

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 с установлением дополнительных требований и по этому лекарственному препарату ожидается предоставление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клотилия, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Веренафусп альфа представляет собой рекомбинантный модифицированный белок лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы человека, ковалентно связанный с Fab фрагментом моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека.

Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: веренафусп альфа.

Каждый мл препарата содержит 5 мг веренафуспа альфа.

Каждый флакон содержит 15 мг веренафуспа альфа в 3 мл концентрата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Бесцветная, прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Показан к применению у взрослых и детей в возрасте старше 6 лет.

Препарат Клотилия показан для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для внутривенных инфузий.

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

Введение препарата Клотилия необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского сотрудника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозами или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Введение препарата Клотилия следует проводить в медицинском учреждении, снабженном реанимационным оборудованием на случай экстренных ситуаций.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Клотилия составляет 3 мг/кг массы тела один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях препарата Клотилия не участвовали пациенты старше 45 лет. Неизвестно, отличаются ли эффективность и переносимость веренафуспа альфа у пациентов старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами. Не рекомендуется изменение дозы и режима применения у пациентов старше 45 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность препарата Клотилия у пациентов с почечной недостаточностью не была изучена, поэтому для этих пациентов не рекомендуется изменение дозы и режима применения. Имеющиеся на сегодняшний день данные по безопасности приведены в разделе 4.8.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Клотилия у пациентов с печеночной недостаточностью не была изучена, поэтому для этих пациентов не рекомендуется изменение дозы и режима применения. Имеющиеся на сегодняшний день данные по безопасности приведены в разделе 4.8.

Дети

Особых указаний по применению препарата Клотилия у детей не существует. В клинических исследованиях веренафуспа альфа участвовало 30 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Имеется ограниченный объем данных по эффективности и безопасности применения препарата Клотилия у детей в возрасте менее 6 лет. При необходимости применения препарата у детей младше 6 лет, решение о назначении должно приниматься лечащим врачом индивидуально с учетом оценки пользы-риска.

Режим дозирования препарата Клотилия у детей не отличается от режима дозирования у взрослых пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.1.

Способ применения

Только для внутривенных инфузий.

Препарат Клотилия вводится в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий с помощью инфузионного дозатора.

Продолжительность инфузии не менее 3 часов. При хорошей переносимости инфузий время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа.

Правила приготовления раствора для внутривенного введения представлены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата Клотилия в тех случаях, когда её симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

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

Реакции, связанные с инфузией препарата

У некоторых пациентов могут развиваться реакции, связанные с инфузионным введением препарата Клотилия. Наиболее частыми реакциями, связанными с введением, могут быть приливы крови к лицу, астения, озноб, также могут наблюдаться головная боль, тремор, боль в животе, тошнота, рвота, боль в ротоглотке, кашель, раздражительность, ажитация. Инфузионные реакции купируются путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузии или введением антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз глюкокортикостероидов. При необходимости проводят ингаляции β_2 -агонистов короткого действия.

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций некоторым пациентам может потребоваться проведение премедикации антигистаминными, жаропонижающими (парацетамол) препаратами или глюкокортикостероидами за 30-60 минут до инфузии препарата.

У пациентов с тяжелым сопутствующим поражением дыхательных путей есть риск более тяжелого течения инфузионных реакций. Для данных пациентов следует соблюдать особые меры предосторожности, следует ограничивать или тщательно контролировать использование антигистаминных препаратов или других седативных средств. В некоторых случаях может потребоваться поддержание положительного давления в дыхательных путях.

Следует отложить введение препарата Клотилия, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры тела. Для пациентов, использующих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции.

