

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

ТИМЕКСОН, 20 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 20 мг глатирамера ацетата.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен 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 взрослых в возрасте от 18 лет для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РС).

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

Препарат ТИМЕКСОН вводится в виде подкожных инъекций по 20 мг (один заполненный раствором препарата шприц для инъекций) один раз в сутки ежедневно предпочтительно в одно и то же время дня, минимальный интервал между инъекциями – 24 часа.

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)

Безопасность и эффективность препарата у пожилых людей не изучались.

Пациенты с нарушениями функции почек

Безопасность и эффективность препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучались (см. раздел 4.4).

Дети

Проспективные, рандомизированные, клинические контролируемые исследования среди детей и подростков не проводились.

Тем не менее, немногочисленные опубликованные данные свидетельствуют о том, что профиль безопасности у подростков в возрасте от 12 до 18 лет, ежедневно получавших глатирамера ацетат подкожно, аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 12 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 инъекций каждый раз необходимо менять место для инъекции.

Каждый шприц с препаратом ТИМЕКСОН предназначен только для однократного применения.

Рекомендации по применению:

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 удалите этикетку с контурной ячейковой упаковки и извлеките одноразовый шприц.
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.

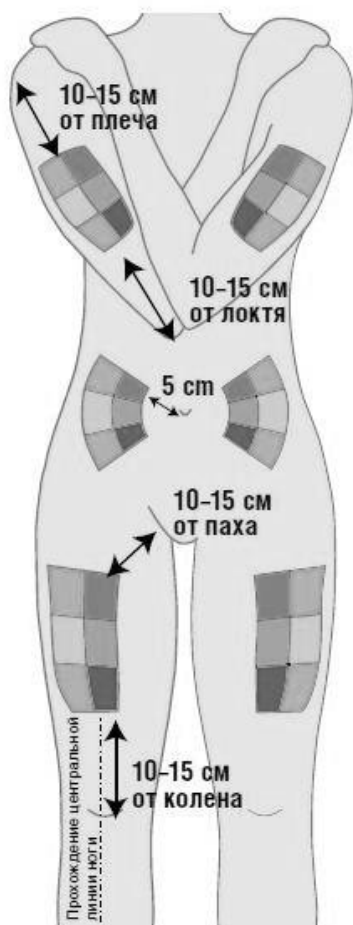


Рис.1 Схема расположения мест для инъекций.

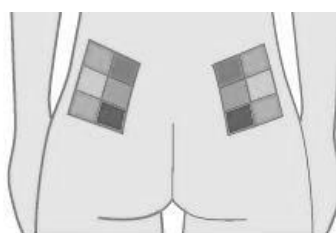


Рис.2 Схема расположения мест для инъекций в ягодичную область.

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

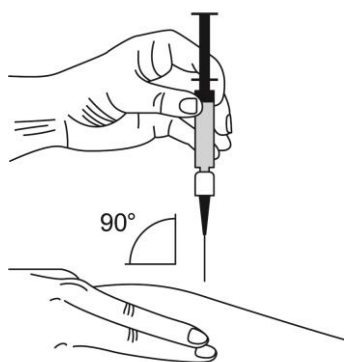


Рис. 3

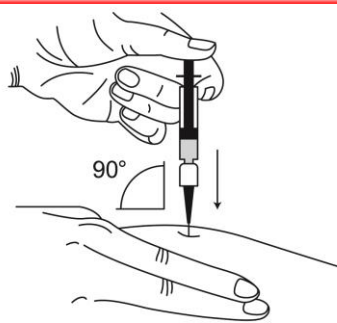


Рис. 4

10. Удалите иглу движением шприца перпендикулярно месту для инъекции.

11. Поместите шприц в контейнер для использованных шприцов.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глатирамеру ацетату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Предрасположенность к развитию аллергических реакций; сердечно-сосудистые заболевания; нарушение функции почек; беременность; 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.

Пациенты должны быть проинформированы о возможности появления нежелательных реакций, в том числе немедленных постинъекционных реакций (вазодилатация (приливы жара), боль в груди, одышка, учащенное сердцебиение), возникающих непосредственно после инъекции глатирамера ацетата (см. раздел 4.8). 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.

Редко сообщалось о случаях 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.

