

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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хантераза, 2 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Идурсульфаза бета представляет собой очищенную форму лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы – рекомбинантная человеческая идуронат-2-сульфатаза (рчИДС). рчИДС продуцируется по технологии рекомбинантной ДНК с использованием линии клеток яичника китайского хомячка (CHO) (клетка-хозяин: CHO DG44 / вектор экспрессии: ID pJK dhfr Or2).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: идурсульфаза бета.

Каждый мл раствора содержит 2 мг идурсульфазы бета.

Каждый флакон содержит 6 мг идурсульфазы бета.

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.

Прозрачный или слегка опалесцирующий бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Хантераза показан для длительного лечения взрослых и детей в возрасте от 0 месяцев с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата Хантераза необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения больных с МПС II или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Режим дозирования

Препарат Хантераза следует вводить в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют результаты клинических исследований по применению препарата Хантераза у пациентов в возрасте старше 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Клинических исследований у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилось, однако, на основании имеющихся ограниченных данных (см. раздел 5.2.), ожидается, что нарушение функции почек и печени не будет оказывать влияния на фармакокинетические параметры препарата Хантераза.

Дети

Режим дозирования для детей и подростков в возрасте до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Препарат Хантераза предназначен для внутривенного инфузионного введения.

Препарат Хантераза следует вводить внутривенно в течение периода от 1 до 3 часов. Пациентам может потребоваться удлинение времени инфузии в связи с нежелательными реакциями на фоне инфузии (см. раздел 4.4.), однако продолжительность инфузии не должна превышать 8 часов. Первоначальная скорость инфузии должна составлять 8 мл/ч в течение первых 15 минут. Если инфузия переносится пациентом удовлетворительно, то можно увеличить скорость введения препарата на 8 мл/ч через каждые 15 минут доводя до 40 мл/час – до конца введения препарата. Скорость инфузии не должна превышать 100 мл/ч. Если возникают нежелательные реакции на фоне инфузии, то, в соответствии с клиническими проявлениями, скорость инфузии можно уменьшить и/или временно приостановить или прекратить инфузию.

Препарат Хантераза не следует вводить одновременно с другими препаратами через общий катетер для инфузий.

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

4.3. Противопоказания

- Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов гиперчувствительность к идурсульфазе бета или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции, связанные с инфузионным введением препарата

У пациентов, получавших идурсульфазу бета, могут развиваться реакции, связанные с инфузионным введением препарата, такие как расстройство дыхания, гипоксия, гипотония, апоплексический удар и (или) ангионевротический отек. Нежелательные реакции могут быть купированы путем снижения скорости введения препарата, прекращением инфузий или введением антигистаминных средств, глюкокортикостероидов.

Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата Хантераза пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. Может потребоваться госпитализация пациентов в специализированное отделение для проведения инфузионного введения препарата и контроля клинического состояния. У этих пациентов 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 Хантераза, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры. Для больных, использующих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции.

Анафилактические реакции

У некоторых пациентов возможно возникновение жизнеугрожающих анафилактических реакций. Отсроченные признаки анафилактических реакций могут наблюдаться и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться текущих стандартов неотложной терапии. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение препарата Хантераза, назначать препарат повторно следует с осторожностью, в период введения препарата необходимо присутствие специально обученного медицинского персонала и наличия оборудования для проведения реанимационных мероприятий. Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, является противопоказанием для повторного применения препарата (см. раздел 4.3.).

Особенности действия препарата при первом применении

Особенностей действия препарата при первом применении не наблюдалось.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата Хантеразы с другими лекарственными препаратами не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Хантеразы у беременных женщин отсутствуют. В рамках проведенных доклинических исследований репродуктивной функции у животных не отмечено изменений в таких показателях как до- и постимплантационные потери. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Хантеразы при беременности.

Лактация

Нет данных о применении препарата Хантеразы в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выделяется ли идурсульфазы бета с грудным молоком. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении применения препарата Хантеразы должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Хантеразы для кормящей.

