянно соблюдайте правила асептики в процессе приготовления и введения раствора препарата.
2. Возьмите флакон с препаратом и ампулу с растворителем, вынутые из холодильника, и слегка нагрейте, например, подержав их в руках. Не следует нагревать препарат выше 37 °С.
3. Поставьте флакон с препаратом и ампулу с растворителем на чистую ровную поверхность.
4. Снимите защитную пластиковую накладку с флакона с препаратом.
5. Обработайте резиновую пробку салфеткой спиртовой. Дайте ей высохнуть перед использованием. Не прикасайтесь руками или другими предметами к обработанной поверхности.
6. Вскройте ампулу с растворителем.
7. Достаньте шприц вместимостью 2 мл из блистерной упаковки.

8. Наденьте длинную иглу для приготовления раствора на шприц и снимите с нее защитный колпачок.
9. Отберите шприцем из ампулы 1,4 мл растворителя.
10. Проколите иглой пробку флакона с препаратом и медленно введите 1,4 мл растворителя по стенке флакона, избегая пенообразования. Удалите пустой шприц с иглой из пробки флакона, наденьте защитный колпачок на иглу и утилизируйте шприц с иглой.
11. Растворение препарата может занимать до 40 мин. В течение этого времени каждые 5 мин осторожно покачивайте флакон по 5–10 сек. Не встряхивать! Восстановленный раствор может быть опалесцирующим (слегка мутным) и бесцветным или иметь слабое коричневатое-желтоватое окрашивание. Он должен быть однородным, не содержать видимых механических включений и гелеподобных частиц.

Внимание! При наличии в растворе видимых гелеподобных частиц и/или механических включений, препарат применению не подлежит.

12. Вскройте упаковки второй длинной иглы для приготовления раствора и короткой иглы для подкожного введения.
13. Достаньте второй шприц вместимостью 2 мл из блистерной упаковки.
14. Наденьте на него иглу для приготовления раствора, снимите с нее защитный колпачок и проколите иглой пробку флакона с восстановленным раствором.
15. Переверните флакон вверх дном и отберите в шприц весь приготовленный раствор. Следите, за тем, чтобы конец иглы постоянно находился в растворе.
16. Снимите шприц с раствором, оставив иглу в пробке, и наденьте на него короткую иглу с защитным колпачком.
17. Снимите защитный колпачок с короткой иглы, выпустите из шприца воздух и избыток раствора до терапевтической дозы 1,2 мл, содержащей 150 мг омализумаба.
18. Протрите кожу в месте инъекции второй салфеткой спиртовой и дождитесь, когда кожа высохнет. Раствор препарата вводят подкожно в верхненаружную поверхность плеча, переднелатеральную область бедра или нижнюю часть живота (избегая область 5 см вокруг пупка). Не вводите препарат в область чувствительной, покрасневшей или затвердевшей кожи, а также в гематомы. Избегайте мест со шрамами и растяжением кожи. Если до полной дозы вам нужно сделать более одной инъекции, каждый раз выбирайте для этого другое место. Ввиду того, что раствор достаточно вязкий, продолжительность инъекции должна быть не менее 10 секунд.
19. Прижмите к месту инъекции спиртовую салфетку и слегка помассируйте кожу.

Препарат Генолар не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворами, кроме воды для инъекций.

Если инъекция по какой-либо причине откладывается, допускается хранение приготовленного раствора не более 8 ч при температуре от 2 до 8 °С без замораживания или не более 4 ч при температуре не выше 30 °С, при условии соблюдения правил асептики при восстановлении препарата.

Неиспользованные остатки препарата и использованные расходные медицинские материалы утилизируют, в соответствии с установленными правилами.

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 следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, 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 первичной регистрации:

Дата последнего обновления:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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