

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

ТИМЕКСОН, 40 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глатирамера ацетат.

1 преднаполненный шприц (1 мл) раствора для подкожного введения содержит 40 мг глатирамера ацетата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От бесцветного до светло-желтого цвета слегка опалесцирующий раствор.

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

Препарат ТИМЕКСОН показан к применению у пациентов в возрасте от 18 лет для лечения ремиттирующе-рецидивирующего рассеянного склероза.

Препарат не показан для лечения первично- или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Начало лечения препаратом ТИМЕКСОН должно проводиться под контролем невролога и врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Режим дозирования***Взрослые***

Препарат ТИМЕКСОН вводится в виде подкожных инъекций по 40 мг (один заполненный раствором препарата шприц для инъекций) 3 раза в неделю, минимальный интервал между инъекциями – 48 часов.

Длительность терапии

В настоящее время данные о длительности курса лечения отсутствуют. Решение о назначении длительного курса лечения должен принимать лечащий врач в каждом конкретном случае.

Пропуск дозы

При пропуске дозы запрещается применение двойной дозы препарата ТИМЕКСОН. В случае пропущенной дозы необходимо сделать инъекцию немедленно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Эффективность и безопасность препарата у пожилых людей не изучались.

Пациенты с нарушениями функции почек

Эффективность и безопасность препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучались (см. раздел 4.4).

Дети

Препарат противопоказан для применения у пациентов до 18 лет, поскольку клинические исследования у этих возрастных групп не проводились.

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ТИМЕКСОН предназначен для подкожного введения.

Препарат не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения.

Пациентам рекомендуется пройти обучение по технике самостоятельного проведения инъекций. Первая инъекция (а также 30 минут после нее) должна проходить под наблюдением квалифицированного специалиста. Для снижения риска появления раздражения или боли в области инъекции каждый раз необходимо менять место для введения инъекции.

Каждый шприц с препаратом ТИМЕКСОН предназначен только для однократного применения.

Рекомендации для пациентов по применению препарата:

1. Убедитесь в том, что у Вас есть все необходимое для инъекции: одноразовый шприц, заполненный раствором препарата, контейнер для использованных шприцев, ватный тампон, смоченный спиртом.
2. Перед инъекцией извлеките одноразовый шприц из контурной ячейковой упаковки, удалив защитную бумажную полосу.
3. Выдержите шприц с раствором при комнатной температуре не менее 20 минут.
4. Перед введением препарата тщательно вымойте руки водой с мылом.
5. Внимательно осмотрите раствор в шприце. При наличии взвешенных частиц или изменений цвета раствора его не следует применять.
6. Выберите место для инъекции. Возможные зоны для инъекций обозначены на рис. 1 и 2: руки, бедра, ягодицы, живот (следует избегать зоны примерно 5 см вокруг пупка).

Не следует проводить инъекцию в болезненные места, обесцвеченные, покрасневшие участки кожи или области с уплотнениями и узелками. Выбирая новое место, Вы сможете уменьшить неприятные ощущения и боль во время инъекции. Внутри каждой инъекционной зоны достаточно места для нескольких инъекций. Рекомендуется составить схему мест инъекций и иметь ее при себе. Для инъекций на ягодицах и руках Вам потребуется помощь другого человека.

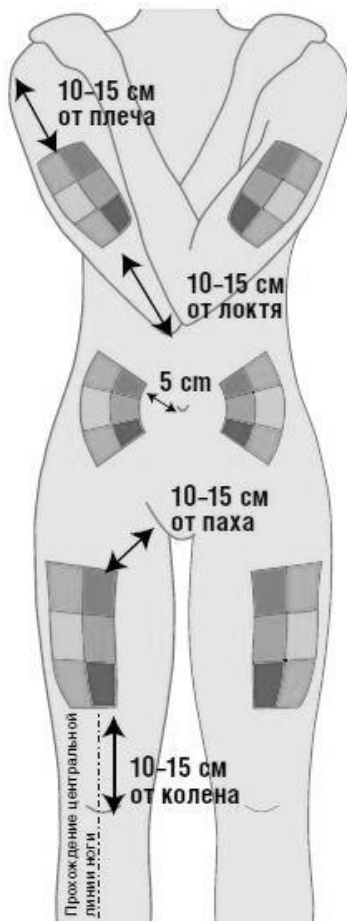


Рис.1 Схема расположения мест инъекций.