Фертильность

Действие препарата Хантеразы на фертильность человека не изучено. Исследования идурсульфазы бета на животных не выявили негативного воздействия на фертильность.

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

Препарат Хантеразы не влияет на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований препарата Хантеразы, почти во всех случаях были легкими или умеренными по степени тяжести.

Наиболее частыми реакциями, связанными с введением препарата, были кожные реакции (крапивница, высыпания и зуд). Все нежелательные реакции были незначительными и сведены к минимуму путем регулирования скорости инфузии и применения соответствующей лекарственной терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, синусит, отит среднего уха, фаринготонзиллит
	Часто	Инфекция глаз (ячмень), пневмония*
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель, ринорея, аллергический ринит
	Часто	Ринит, бронхиальная астма, эпистаксис, продуктивный кашель*, остановка дыхательных движений во время сна
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, гастроэнтерит, энтерит
	Часто	Тошнота, рвота, запор, трещина заднего прохода, поражение аноректальной области, диспепсия, стоматит, заболевание зубов
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Крапивница, кожный зуд, дерматит, грибковые поражения туловища
	Часто	Эритематозная сыпь, атопический дерматит, экзема, пятна, грибковые поражения стопы
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы, миалгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Баланопостит*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка
	Часто	Ухудшение общего состояния
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Припухлость в области инфузии

*Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях в группе 1,0 мг/кг препарата Хантераза.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

У пациентов с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) риск развития реакций, связанных с инфузионным введением препарата, повышен (см. раздел 4.4.).

Иммуногенность

У всех пациентов после введения препарата Хантераза в ходе клинических исследований не было обнаружено антител в течение периода наблюдения.

Дети

Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, по характеру и частоте встречаемости не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

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

Телефон: +7 7172 235-135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Нет опыта передозировки препаратом Хантераза 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

МПС II или синдром Хантера представляет собой редкое X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное дефицитом в организме пациента лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Идуронат-2-сульфатаза 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 клеточному перенасыщению, органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

Идурсульфаз бета – это гликопротеин с 525 аминокислотами с молекулярной массой около 78 кДа, который содержит восемь участков аспарагин-связанного гликозилирования, занятых комплексными олигосахаридными структурами и двумя дисульфидными связями. Ферментативная активность идурсульфазы бета зависит от посттрансляционной модификации специфичного цистеина в формилглицин.

Внутривенное введение пациентам с синдромом Хантера идурсульфазы бета обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. 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 накапливающихся ГАГ.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамический эффект препарата Хантераза на накопление ГАГ оценивали в исследованиях на животных. Применение препарата Хантераза привело к достоверному сокращению уровня ГАГ в моче и тканях животных, тем самым демонстрируя терапевтическую эффективность препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата Хантераза была подтверждена в ходе 2 клинических исследований у пациентов мужского пола с синдромом Хантера в возрасте от 38 месяцев до 35 лет в течение 24–52 недель и 1 открытым проспективным

исследовании у пациентов мужского пола с синдромом Хантера в возрасте старше 24 месяцев и взрослых старше 35 лет.

Эффективность лечения оценивалась на основании процентного изменения от исходного уровня ГАГ в моче пациентов, дистанции, проходимой больными за 6 минут, показателей форсированной жизненной емкости легких, объема печени, размера и функции сердца, подвижности суставов, роста и развития пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Информация о фармакокинетических параметрах препарата Хантераза была получена в ходе клинического исследования у пациентов с синдромом Хантера.

По результатам анализа кривая зависимости сывороточной концентрации идурсульфазы бета от времени показала кривую кажущегося двухфазного выведения. В группе пациентов, получивших препарат Хантераза в дозе 0,5 мг/кг, максимальная концентрация ($C_{\max}$) составила 1024,9 нг/мл, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до времени последней измеренной концентрации (AUC_{last}) – 2724 нг*ч/мл. В группе пациентов, получивших препарат Хантераза в дозе 1,0 мг/кг, $C_{\max}$ составила 2045,2 нг/мл, а AUC_{last} – 7804 нг*ч/мл.