Были зафиксированы редкие случаи тяжелых поражений печени (включая гепатит с желтухой, печеночную недостаточность, в отдельных случаях требующую трансплантацию печени) (см. раздел 4.8). Повреждение печени развивалось в срок от нескольких дней до нескольких лет после начала лечения глатирамером ацетатом. В большинстве случаев тяжелые повреждения печени проходили после прекращения лечения. В некоторых случаях сообщалось о сопутствующем чрезмерном употреблении алкоголя, наличие на настоящий момент или в анамнезе повреждений печени, использовании других потенциально гепатотоксических препаратов. Пациентов следует регулярно наблюдать на предмет признаков поражения печени и проинструктировать о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае появления симптомов поражения печени. 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 и другими лекарственными препаратами отдельно не оценивалось.

При одновременном применении глатирамера ацетата с препаратами, применяющимися для лечения рассеянного склероза, включая применение глюкокортикостероидов до 28 дней, клинически значимых взаимодействий не наблюдалось.

В исследовании *in vitro* было сделано предположение, что глатирамер ацетат имеет высокий уровень связи с белками плазмы крови и не вытесняется из связи с белком

плазмы крови самостоятельно, а также фенитоином или карбамазепином. Тем не менее, поскольку глатирамера ацетат 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. Опыт применения препарата у беременных женщин свидетельствует об отсутствии мальформативной или неонатальной токсичности (фетотоксичности). Эпидемиологические данные отсутствуют. Не рекомендуется применять препарат во время беременности за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает 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 с участием 60 младенцев, находящимися на грудном вскармливании, не продемонстрировали отрицательного влияния глатирамера ацетата на младенцев во время грудного вскармливания, матери которых получали глатирамера ацетат по сравнению с 60 младенцами, находящимися на грудном вскармливании, матери которых не получали какой-либо болезнь-модифицирующей терапии. 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

Наиболее частыми в ходе клинических исследований глатирамера ацетата были реакции в месте инъекции. Проведенные плацебо-контролируемые исследования показали, что доля пациентов, сообщивших о данных нежелательных явлениях минимум один раз, составляла 70% для глатирамера ацетата и 37% - для плацебо. Чаще всего в клинических исследованиях и при пострегистрационном опыте применения наблюдались реакции в месте введения: покраснение, боль, уплотнение, зуд, отек, воспаление и гиперчувствительность; редко: липоатрофии и некроз кожи.

Реакция, ассоциированная, по крайней мере, с одним или более симптомов (вазодилатация (приливы жара), 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 наблюдается 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 20 мг ежедневно и 509 пациентов, получавших плацебо в течение 36 месяцев. В трех исследованиях участвовали 269 пациентов с диагнозом ремиттирующий рассеянный склероз, которые получали глатирамера ацетат 20 мг 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

Все нежелательные реакции, наиболее часто наблюдаемые у пациентов, получавших глатирамера ацетат по сравнению с группой плацебо, представлены ниже.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась относительно каждого системно-органный 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 $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), 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, флегмона, фурункулез, пиелонефрит, <i>Herpes zoster</i>
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	Часто	доброкачественные новообразования кожи, новообразования
	Нечасто	рак кожи

(включая кисты и полипы)		
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	дисгевзия, гипертонус, 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, мириаз, атрофия зрительного нерва
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Часто	нарушение слуха
Нарушения со стороны сердца	Часто	ощущение сердцебиения*, тахикардия*
	Нечасто	экстрасистолия, синусовая брадикардия, пароксизмальная тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	вазодилатация*
	Нечасто	варикоз вен
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	одышка*
	Часто	кашель, сезонный ринит
	Нечасто	апноэ, носовое кровотечение, гипервентиляция легких, ларингоспазм,

		легочные нарушения, ощущение застревания пищи в глотке
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	тошнота*
	Часто	аноректальные нарушения, запор, кариес, диспепсия, дисфагия, недержание кала, 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
	Редко	токсический гепатит, поражение печени
	Неизвестно	печеночная недостаточность****
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
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, некроз в месте инъекции

Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто	поствакцинальный синдром
--	---------	--------------------------

* Вероятность возникновения 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.

**** Было зарегистрировано несколько случаев, потребовавших трансплантации печени. 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 анафилактических реакций.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

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: [https://www.ndda.kz /](https://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 и фармакодинамические эффекты

Точный механизм, с помощью которого глатирамера ацетат оказывает свое влияние на пациентов с рассеянным склерозом (РС), полностью не выяснен, но предполагается, что может включать иммуномодуляцию. Исследования на животных и с участием пациентов с РС позволяют предположить, что глатирамера ацетат действует как антиген, индуцируя на периферии регуляторный фенотип антигенпрезентирующих клеток, включая дендритные клетки, моноциты и В-клетки, которые, в свою очередь, модулируют адаптивные функции В- и Т-клеток, индуцируя противовоспалительную и регуляторную секрецию цитокинов.