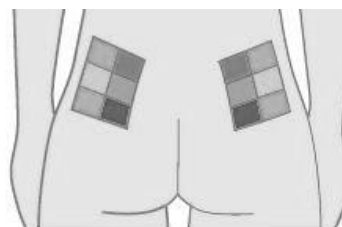


Рис.2 Схема расположения мест инъекций в ягодичную область.

7. Снимите защитный колпачок с иглы.
8. Предварительно обработав место инъекции ватным тампоном, смоченным спиртовым раствором, слегка соберите кожу в складку большим и указательным пальцами (рис. 3).
9. Располагая иглу шприца перпендикулярно месту инъекции (рис. 4), проколите кожу и, равномерно надавливая на поршень шприца, введите его содержимое в место инъекции.

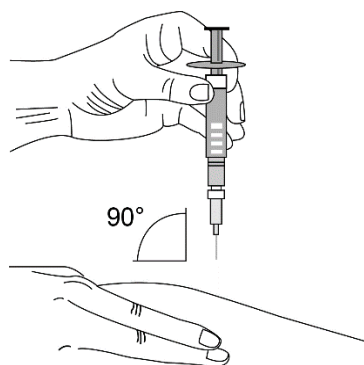


Рис. 3

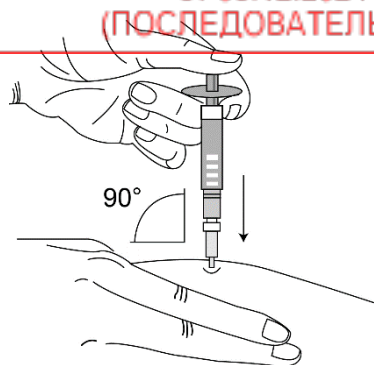


Рис. 4

10. Удалите иглу движением шприца перпендикулярно месту инъекции.

11. Поместите шприц в контейнер для использованных шприцов.

Если Вы забыли ввести препарат ТИМЕКСОН, сделайте инъекцию немедленно, как только вспомнили об этом. Нельзя вводить двойную дозу препарата.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глатирамера ацетату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Предрасположенность к развитию аллергических реакций, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение функции печени, нарушение функции почек, период грудного вскармливания.

Начало лечения препаратом ТИМЕКСОН должно проводиться под контролем невролога и врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза. Препарат не показан для лечения первично- или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза.

Препарат ТИМЕКСОН вводится подкожно. Препарат не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения.

Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития нежелательных реакций, в том числе возникающих непосредственно после инъекции препарата ТИМЕКСОН. Большинство этих симптомов непродолжительны, спонтанно разрешаются без последствий. При развитии серьезных нежелательных реакций следует немедленно прекратить терапию и обратиться к лечащему врачу или вызвать скорую медицинскую помощь. Решение о применении симптоматической терапии принимает врач.

Нет доказательств того, что определенные группы пациентов в большей степени подвержены риску возникновения таких реакций. Тем не менее, пациенты с сердечно-

сосудистыми заболеваниями должны находиться под наблюдением врача на протяжении всего периода лечения.

Было выявлено несколько случаев судорог и/или анафилактических или аллергических реакций. Также могут редко встречаться серьезные реакции гиперчувствительности (бронхоспазм, анафилактическая реакция или крапивница). В случае тяжелых реакций необходимо назначить соответствующее лечение и отменить прием препарата.