Биотрансформация

Деградация гликопротеинов происходит путем белкового гидролиза с образованием небольших пептидных остатков и аминокислот, поэтому нарушения функции почек или печени не влияют на фармакокинетические параметры идурсульфазы бета.

Элиминация

Кажущийся конечный период полувыведения ($t_{1/2,z}$) составил 7,3–9,1 часов.

Линейность (нелинейность)

В пределах диапазона дозы 0,5–1,0 мг/кг $C_{\max}$ и AUC_{last} показали тенденцию к увеличению экспозиции, в то время как $t_{1/2,z}$ не показал значительных различий.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Мутации в гене *IDS*, ответственные за возникновение 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 идурсульфазы бета. 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

По результатам доклинических исследований безопасности на животных при оценке токсичности после однократного и повторного внутривенного введения препарата Хантераза, репродуктивной токсичности, воздействия на мужскую фертильность не установлено специфического риска для человека.

Исследования на животных не выявили связанных с применением препарата Хантераза воздействий на сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную системы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия фосфата двухосновного гептагидрат

Натрия хлорид

Полисорбат 20

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)

3 года.

Приготовленный раствор

С точки зрения микробиологической безопасности, после разведения готовый к применению раствор для инфузий следует использовать незамедлительно. В случае невозможности незамедлительного использования, ответственность за время и условия хранения возлагается на потребителя, и в таком случае допускается хранение разведенного раствора для инфузий в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C не более 48 часов, в случае хранения разведенного раствора при комнатной температуре он должен быть использован в течение 8 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3,0 мл препарата во флаконах объемом 6,0 мл из бесцветного стекла типа I, укупоренных пробками из бутилкаучука с тефлоновым покрытием, и завальцованных

алюминиевыми колпачками с пластиковой отламывающейся крышечкой фиолетового цвета.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Приготовление раствора для инфузий

Препарат Хантераза представляет собой концентрат для приготовления раствора для инфузий во флаконе, содержащий 2 мг/мл идурсульфазы бета. Флаконы препарата Хантераза не содержат антимикробных консервантов и предназначены только для одноразового использования.

Перед внутривенным введением содержимое флакона необходимо развести 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций с соблюдением правил асептики следующим образом:

1. Определить количество флаконов препарата Хантераза необходимое пациенту на 1 введение, которое необходимо развести с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозы (0,5 мг/кг массы тела).
$$\text{Вес пациента (кг)} \times 0,5 \text{ мг/кг идурсульфазы бета} \div 2 \text{ мг/мл} = \text{Общее количество (мл) препарата Хантераза.}$$

$$\text{Общее количество (мл) препарата Хантераза} \div 3 \text{ мл/фл} = \text{Общее количество флаконов препарата Хантераза.}$$

Полученное общее количество флаконов препарата Хантераза необходимо округлить до целого значения.
2. Провести визуальный осмотр каждого флакона, чтобы убедиться, что раствор является бесцветным прозрачным или слегка опалесцирующим, без видимых частиц.
3. Извлечь рассчитанный объем препарата Хантераза из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций с соблюдением правил асептики. Рекомендуется использование системы для инфузий, оборудованной фильтром с диаметром пор 0,2 микрометра. После разведения раствора для инфузий систему для инфузий или контейнер необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.

Утилизация

Каждый флакон препарата Хантераза предназначен только для однократного применения.

Оставшийся разведенный раствор для инфузий после использования следует утилизировать.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Нанолек»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская,
д. 10, помещ. 1/16

Телефон: +7 (495) 648–26–87

Эл. почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Беларусь

ООО «Нанолек»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская,
д. 10, помещ. 1/16

Телефон: +7 (495) 648–26–87

Эл. почта: info@nanolek.ru

Республика Казахстан

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, строение 16

Тел.: 8 (7212) 90 80 51.

Эл. почта: medinfo@kphk.kz.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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