

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 подразделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодную экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хантераза Нейро, 15 мг/мл, раствор для интрацеребровентрикулярного введения.

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

Идурсульфаз бета представляет собой очищенную форму лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы – рекомбинантная человеческая идуронат-2-сульфатаза (рчИДС). Получена с использованием линии клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: идурсульфаз бета.

Каждый мл раствора содержит 15 мг идурсульфазы бета.

Каждый флакон содержит 15 мг идурсульфазы бета.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для интрацеребровентрикулярного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Хантераза Нейро показан для длительного лечения взрослых и детей в возрасте старше 1 года с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Хантераза Нейро следует вводить пациентам с МПС II, которые получали внутривенную ферментную заместительную терапию (ФЗТ) (идурсульфазу бета или идурсульфазу) и хорошо переносят ее. Назначение препарата Хантераза Нейро следует рассматривать для пациентов с МПС II, для которых необходимо улучшение симптомов со стороны центральной нервной системы.

Препарат Хантераза Нейро предназначен только для стационарного применения. Препарат Хантераза Нейро должен вводить врач, обладающий знаниями и опытом интрацеребровентрикулярного введения.

Режим дозирования

Препарат Хантераза Нейро следует вводить интрацеребровентрикулярно в дозе 30 мг идурсульфазы бета (2 мл) один раз каждые 4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Клинический опыт применения у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствует.

Дети

Контролируемых клинических исследований препарата Хантераза Нейро у детей в возрасте до 1 года не проводилось. Нет опыта применения препарата у детей в возрасте до 6 месяцев.

Способ введения

Только для интрацеребровентрикулярного введения.

Препарат Хантераза Нейро нельзя вводить внутрисосудисто.

Для введения лекарственного препарата Хантераза Нейро требуется имплантация устройства для интрацеребровентрикулярного доступа (вентрикулярный резервуар, резервуар Оммайя).

Чтобы предотвратить колебания внутрижелудочкового давления, перед введением препарата отбирают спинномозговую жидкость (2 мл) того же объема, что и объем препарата Хантераза

Нейро, который требуется ввести. Препарат Хантераза Нейро вводят без разбавления в течение не менее 1 мин.

Препарат Хантераза Нейро не следует вводить одновременно с другими препаратами через общее устройство для интрацеребровентрикулярного доступа.

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

4.3. Противопоказания

- Препарат Хантераза Нейро не следует вводить пациентам с известной гиперчувствительностью к идурсульфазе бета или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., пациентам с аллергическими реакциями после предшествующего введения препарата идурсульфазы бета, содержащего те же компоненты.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Хантераза Нейро не следует вводить в сосудистое русло.

Гиперчувствительность

Поскольку идурсульфаз бета является белковым продуктом, введение препарата Хантераза Нейро может вызвать анафилактический шок. Введение этого препарата должно быть начато после того, как будут подготовлены лекарственные средства для немедленного купирования анафилактической реакции и средства неотложной и противошоковой терапии. После введения препарата Хантераза Нейро пациент должен находиться под адекватным медицинским наблюдением, и, если отмечается какое-либо отклонение от нормы, следует прекратить лечение этим препаратом и принять соответствующие терапевтические меры.

Осложнения, связанные с устройством для введения

Для введения препарата требуется применение имплантируемого устройства для интрацеребровентрикулярного доступа, поэтому следует учитывать риск развития осложнений, связанных с его применением, в том числе инфекции, включая церебральный вентрикулит и церебральный менингит, нарушения со стороны центральной нервной системы, такие как чрезмерная внутричерепная гипотензия или гипертензия, отказ устройства и т. д.

Иммуногенность

Рекомендуется проведение периодического тестирования антител IgG против идурсульфазы бета, поскольку прогнозируется образование антител IgG.

Дети

Препарат может применяться только у детей старше 6 месяцев.

О безопасности и эффективности применения препарата Хантераза Нейро у детей младше 6 месяцев неизвестно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат следует вводить с осторожностью, наблюдая за состоянием пациентов. Пожилые пациенты обычно имеют сниженную физиологическую функцию.