В сыворотке крови пациентов были обнаружены антитела к глатирамеру ацетату. После курса лечения средней продолжительностью 3–4 месяца была зафиксирована их максимальная концентрация, которая впоследствии снижалась и стабилизировалась на уровне чуть выше базового.

Нет данных, что антитела к глатирамеру ацетату обладают нейтрализующим действием или оказывают влияние на клиническую эффективность препарата.

У пациентов с почечной недостаточностью следует контролировать функцию почек. Хотя нет убедительных доказательств, что отложение иммунных комплексов оказывает воздействие на клубочковую фильтрацию, такая возможность не может быть исключена.

В пострегистрационном периоде при применении глатирамера ацетата сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени (включая гепатит с желтухой, печеночную недостаточность, в отдельных случаях требующую трансплантацию печени).

Повреждение печени развивалось в срок от нескольких дней до нескольких лет после начала лечения глатирамером ацетатом. В данных случаях сообщалось о сопутствующем чрезмерном употреблении алкоголя, наличие на настоящий момент или в анамнезе повреждений печени, использовании других потенциально гепатотоксических препаратов.

В случае клинически значимого повреждения печени следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии глатирамером ацетатом (см. раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие между глатирамером ацетатом (40 мг/мл) и другими лекарственными препаратами отдельно не оценивалось. Нет данных о взаимодействии с интерфероном бета.

Выявлено увеличение случаев реакций в месте инъекций при одновременном введении глатирамера ацетата в дозе 40 мг/мл с глюкокортикостероидами.

В исследовании *in vitro* было сделано предположение, что глатирамер ацетат имеет высокий уровень связывания с белками плазмы крови и не вытесняется из указанной связи самостоятельно, а также на фоне использования фенитоина или карбамазепина. Тем не менее, поскольку глатирамер ацетат (40 мг/мл) обладает потенциальным воздействием

на протеин-связывающие вещества, необходимо контролировать его одновременное применение с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не показали репродуктивной токсичности. В доклинических исследованиях у крыс и кроликов, получавших глатирамера ацетат путем подкожной инъекции в течение периода органогенеза, неблагоприятных эффектов на развитие эмбриона-плода не наблюдалось при введении в дозах до 37,5 мг/кг/день. У крыс, получавших подкожно глатирамера ацетат в дозах до 36 мг/кг с 15 дня беременности, существенного влияния на роды или на рост и развитие потомства не установлено.

Большинство данных о применении глатирамера ацетата у беременных женщин касались препарата в дозировке 20 мг/мл, который вводили подкожно один раз в день. Опыт применения препарата у беременных женщин указывает на отсутствие мальформативной или фетальной/неонатальной токсичности. В настоящее время отсутствуют соответствующие эпидемиологические данные. Отсутствуют также адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин. Поскольку исследования на животных не всегда могут предсказать реакции у человека, препарат не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Физико-химические свойства и низкая абсорбция при пероральном приеме позволяют предположить, что воздействие глатирамера ацетата на новорожденных/младенцев через грудное молоко человека незначительно. Результаты неинтервенционного ретроспективного исследования не продемонстрировали отрицательного влияния глатирамера ацетата на новорожденных/младенцев во время грудного вскармливания, матери которых получали глатирамера ацетат по сравнению с находящимися на грудном вскармливании новорожденными/младенцами, матери которых не получали какой-либо болезнь-модифицирующей терапии. Ограниченные данные из опыта пострегистрационного применения препарата у людей также не демонстрируют негативного воздействия глатирамера ацетата на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что глатирамера ацетат можно применять в период грудного вскармливания.

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

Исследований по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Большинство данных по безопасности применения глатирамера ацетата 40 мг/мл были накоплены на основании применения глатирамера ацетата 20 мг/мл в виде ежедневных инъекций. В этом разделе представлены данные, накопленные за время проведения 4-х плацебо-контролируемых клинических исследований по применению глатирамера ацетата в виде п/к инъекций в дозе 20 мг/мл 1 раз в день и 1 плацебо-контролируемого исследования применения глатирамера ацетата в виде п/к инъекций в дозе 40 мг/мл 3 раза в неделю.