Анафилактоидные/анафилактические реакции

У некоторых пациентов могут развиваться потенциально жизнеугрожающие анафилактоидные/анафилактические реакции. Отсроченные признаки анафилактоидных/анафилактических реакций могут наблюдаться и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактоидной/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться текущих медицинских стандартов неотложной терапии. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактоидными/анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактоидные/анафилактические реакции на введение препаратов идурсульфазы, следует с осторожностью назначать препарат Клотилия, в период введения препарата необходимо присутствие специально обученного медицинского персонала и наличие оборудования для проведения реанимационных мероприятий (включая введение эпинефрина). Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного

применения препарата (см. раздел 4.3).

Гипогликемия

С учетом механизма действия препарата (взаимодействие с инсулиновым рецептором) на фоне введения препарата возможно снижение уровня глюкозы крови (см. разделы 5.1 и 5.3). При введении препарата пациентам с МПС II в терапевтической дозе 3 мг/кг снижение уровня глюкозы крови не отмечалось. При появлении симптомов гипогликемии (слабость, головокружение) необходимо дать пациенту углеводную пищу или сладкий напиток.

Иммуногенность

У детей с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой), кодирующих идуронат-2-сульфатазу, аналогично реакции на стандартную ферментозаместительную терапию препаратами идурсульфазы, в ответ на введение препарата Клотилия повышается риск образования антилекарственных антител, в том числе обладающих нейтрализующей активностью.

У пациентов с таким генотипом, в отличие от пациентов с мутацией генов в виде их замены (миссенс-генотипом), имеется высокий риск развития инфузионных реакций, а также риск недостаточной клинической эффективности лечения, что может проявляться повышением уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, увеличением размеров печени и селезенки.

Таким пациентам лечение необходимо назначать индивидуально.

Вспомогательные вещества

Один флакон препарата Клотилия содержит 10,83 мг натрия, что следует учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным содержанием натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не проводилось исследований взаимодействия препарата Клотилия с другими лекарственными средствами. Учитывая метаболизм препарата Клотилия в клеточных лизосомах, межлекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450, маловероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

С учетом механизма наследования заболевания болеют преимущественно мальчики, вероятность применения препарата для лечения МПС II у девочек и женщин низка. Данные о применении препарата Клотилия у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Клотилия во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат Клотилия с грудным молоком. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении введения препарата Клотилия должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Клотилия для кормящей матери.

Фертильность

Ввиду того, что МПС II страдают, как правило, только мальчики, репродуктивная токсичность препарата Клотилия оценивалась на самцах крыс и взрослых нечеловекообразных приматах в рамках ключевых исследований токсичности при многократном введении препарата. Признаков, указывающих на потенциальную токсичность препарата для репродуктивных органов подопытных животных, выявлено не было.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. При применении препарата Клотилия могут наблюдаться инфузионные реакции, головокружение, снижение или повышение артериального давления и другие симптомы, которые могут оказывать воздействие на способность управлять автомобилем или использовать механизмы. Следует воздержаться от управления транспортными средствами или механизмами, требующими повышенного внимания, в день проведения инфузии при возникновении данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований препарата Клотилия, во всех случаях были легкими или умеренными по степени тяжести. Наиболее частыми реакциями, связанными с введением препарата, были инфузионные реакции, проявляющиеся в виде астении, озноба, повышения температуры, покраснения кожных покровов, бледности и приливов крови к лицу.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации 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).

Внутри каждого класса НР приведены в порядке уменьшения тяжести.

Частота	Органы и системы органов / нежелательные реакции
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Раздражительность, агрессия, ажитация, паническая атака
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Тремор
Очень часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Брадикардия, пароксизмальная тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Очень часто	Приливы крови к лицу, бледность
Часто	Цианоз
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Очень часто	Кашель
Часто	Боль в ротоглотке, учащенное дыхание

<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Боль в животе, тошнота, рвота, гиперсекреция слюнных желез
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Эритема
Часто	Кожный зуд, пустулезная сыпь
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Астения, озноб, пирексия
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Снижение насыщения крови кислородом
Часто	Снижение артериального давления

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе клинического исследования IDB-MPS-II-III среди 23 пациентов, получавших еженедельные инфузии препарата Клотилия в дозах 2 мг/кг и 3 мг/кг, ни одна нежелательная реакция не привела к отмене лечения.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции были наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Клотилия. Чаще всего они проявлялись в виде изменения окраски кожных покровов (покраснение или бледность), приливов крови к лицу, слабости, возможно повышение температуры. Все нежелательные реакции контролировались путем регулирования скорости инфузии и применения соответствующей лекарственной терапии, и не приводили к отмене лечения.