Пациенты с вентрикулоперитонеальным шунтом или вентрикулоатриальным шунтом

При установленной шунтирующей системе введенный интрацеребровентрикулярно препарат быстро выводится за пределы желудочковой системы, и его концентрация очень резко снижается, не оказывая должного терапевтического эффекта.

Вспомогательные вещества

Препарат Хантераза Нейро содержит менее 1 ммоль натрия (8,766 мг) на один флакон, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Хантераза Нейро с другими лекарственными препаратами не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Хантераза Нейро у беременных женщин отсутствуют.

Влияние препарата на беременность самок, эмбрионов, плодов и новорожденных животных не изучалось (см. раздел 5.3).

Препарат Хантераза Нейро следует использовать у беременных женщин или женщин, которые могут быть беременны, только если считается, что ожидаемая терапевтическая польза превышает возможные риски, связанные с лечением.

Лактация

Данные о возможном проникновении компонентов препарата Хантераза Нейро в грудное молоко отсутствуют. Влияние на детей, находящихся на грудном вскармливании, при введении препарата Хантераза Нейро их матерям, не изучалось.

Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении применения препарата Хантераз Нейро должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Хантераз Нейро для кормящей.

Фертильность

Действие препарата Хантераз Нейро на фертильность человека не изучено. Исследования идурсульфазы бета на животных (крысы-самцы) не выявили негативного воздействия на фертильность (см. раздел 5.3).

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

Препарат Хантераз Нейро не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Хантераз Нейро оценивалась в двух открытых несравнительных клинических исследованиях (ВНР001 и СКК001) с участием суммарно 12 пациентов с тяжелой формой МПС II. В исследовании ВНР001 фазы 1/2 по оценке эффективности и безопасности препарата Хантераз Нейро приняло участие 6 пациентов с МПС II. В исследовании СКК001 фазы 3 оценки эффективности и безопасности препарата Хантераз Нейро приняли участие 12 пациентов, включая 6 субъектов, которые ранее участвовали в исследовании ВНР001.

В этих двух клинических исследованиях было зарегистрировано 18 серьезных нежелательных явлений (СНЯ) у семи (7) субъектов. В общей сложности 11 нежелательных явлений (НЯ) в виде осложнений, связанных с имплантируемым устройством для интрацеребровентрикулярного доступа (связанных с установкой резервуара), были зарегистрированы у 6 из 12 субъектов (50,0%, 95% ДИ: 21,09%, 78,91%), которые получали препарат Хантераз Нейро в исследовании ВНР001 и исследовании СКК001 в целом.

В исследовании ВНР001 сообщалось о 6 НЯ, связанных с имплантируемым устройством (связанных с установкой резервуара), у 3-х из 6 субъектов (50,0%), получавших Хантеразу Нейро.

В исследовании СКК001, помимо 6 субъектов, которые также участвовали в испытании ВНР001, 5 НЯ, связанных с имплантируемым устройством для интрацеребровентрикулярного доступа (связанных с установкой резервуара), были зарегистрированы у 3-х из 6 субъектов (50,0%), которые впервые получили Хантераза Нейро в исследовании СКК001.

Табличное резюме нежелательных реакций

Клинические исследования

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, которые не могли исключить случайную связь с идурсульфазой бета, и о которых сообщалось в клинических исследованиях.

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях.

Нежелательные реакции, которые сопровождали установку резервуара (имплантируемого устройства).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Психические нарушения</i>	<i>Часто</i>	Беспокойство
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	<i>Очень часто</i>	Повышение температуры тела
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	<i>Часто</i>	Анемия послеоперационная

Нежелательные реакции, которые сопровождали введение идурсульфазы бета.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	<i>Очень часто</i>	Тошнота во время введения препарата, рвота
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Часто</i>	Крапивница
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	<i>Очень часто</i>	Повышение температуры тела
	<i>Часто</i>	Отек в месте установки резервуара (имплантируемого устройства)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	<i>Часто</i>	Гипербилирубинемия
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	<i>Часто</i>	Раневое кровотечение

Описание отдельных нежелательных реакций

Нельзя исключать возможность возникновения анафилактических реакций (см. раздел 4.4.).