Глатирамера ацетат 20 мг/мл (применяется ежедневно)

Наиболее часто в ходе клинических исследований глатирамера ацетата отмечались реакции в месте инъекции. Проведенные плацебо-контролируемые исследования показали, что доля пациентов, сообщивших о данных нежелательных реакциях, минимум один раз составляла 70 % для глатирамера ацетата и 37 % для плацебо. Чаще всего наблюдались: покраснение, боль, уплотнение, зуд, отек, воспаление и гиперчувствительность.

Реакция, ассоциированная, по крайней мере, с одним или более симптомами (вазодилатация, боль в груди, одышка, учащенное сердцебиение или тахикардия), которая проявляется через несколько минут после инъекции, называется немедленной постинъекционной реакцией. По крайней мере, один из симптомов указанной реакции наблюдался минимум один раз у 31 % пациентов, получавших глатирамера ацетат, по сравнению с 13 % пациентов с плацебо.

Все нежелательные реакции, наиболее часто наблюдаемые у пациентов, получавших глатирамера ацетат по сравнению с группой плацебо, представлены ниже. Эти данные были получены в ходе четырех регистрационных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований с участием 512 пациентов, получавших глатирамера ацетат ежедневно и 509 пациентов, получавших плацебо в течение 36 месяцев. В трех исследованиях участвовали 269 пациентов с диагнозом ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз, которые получали глатирамера ацетат ежедневно в течение 35 месяцев и 271 пациент из группы плацебо. В четвертом исследовании участвовали 243 пациента (группа глатирамера ацетата) с первым клиническим эпизодом заболевания у которых был установлен высокий риск развития клинически подтвержденного

рассеянного склероза и 238 пациентов, получавших плацебо. Продолжительность исследования составляла 36 месяцев.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-органного класса с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	инфекции, грипп
	Часто	бронхит, гастроэнтерит, средний отит, <i>Herpes simplex</i> , ринит, периодонтальный абсцесс, вагинальный кандидоз*
	Нечасто	абсцесс, воспаление подкожно-жировой клетчатки, фурункулез, пиелонефрит, <i>Herpes zoster</i>
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	доброкачественные новообразования кожи, новообразования
	Нечасто	рак кожи
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	лимфаденопатия*
	Нечасто	лейкоцитоз, лейкопения, спленомегалия, тромбоцитопения, изменение морфологии лимфоцитов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	реакции гиперчувствительности
Эндокринные нарушения	Нечасто	зоб, гипертиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Часто	анорексия, увеличение массы тела*
	Нечасто	непереносимость алкоголя, подагра, гиперлипидемия, гипернатриемия, снижение концентрации ферритина в сыворотке крови
Психические нарушения	Очень часто	тревога*, депрессия
	Часто	нервозность
	Нечасто	необычные сновидения, спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, агрессивность, мания, расстройства личности, суицидальные попытки
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	головная боль
	Часто	извращение вкуса, гипертонус мышц, мигрень, нарушения речи, обморок, тремор*
	Нечасто	туннельный синдром запястья, когнитивные расстройства, судороги, дисграфия,