Анафилактические/анафилactoидные реакции

Нельзя исключать возможность возникновения анафилактических/анафилactoидных реакций (см. раздел 4.4). У пациентов с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) можно ожидать увеличение риска развития реакций, связанных с инфузионным введением препарата, аналогично, как и для препаратов идурсульфазы, используемых для стандартной ферментозаместительной терапии (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

В ходе клинического исследования 2/3 фазы IDB-MPS-II-III примерно у 75% пациентов отмечалось формирование антилекарственных антител (АЛА) с вариabельной динамикой и титрами на протяжении всего периода лечения. АЛА формировались как к ферментативной части молекулы, так и к Fab фрагменту моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека. У части пациентов определялись нейтрализующие антитела, однако не наблюдалось их влияния на эффективность лечения, оцениваемой ни по уровню экскреции ГАГ, ни по клиническим проявлениям. У некоторых пациентов отмечалась тенденция к снижению титров АЛА в процессе лечения. Имеющаяся информация представлена в разделе 5.1.

Дети

Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, развивались чаще, но по характеру и степени тяжести были сопоставимы с нежелательными реакциями у взрослых пациентов. У детей, уже имеющих обусловленные заболеванием нарушения со стороны нервной системы и поведенческие расстройства, наблюдались реакции в виде повышенной раздражительности, ажитации, агрессии.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Случаи передозировки препарата Клотилия неизвестны. Введение препарата в дозе до 12 мг/кг не сопровождалось развитием нежелательных реакций, у здоровых добровольцев наблюдалось бессимптомное снижение уровня глюкозы в периферической крови, которое возвращалось к норме после прекращения инфузии (см. раздел 5.1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB

Механизм действия

Синдром Хантера представляет собой X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное недостаточным уровнем в организме лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Функцией идуронат-2-сульфатазы является катаболизм ГАГ дерматансульфата и гепарансульфата путем разрушения олигосахарид связанных сульфатных половинок. В связи с отсутствием или наличием дефектного фермента идуронат-2-сульфатазы у пациентов с синдромом Хантера ГАГ прогрессивно накапливаются в лизосомах клеток, приводя к клеточному перенасыщению, органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

Препарат Клотилия – это рекомбинантный модифицированный белок идуронат-2-сульфатазы, ковалентно связанный с Fab фрагментом моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека, синтезированный с использованием технологии рекомбинантной ДНК на линии клеток СНО.

При внутривенном введении препарат Клотилия обеспечивает поступление фермента идуронат-2-сульфатазы в клеточные лизосомы, в т.ч. центральной нервной системы (ЦНС), преодолевая ГЭБ посредством транцитоза в клетках эндотелия сосудов, опосредованного рецептором инсулина. Маннозо-6-фосфатные остатки (М6Ф) на олигосахаридных цепях позволяют ферменту специфически связываться с М6Ф-рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к интернализации фермента, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, и последующему катаболизму накопленных ГАГ.

В доклинических исследованиях препарат Клотилия подтвердил способность высокоаффинного связывания с рецептором инсулина для обеспечения активного транцитоза

молекулы через ГЭБ, поглощение лизосомального фермента различными тканями головного мозга.

В клиническом исследовании I фазы IDB-MPS-I02 у здоровых добровольцев преимущественно через 72 часа $\pm$ 30 минут после однократного внутривенного введения препарата Клотилия в дозах 9,0 и 12,0 мг/кг отмечены эпизоды транзиторной гипогликемии легкой степени тяжести (до 3,25 ммоль/л), не сопровождающиеся клиническими симптомами и не требующие медикаментозного воздействия. У пациентов с МПС II в продолжающемся исследовании IDB-MPS-II-III снижение глюкозы крови при введении препарата Клотилия не регистрировалось.