В ходе двух клинических исследований (ВНР001 и СКК001) в общей сложности СНЯ были зарегистрированы у двух субъектов, которые получали по 30 мг идурсульфазы бета каждые 4 недели при интрацеребровентрикулярном введении во время клинического исследования ВНР001. Во время клинического исследования у первого субъекта возникла лихорадка, а у второго – рвота.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований ВНР001 и СКК001 у 9 из 12 субъектов (75%) были обнаружены антитела к идурсульфазе бета. Антитела оценивали в сыворотке и спинномозговой жидкости на исходном уровне до введения препарата Хантераза Нейро и после лечения при последнем введении препарата. Антитела к идурсульфазе бета были положительными в сыворотке крови у 5 пациентов из 6 (83,3%) в исследовании ВНР001 и у 3 пациентов из 6 (50%) в исследовании СКК001. Из них у трех пациентов из 5 в исследовании ВНР001 и 1 пациента из 3 в исследовании СКК001 антитела были обнаружены перед началом лечения. Эти антитела могут быть результатом предыдущего внутривенного лечения идурсульфазой, поскольку все пациенты получали идурсульфазу внутривенно до и во время лечения препаратом Хантераза Нейро. Также антитела к идурсульфазе бета в спинномозговой жидкости были обнаружены у одного пациента на 100-й неделе исследования ВНР001.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Нет опыта передозировки препарата Хантераза Нейро у человека.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB16

Механизм действия

Препарат Хантераза Нейро содержит идурсульфазу бета в качестве действующего вещества, которая представляет собой очищенную форму лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы – рекомбинантная человеческая идуронат-2-сульфатаза. рЧИДС получают с использованием линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (клетка-хозяин: CHO DG44 / вектор экспрессии: ID pJK dhfr Or2) по технологии рекомбинантной ДНК.

Идурсульфаза бета – это гликопротеин с 525 аминокислотами с молекулярной массой около 77 кДа, который содержит восемь участков аспарагин-связанного гликозилирования, занятых комплексными олигосахаридными структурами и двумя дисульфидными связями. Ферментативная активность идурсульфазы бета зависит от посттрансляционной модификации специфического цистеина (Cys59) в формилглицин.

МПС II или синдром Хантера представляет собой редкое X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное дефицитом в организме пациента лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Этот фермент участвует в первом этапе катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ) – гепаран- и дерматансульфата. В результате недостаточной

активности идуронат-2-сульфатазы возникает накопление ГАГ – гепаран- и дерматансульфата – в лизосомах практически всех типов клеток различных тканей и органов, что приводит к таким симптомам, как умственная отсталость, необычные черты лица, низкорослость, деформации скелета и тугоподвижность суставов у тяжелых пациентов.

Фармакодинамические эффекты

Введение препарата Хантераза Нейро, рекомбинантного продукта идуронат-2-сульфатазы, пациентам с МПС II позволяет ферменту специфически связываться с маннозо-6-фосфатными (М6Р) рецепторами на клеточной поверхности через М6Р на олигосахаридах, что приводит к поглощению клетками и деградации накопленных ГАГ. Хантераза Нейро при введении интрацеребровентрикулярно также распределяется в головном и спинном мозге и разрушает ГАГ, накопленные в черепно-мозговых нервах.

Хантераза Нейро представляет собой препарат фермент заместительной терапии, которая, как ожидается, снизит концентрацию гепарансульфата (ГС) в головном мозге и улучшит симптомы центральной нервной системы у пациентов с МПС II при интрацеребровентрикулярном введении.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Хантераза Нейро оценивали в двух открытых не сравнительных клинических исследованиях (ВНР001 и СКК001) у пациентов с тяжелой формой МПС II.

Открытое неконтролируемое исследование фазы 1/2 (ВНР001) по оценке эффективности и безопасности интрацеребровентрикулярного введения препарата Хантераза Нейро было проведено у 6 пациентов с тяжелой формой МПС II в возрасте от 18 месяцев до 5 лет, получавших внутривенное введение идурсульфазы в течение не менее 24 недель до начала исследования. Препарат Хантераза Нейро вводили интрацеребровентрикулярно 1 раз в 4 недели с использованием имплантируемого устройства для интрацеребровентрикулярного доступа. Кроме того, в этом исследовании также проводилось внутривенное введение идурсульфазы с интервалом в 24 часа или более после введения препарата Хантераза Нейро. В исследовании ВНР001 было продемонстрировано, что повторные интрацеребровентрикулярные введения идурсульфазы бета приводили к более чем 70% снижению уровней ГС в спинномозговой жидкости к 228-й неделе, а также к улучшению возраста развития. 5 из 6 субъектов продемонстрировали более чем 50% снижение уровня ГС в спинномозговой жидкости на 52-й, 100-й и 228-й неделе, тогда как все 6 субъектов показали снижение уровня ГС в спинномозговой жидкости при последнем введении по сравнению с