		дислексия, дистония, нарушение моторных функций, миоклонус, неврит, нейромышечная блокада, нистагм, паралич, паралич малоберцового нерва, ступор, дефект полей зрения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	диплопия, нарушение зрения*
	Нечасто	катаракта, повреждение роговицы, сухость склеры и роговицы, кровоизлияние в глаз, птоз век, мидриаз, атрофия зрительного нерва
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	нарушение слуха
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	вазодилатация*
	Нечасто	варикозное расширение вен
Нарушения со стороны сердца	Часто	ощущение сердцебиения*, тахикардия*
	Нечасто	экстрасистолия, синусовая брадикардия, пароксизмальная тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	одышка*
	Часто	кашель, сезонный ринит
	Нечасто	апноэ, ощущение удушья, носовое кровотечение, гипервентиляция легких, ларингоспазм, легочные нарушения
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	тошнота*
	Часто	аноректальные нарушения, запор, кариес, диспепсия, дисфагия, недержание каловых масс, рвота*
	Нечасто	колит, энтероколит, полипоз толстой кишки, отрыжка, язвенная болезнь пищевода, периодонтит, ректальное кровотечение, увеличение слюнных желез
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	отклонение показателей печеночных проб
	Нечасто	желчнокаменная болезнь, гепатомегалия
Со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	кожная сыпь*
	Часто	экхимоз, гипергидроз, кожный зуд, заболевания кожи*, крапивница
	Нечасто	ангионевротический отек, контактный дерматит, узловатая эритема, кожные узелки
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	артралгия, боль в спине*
	Часто	боль в шее
	Нечасто	артрит, бурсит, боль в боку, мышечная атрофия, остеоартрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	императивные позывы, поллакиурия, задержка мочи
	Нечасто	гематурия, нефролитиаз, заболевания

		мочевыделительного тракта, отклонения от лабораторных норм анализа мочи
Беременность, послеродовое и перинатальное состояния	Нечасто	Самопроизвольный аборт****
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	нагрубание молочных желез, эректильная дисфункция, пролапс тазовых органов, приапизм, заболевания простаты, отклонение лабораторных показателей в мазках из цервикального канала и шейки матки, нарушение функции яичек, вагинальное кровотечение, вульвовагинальные нарушения
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	астения, боль в груди*, реакции в месте инъекции* и **, боль*
	Часто	озноб*, отек лица*, атрофия в месте инъекции***, местные реакции*, периферический отек, отек, лихорадка
	Нечасто	гипотермия, немедленная постинъекционная реакция, воспаление, киста, похмельный синдром, заболевания слизистых оболочек, поствакцинальный синдром, некроз в месте инъекции

* Вероятность развития таких случаев у пациентов, принимавших глатирамера ацетат, составляет более 2 % ($> 2/100$) по сравнению с группой плацебо. Нежелательная реакция без знака «*» указывает на разницу, меньшую или равную 2 %.

** «Реакции в месте инъекции» (различные виды) включает любые нежелательные явления, возникающие в месте инъекции, за исключением атрофии и некроза, которые приведены отдельно.

*** Относится к локализованной липоатрофии в месте инъекции.

**** В клинических исследованиях среди пациентов с клинически подтвержденной беременностью самопроизвольный аборт был зарегистрирован только в одном случае во время терапии глатирамера ацетатом по сравнению с отсутствием таких случаев в группе пациентов, получавших плацебо.

Анализ постмаркетинговых данных, проведенный после рекомендации PRAC исключить раздел «Аборт» из раздела «Нежелательные реакции» подтвердил отсутствие увеличения числа сообщений о самопроизвольных абортах во время лечения глатирамера ацетатом, принимая во внимание, что частота самопроизвольных абортов составляет 10-25% среди клинически подтвержденных беременностей в общей популяции.

В ходе четвертого клинического исследования, указанного выше, после плацебо-контролируемой фазы следовала «открытая» фаза исследования, которая длилась 5 лет. В

течение этого исследования не было выявлено изменений установленного ранее профиля безопасности глатирамера ацетата.

У пациентов с рассеянным склерозом, получавших глатирамера ацетат, при проведении неконтролируемых клинических исследований, а также в период постмаркетингового применения, были зафиксированы редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) случаи анафилактоидных реакций.

Глатирамера ацетат в дозировке 40 мг/мл (применяется три раза в неделю)

В двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании, которое продолжалось 12 месяцев, оценивалась безопасность глатирамера ацетата (40 мг/мл) у 943 пациентов с диагнозом ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз в сравнении с группой плацебо, включавшей 461 пациента.