Является ли терапевтический эффект опосредованным клеточными эффектами, описанными выше, неизвестно, потому что патофизиология РС изучена лишь частично.

Клиническая эффективность и безопасность

Ремиттирующий рассеянный склероз (PPC)

В трех контролируемых исследованиях 269 пациентов получали лечение глатирамера ацетатом. Первое двухлетнее исследование включало 50 пациентов (глатирамера ацетат – 25 пациентов, плацебо – 25 пациентов) с определенным PPC в соответствии с действовавшими на тот момент времени критериями постановки диагноза и имевших, по крайней мере, 2 обострения заболевания за предыдущие два года. Второе исследование включало 251 пациента, получавших лечение в течение 35 месяцев (глатирамера ацетат – 125 пациентов, плацебо – 126 пациентов), третье исследование проводилось в течение 9 месяцев и включало 239 пациентов (глатирамера ацетат – 119 пациентов, плацебо – 120 пациентов), в этом исследовании были те же критерии включения, что и в первых двух исследованиях, и один дополнительный критерий – наличие у пациента по меньшей мере одного очага, накапливающего контраст (гадолиний (Gd)+), визуализируемого на T1-взвешенных МРТ изображениях.

В клинических исследованиях было отмечено значимое уменьшение количества обострений у пациентов с РС, получавших лечение глатирамера ацетатом, по сравнению с группой плацебо.

В самом крупном контролируемом исследовании частота обострений в группе глатирамера ацетата по сравнению с группой плацебо снизилась на 32% (1,98 в группе плацебо и 1,34 в группе глатирамера ацетата).

В настоящее время имеются данные о 103 пациентах, получающих лечение глатирамера ацетатом в течение 12 лет.

Глатирамера ацетат также продемонстрировал превосходство над плацебо во влиянии на параметры МРТ, характерные для ремиттирующего рассеянного склероза.

В контролируемом исследовании 9001/9001Е, включавшее 251 пациента, за которыми наблюдали в течение 35 месяцев (включая дополнительную слепую фазу 9001Е исследования 9001), совокупный процент пациентов, у которых развилась 3-месячная подтвержденное прогрессирование инвалидности составило 29,4% для пациентов, принимавших плацебо, и 23,2% для пациентов, принимавших глатирамера ацетат ($p=0,199$).

Нет доказательств того, что лечение глатирамера ацетатом влияет на прогрессирование инвалидизации, продолжительность и тяжесть рецидивов.

В настоящее время нет данных относительно применения препарата у пациентов с первично- или вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

Клинически изолированный синдром (КИС)

Было проведено одно плацебо-контролируемое клиническое исследование (КИ), включавшее 481 пациента (глатирамера ацетат – 243 пациента, плацебо – 238 пациента), с достоверным единичным монофокальным неврологическим проявлением и МРТ признаками, более вероятными для РС (по крайней мере 2 очага в головном мозге, более 6 мм в диаметре на T2-взвешенных МРТ изображениях) (КИС). Пациенты исключались из исследования, если симптом(ы) можно было объяснить любыми другими заболеваниями, нежели РС. После плацебо-контролируемой фазы исследования пациенты продолжали лечение в открытой фазе (без плацебо): после перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) или после трех лет лечения, в зависимости от того, что наступит раньше. Открытая фаза лечения продолжалась 2 года, при этом общая продолжительность лечения не должна была превышать 5 лет. Из 243 пациентов, изначально распределенных в группу лечения глатирамера ацетатом, 198 пациентов продолжили терапию в открытой фазе исследования. Из 238 пациентов, изначально распределенных в группу плацебо, 211 пациентов перешли в группу лечения глатирамера ацетатом во время открытой фазы исследования.

Во время плацебо-контролируемой фазы КИ продолжительностью 3 года, глатирамера ацетат статистически достоверно замедлял переход от КИС в клинически диагностируемый РС (в соответствии с критериями Позера), снижая риск трансформации на 45% (Hazard Ratio/отношение рисков = 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) [0,40; 0,77], $p=0.0005$). Доля пациентов, у которых КИС переходил в КДРС, составила 43% в группе плацебо и 25% в группе пациентов, получавших глатирамера ацетат.