исходными уровнями. По сравнению с группой внешнего контроля (пациенты с МПС II, получавшие внутривенное введение фермента), возраст развития 5 из 6 субъектов был ниже или на том же уровне до интрацеребровентрикулярного введения, что и среднее значение группы внешнего контроля. Однако на 52-й неделе в 3 из этих 5 случаев превышалось среднее значение, и, наконец, на 228-й неделе в 5 из этих 5 случаев наблюдалось увеличение возраста развития, которое превышало среднее значение.

В открытом неконтролируемом исследовании фазы 3 (СКК001) приняли участие 12 пациентов, включая 6 субъектов, которые также участвовали в исследовании ВНР001. Исследование было проведено для оценки эффективности и безопасности препарата Хантеразы Нейро у пациентов с тяжелой формой МПС II в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с фиксированной дозой 30 мг каждые 4 недели. У всех 12 субъектов было отмечено снижение уровня ГС в спинномозговой жидкости через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. Увеличение возраста развития наблюдалось при скрининге с 24 недель до 52 недель по мере увеличения периода лечения препаратом Хантеразы Нейро.

Это свидетельствует о том, что идурсульфазы бета, введенная в составе препарата Хантеразы Нейро, обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов, получающих наилучшую доступную терапию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Результаты фармакокинетического исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки. Оценка ФК-профиля нуждается в дальнейшем изучении.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности повторных доз, местной переносимости, фармакологической безопасности, воздействия на мужскую фертильность препарата Хантеразы Нейро не выявили особой опасности для человека. Исследование фертильности и влияния на раннее эмбриональное развитие до имплантации Хантеразы Нейро было проведено на крысах самцах, никаких изменений фертильности, связанных с идурсульфазой бета, не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце или с другими препаратами при введении через общее устройство для интрацеребровентрикулярного доступа.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

С точки зрения микробиологической безопасности открытый флакон с препаратом следует использовать незамедлительно. Если инъекция по какой-либо причине откладывается, шприц с раствором препарата следует хранить при комнатной температуре 25 °С или ниже не более 8 часов без замораживания. Неиспользованный за это время раствор не должен применяться, он подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С) в оригинальной упаковке (флакон в пачке). Замораживание не допускается.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 мл раствора во флаконе объемом 3 мл из бесцветного стекла (стекло I типа) с пробкой из бутилкаучука с тефлоновым покрытием, завальцованной алюминиевым колпачком с пластиковой отламывающейся крышечкой типа flip-off фиолетового цвета. Каждый флакон содержит 1,25 г раствора, что позволяет извлекать максимальный объем 1,0 мл.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещен в пачку картонную со вставкой для фиксации флакона.

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

Для введения препарата требуется применение имплантируемого устройства для интрацеребровентрикулярного доступа. Для снижения риска инфицирования препарат Хантераз Нейро следует вводить в асептических условиях. Флаконы препарата Хантераз Нейро не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для однократного использования.

Перед каждым введением препарата Хантераз Нейро необходимо убедиться в отсутствии аномалий кожи вокруг места имплантации устройства, чтобы проверить признаки отказа устройства и инфекции. Если отмечено осложнение, связанное с имплантируемым устройством, необходимо принять соответствующие меры. См. также листки-вкладыши соответствующего медицинского изделия (имплантируемого устройства для интрацеребровентрикулярного доступа).

Утилизация

Каждый флакон препарата Хантераз Нейро предназначен только для однократного применения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с требованиями лечебного учреждения и установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек»

(ООО «Нанолек»)

Адрес: 127055, г. Москва, улица Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек»

(ООО «Нанолек»)

Адрес: 127055, г. Москва, улица Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Тел.: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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