В целом у пациентов, которые принимали глатирамера ацетат 40 мг/мл три раза в неделю, нежелательные реакции в месте инъекции совпадали с теми, которые были отмечены при ежедневном введении глатирамера ацетата 20 мг/мл.

В частности, реакции в месте инъекции (РМИ) и немедленные постинъекционные реакции (НПИР) при введении глатирамера ацетата 40 мг/мл три раза в неделю наблюдались реже, чем при ежедневных инъекциях глатирамера ацетата (35,5 % по сравнению с 70 % для РМИ и 7,8 % по сравнению с 31 % для НПИР соответственно).

У 36 % пациентов при применении глатирамера ацетата 40 мг/мл по сравнению с 5 % пациентов на фоне приема плацебо наблюдались РМИ. У 8 % пациентов, получавших препарат глатирамера ацетат 40 мг/мл, по сравнению с 2 % пациентов, принимавших плацебо, были выявлены НПИР.

При этом были отмечены несколько специфических нежелательных реакций:

- у пациентов с рассеянным склерозом, получавших глатирамера ацетат 20 мг/мл, при проведении неконтролируемых клинических исследований, а также по результатам постмаркетингового опыта применения в редких случаях ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$) наблюдалась анафилактическая реакция. У пациентов, принимавших глатирамера ацетата 40 мг/мл, таких случаев было 0,3 % (нечасто: $\geq 1/1000$, но $< 1/100$);
- ни одного случая некроза в месте инъекции выявлено не было;
- у 2,1 % пациентов, получавших глатирамера ацетат 40 мг/мл (часто: $\geq 1/100$, но $< 1/10$), наблюдались случаи покраснения кожи и боли в конечностях, которые не выявлялись в случае применения глатирамера ацетата в дозе 20 мг/мл;
- у одного пациента (0,1 %), получавшего глатирамера ацетат 40 мг/мл (нечасто: $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), наблюдалось лекарственно-индуцированное поражение печени и токсический гепатит, которые также редко встречались у пациентов с рассеянным

склерозом, принимавших глатирамера ацетат 20 мг/мл в период постмаркетингового наблюдения.

В период постмаркетингового применения глатирамера ацетата 40 мг/мл были зафиксированы редкие случаи тяжелых поражений печени (включая печеночную недостаточность и гепатит с желтухой). Большинство случаев тяжелых поражений печени разрешались с прекращением лечения. Поражения печени происходили в период от нескольких дней до нескольких лет после начала лечения глатирамера ацетатом 40 мг/мл.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Получено несколько сообщений о передозировке (до 300 мг глатирамера ацетата). Никаких нежелательных реакций, кроме перечисленных в разделе 4.8, при этом не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки показано тщательное наблюдение, симптоматическое и поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуностимуляторы; другие иммуностимуляторы.

Код АТХ: L03AX13

Механизм действия

Глатирамера ацетат представляет собой ацетатную соль синтетических полипептидов, полученных из 4 активированных производных аминокислот: L-глутаминовой кислоты, L-аланина, L-тирозина, L-лизина. Точный механизм, с помощью которого глатирамера ацетат оказывает свое влияние на пациентов с рассеянным склерозом (РС), полностью не выяснен, но может включать иммуномодуляцию. Глатирамера ацетат действует как антиген, индуцируя на периферии регуляторный фенотип антигенпрезентирующих клеток, включая дендритные клетки, моноциты и В-клетки. Эти клетки могут оказывать прямые эффекты и поддерживать регуляторные и противовоспалительные популяции Т-клеток. Таким образом, глатирамера ацетат – это антигенная терапия, модифицирующая иммунные процессы, которые, как считается, ответственны за патогенез РС.