Положительный лечебный эффект по сравнению с плацебо был также продемонстрирован во влиянии на количество новых очагов в головном мозге, визуализируемых на T2-взвешенных изображениях и объем очагов на T2-взвешенных изображениях по данным МРТ.

Для выявления популяции с высоким риском развития второго приступа были проведены ретроспективные субгрупповые анализы пациентов с различными исходными характеристиками. У пациентов с исходной МРТ с хотя бы одним поражением T1, усиленным Gd, и 9 или более поражениями T2 переход в КДРС произошел у 50% пациентов, принимавших плацебо, против 28% пациентов, принимавших глатирамера ацетат через 2,4 года. У пациентов с 9 и более поражениями T2 на исходном уровне конверсия в КДРС наблюдалась у 45 % пациентов, принимавших плацебо, против 26 %,

принимавших глатирамера ацетат, через 2,4 года. Однако влияние раннего лечения глатирамера ацетатом на долгосрочную эволюцию заболевания неизвестно даже в этих подгруппах высокого риска, поскольку исследование было направлено в основном на оценку времени до второго события. В любом случае, лечение должно рассматриваться только для пациентов, относящихся к группе высокого риска. Эффект, продемонстрированный в плацебо-контролируемой фазе, сохранялся в долгосрочном периоде наблюдения до 5 лет. Время прогрессирования от первого клинического проявления до развития КДРС было более продолжительным при более раннем лечении глатирамера ацетатом по сравнению с отсроченным лечением, что отражает снижение риска на 41% при более раннем лечении по сравнению с более поздним (отношение рисков = 0,59; 95% ДИ [0,44; 0,80], p -величина=0,0005). Доля пациентов в группе отсроченного начала лечения, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, была выше (49,6%) по сравнению с группой раннего начала лечения (32,9%).

Последовательный эффект в пользу раннего лечения по сравнению с отсроченным лечением в течение времени был продемонстрирован для годового количества поражений за весь период исследования в новых очагах с усилением T1 Gd (уменьшение на 54%; $p<0,0001$), новых очагов T2 (уменьшение на 42%; $p<0,0001$) и новых гипоинтенсивных очагов T1 (уменьшение на 52%; $p<0,0001$). Эффект уменьшения в пользу раннего лечения по сравнению с отсроченным также наблюдался для общего количества новых T1 Gd очагов (уменьшилось на 46%; $p=0,001$), объема T1 Gd очагов (средняя разница -0,06 мл; $p<0,001$), а также общего количества новых T1 гипоинтенсивных очагов (уменьшилось на 46%; $p<0,001$), измеренных за весь период исследования.

Заметных различий между когортами с ранним и отсроченным началом лечения не наблюдалось ни по объему гипоинтенсивного очага T1, ни по атрофии мозга за 5 лет. Однако анализ атрофии мозга по последнему наблюдаемому значению (с поправкой на воздействие лечения) показал снижение в пользу раннего лечения глатирамера ацетатом (средняя разница в процентном изменении объема мозга составила 0,28%; $p=0,0209$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

5.3. Данные доклинических исследований

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, репродуктивной токсичности, генотоксичности или канцерогенности, не указывают на наличие вредных факторов для человека, кроме данных, уже включенных в разделы данной общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП). Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике, невозможно определить допустимые пределы концентрации у человека в сравнении с животным. У небольшого числа крыс и обезьян, которым вводили по меньшей мере в течение 6 месяцев, отмечалось отложение иммунных комплексов в почечных клубочках. У сенсibilизированных животных (морских свинок и мышей) после введения препарата отмечалась анафилаксия. 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

Если у пациента нет возможности хранить шприцы с препаратом ТИМЕКСОН в холодильнике, то допускается хранение при температуре от 15 до 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

При производстве на АО «БИОКАД», Россия:

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

бутилкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень из бромбутилкаучука и штоком поршня.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 28 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем и картонными вкладышами помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 28 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия.

При производстве на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:

По 1 мл препарата в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса.

На каждый шприц наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и покрывного материала ПЭТ/ПВД.

По 28 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем и картонными вкладышами или 4 комплекта по 7 контурных ячейковых упаковок скрепленных между собой с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 28 шт.

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

Только для одноразового использования.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

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.

Электронная почта: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

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

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

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.

Электронная почта: biocad@biocad.ru

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003579)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02 ноября 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» <https://eec.eaeunion.org/>