Клиническая эффективность и безопасность

В текущем клиническом исследовании II-III фазы (IDB-MPS-II-III) лечение препаратом Клотилия получили 33 пациента в возрасте от 3 до 44 лет, длительность лечения составила до 2 лет. При многократном применении у пациентов с МПС II, получавших до включения в исследование стандартную ФЗТ препаратами идурсульфазы, сохраняется достигнутый уровень экскреции ГАГ с мочой, при этом у некоторых пациентов отмечается снижение уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости. При применении препарата Клотилия в течение 1 года отмечалась стабилизация и/или улучшение клинических симптомов МПС II, сравнимое с идурсульфазой, по показателям спирометрии (ФЖЕЛ и ОФВ1), эхокардиографии (масса миокарда левого желудочка), размеров печени и селезенки, теста 6-минутной ходьбы, диапазона движений в крупных суставах.

Препарат Клотилия в дозе 2 или 3 мг/кг продемонстрировал способность стабилизировать или улучшать показатели нейрокогнитивного развития у детей младше 18 лет с МПС II через 52 недели терапии. Положительные изменения отмечены в поведенческой активности детей при выполнении заданий, скорости обработки информации, зрительно-моторной координации, моторике (преимущественно мелкая моторика), эмоциональной сфере, невербальной памяти. Исследования проводились с помощью батареи тестов соответственно возрасту.

В продолжающемся клиническом исследовании 2/3 фазы (IDB-MPS-II-III) показан приемлемый профиль безопасности и переносимости препарата Клотилия при многократном применении у пациентов с МПС II. По данным промежуточного анализа в текущем исследовании было зарегистрировано 73 НР, большинство легкой или средней степени тяжести, отсутствуют тяжелые и серьезные. К наиболее частым НР относились пирексия, приливы крови к лицу и тошнота. 63% НР требовали применения медикаментозной терапии (жаропонижающие, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды). Ни одна НР не привела к отмене лечения препаратом Клотилия.

Несмотря на достаточно высокую частоту образования антилекарственных антител к веренафуспу альфа, состояние пациентов оставалось стабильным и/или улучшалось в отношении соматических симптомов МПС II и показателей уровня гликозаминогликанов (гепарансульфат и дерматансульфат) в моче и спинномозговой жидкости, а профиль безопасности оставался приемлемым, что позволяет предположить незначительное влияние параметров иммуногенности на безопасность и эффективность препарата Клотилия при длительном применении.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Фармакокинетические параметры препарата Клотилия были изучены при однократном введении у здоровых добровольцев в диапазоне доз от 0,1 до 12,0 мг/кг.

В дозах, используемых в клиническом исследовании у пациентов 2,0 и 3,0 мг/кг, максимальная концентрация $C_{\max}$ достигалась через 10 минут после завершения внутривенной инфузии и составила $5,31 \pm 3,29$ мкг/мл и $10,23 \pm 7,96$ мкг/мл соответственно, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до времени последней измеренной концентрации (AUC_{0-t}) $1493,54 \pm 758,11$ и $2714,07 \pm 2240,32$ мкг*ч/л, соответственно. Период полувыведения $T_{1/2}$ для двух вышеуказанных доз составил 2,69 и 3,26 ч.

У некоторых пациентов через 2,5 часа после завершения инфузии веренафусп альфа определялся в спинномозговой жидкости.

Биотрансформация

Поступление веренафуспа альфа в клетки обеспечивается двумя механизмами: за счет интернализации путем связывания ферментативной части молекулы с М6Ф-рецепторами и посредством трансцитоза за счет связывания HIR-Fab фрагмента с инсулиновым рецептором. Внутри клетки фермент поступает в лизосомы и обеспечивает катаболизм накопленных в них ГАГ.