Фармакодинамические эффекты

Результаты 12-месячного плацебо-контролируемого исследования подтвердили эффективность глатирамера ацетата в дозировке 40 мг/мл при подкожном введении три раза в неделю в отношении снижения частоты обострений заболевания. При проведении регистрационного клинического исследования критериями включения пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим РС было по меньшей мере одно документально подтвержденное клиническое обострение заболевания за последние 12 месяцев, или два обострения за последние 24 месяца, или одно обострение за последние 12 – 24 месяца при наличии по меньшей мере одного очага, накапливающего контраст (Gd+) и визуализируемого на T1-взвешенных МРТ изображениях за последние 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования было определение общего количества подтвержденных обострений. Вторичной конечной точкой - определение совокупного числа новых/увеличившихся очагов демиелинизации, выявляемых на T2-взвешенных МРТ изображениях, и совокупное число очагов, накапливающих контраст и визуализируемых на T1-взвешенных изображениях на 6-м и 12-м месяце исследования. В исследование было рандомизировано 1404 пациента в соотношении 2:1 в группу,

получавшую лечение глатирамера ацетатом в дозе 40 мг/мл (n=943) или в группу плацебо (n=461) соответственно. Обе группы пациентов были сопоставимы по исходным демографическим показателям, особенностям течения рассеянного склероза и МРТ параметрам и имели в среднем 2,0 обострения заболевания в течение 2-х лет до скрининга. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших глатирамера ацетат в дозе 40 мг/мл три раза в неделю, наблюдалось статистически значимое снижение частоты обострений РС и совокупного количества очагов на T2-взвешенных изображениях и очагов, накапливающих контраст на T1-взвешенных изображениях, что соответствует терапевтическому эффекту глатирамера ацетата в дозе 20 мг/мл при его ежедневном введении. Прямой сравнительный анализ эффективности и безопасности глатирамера ацетата в дозе 20 мг/мл (при ежедневном введении) и 40 мг/мл (при 3-кратном еженедельном введении) в рамках данного исследования не проводился. Данные рандомизированных, контролируемых и сравнительных клинических исследований и долгосрочных обсервационных исследований показывают, что глатирамера ацетат в дозе 40 мг/мл может оказывать благоприятное влияние на замедление прогрессирования инвалидизации при рецидивирующих формах РС. Не было выявлено влияния глатирамера ацетата в дозе 40 мг/мл на прогрессирование инвалидизации при ремиттирующе-рецидивирующем РС по сравнению с плацебо в краткосрочных (или двухлетних) клинических исследованиях. В настоящее время нет данных относительно применения препарата у пациентов с первично- или вторично- прогрессирующим рассеянным склерозом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Исследований фармакокинетики препарата у пациентов не проводилось. Данные *in vitro*, а также ограниченные данные, полученные при участии здоровых добровольцев, показывают, что при подкожном введении глатирамера ацетат быстро абсорбируется, при этом большая часть его распадается на мелкие фрагменты в подкожной клетчатке.

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности препарата, токсичности при многократном введении, репродуктивной токсичности, генотоксичности или канцерогенности, не указывают на наличие особых вредных факторов для человека, кроме данных, уже включенных в разделы ОХЛП. Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике, невозможно определить допустимые пределы концентрации у человека в сравнении с животным.

У небольшого количества крыс и обезьян, которым вводили глатирамера ацетат по меньшей мере в течение 6 месяцев, отмечалось отложение иммунных комплексов в

почечных клубочках. В 2-летнем исследовании на крысах не наблюдалось отложения иммунных комплексов в почечных клубочках.

У сенсibilизированных животных (морских свинок и мышей) после введения препарата отмечались явления анафилаксии. Актуальность этих данных для человека неизвестна.

Токсическое действие в месте инъекции после повторного введения препарата животным относится к распространенным реакциям.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннитол

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

Возможность хранения препарата ТИМЕКСОН в шприцах при комнатной температуре

Допускается хранение препарата ТИМЕКСОН при температуре 15-25 °C, но не более одного месяца. Если в течение месяца шприцы с препаратом не были использованы, и при этом контурная ячейковая упаковка не была вскрыта, то эти шприцы следует далее хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл препарата помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и штоком поршня.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 6 или 12 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия.

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

Только для однократного использования.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002611)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26.06.2023

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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