Элиминация

Процесс элиминации веренафуспа альфа носит двухфазный характер и завершается для доз 2,0 и 3,0 мг/кг в течение 24 часов с ростом до 36 часов при введении доз 6,0 - 12,0 мг/кг. Веренафусп альфа гидролизуетея протеазами с образованием небольших пептидных остатков и аминокислот. Таким образом, нарушение функции почек или печени не будет оказывать влияния на фармакокинетические параметры препарата.

Линейность (нелинейность)

В пределах диапазона доз 0,1–12,0 мг/кг $C_{\max}$ и AUC_{0-t} продемонстрирован нелинейный рост экспозиции и времени полувыведения.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Мутации в гене IDS, ответственные за развитие синдрома Хантера, происходят вне зависимости от расы и географического региона, поэтому из-за характера и редкости заболевания такие внутренние факторы как пол, раса, рост, масса тела, возраст не могут оказать существенного влияния на фармакокинетические параметры веренафуспа альфа. Внешние факторы (например, лекарственные взаимодействия, диета, курение или употребление алкоголя) также признаны не влияющими на экспозицию белковых препаратов, вводимых внутривенно.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении препарата Клотилия и особых рисков для человека не выявлено.

При многократном еженедельном внутривенном введении препарата Клотилия в дозах 3, 10 и 30 мг/кг нечеловекообразным приматам (неполовозрелые самцы яванского макака) у двух животных отмечались эпизоды гипогликемии (или инфузионной реакции) при введении в дозе 30 мг/кг, которые купировались у обоих животных без последствий и не возобновлялись при профилактическом применении глюкозы перед инфузией препарата Клотилия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата дигидрат
Натрия хлорид
Полисорбат 20
Натрия гидроксид (для коррекции pH)
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)

Невскрытый флакон

2 года 6 месяцев.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора подтверждена в течение 24 часов при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор подлежит немедленному применению.

Если приготовленный раствор 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 от 2 до 8 °С, если разведение осуществлялось в асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Допускается хранение невскрытых флаконов при температуре не выше 25 °С не более 24 часов в оригинальной упаковке (пачке картонной).

Условия хранения приготовленного раствора указаны в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем – в пачке из картона.

ИЛИ

1 флакон с препаратом – в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной.

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, и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон препарата Клотилия предназначен для однократного применения.

Приготовленный раствор рекомендуется вводить пациентам с помощью устройства для инфузий (инфузионного дозатора).

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

Нельзя нагревать флаконы или подвергать их воздействию микроволнового излучения.

Нет особых требований к утилизации.

Приготовление раствора для внутривенного введения

При приготовлении инфузионного раствора следует соблюдать правила асептики.

1. Рассчитать дозу и определить количество флаконов препарата Клотилия, необходимое для приготовления инфузионного раствора на одно введение, исходя из индивидуальной массы тела пациента.

При расчете дозы округление до целых значений проводится в соответствии с правилами округления.

2. Извлечь необходимое количество флаконов из холодильника, оставить приблизительно на 20 минут при комнатной температуре. Допускается хранение невскрытых флаконов при температуре не выше 25 °С не более 24 часов в оригинальной упаковке (пачке картонной). Перед разведением визуально проверить каждый флакон на изменение окраски или наличие твердых частиц. Препарат Клотилия должен быть бесцветным, прозрачным или слабо опалесцирующим и не должен содержать видимых частиц. Нельзя использовать препарат, если раствор изменил цвет или если в растворе обнаруживаются механические включения.

3. Извлечь рассчитанный объем препарата Клотилия из соответствующего количества флаконов, избегая чрезмерно интенсивного взбалтывания, и развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий (путем добавления к раствору).

Приготовленный инфузионный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор окрашен или в нем наблюдаются включения, его использование не допускается.

4. Непосредственно перед введением осторожно покачать контейнер с раствором для инфузии для гомогенизации содержимого контейнера. Не встряхивать.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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