

Глюцеразим

*«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «04» қаңтар
№ N059417 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН*

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

Саудалық атауы
Глюцеразим

Халықаралық патенттелмеген атауы
Имиглюцераза

Дәрілік түрі, дозасы
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 400 ӘБ

Фармакотерапиялық тобы

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Асқазан-ішек жолы ауруларын және зат алмасу бұзылуларын емдеуге арналған басқа препараттар. Ферменттік препараттар. Имиглюцераза.
АТХ коды А16АВ02.

Қолданылуы

Осы аурудың клиникалық маңызы бар неврологиялық емес белгілері бар, бірінші типті Гоше ауруы диагнозы расталған (нейронопатиялық көріністерсіз) немесе үшінші типтегі (созылмалы нейронопатиялық көріністерімен) пациенттерді ұзақ фермент орын басу емі үшін.

Гоше ауруының неврологиялық емес көріністеріне мынадай симптомдардың бірі немесе одан көбі жатады:

- анемия (темір тапшылығы сияқты басқа себептерді қоспағанда)
- тромбоцитопения
- сүйек аурулары (D дәрумені тапшылығы сияқты басқа себептерді қоспағанда)
- гепатомегалия немесе спленомегалия

Глюцеразим

Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Глюцеразим препаратының белсенді немесе қосымша затының кез келгеніне жоғары сезімталдық.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Препараттың басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілген жоқ. Сондықтан Глюцеразим препаратын басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

Арнайы ескертулер

Гоше ауруы бар пациенттерді емдеген кезде емдеуші дәрігерлерге осы патологияны емдеу тәжірибесі бар дәрігерлермен кеңесу қажет.

Препараттың құрамында натрий бар және 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісімен сұйылтылғаннан кейін вена ішіне енгізіледі. Сұйылтылғаннан кейінгі инфузиялық ерітіндіде 1.24 ммоль натрий бар. Бұл ақпаратты натрий қолданылуы бақыланатын диетадағы пациенттерге препаратты тағайындағанда ескеру қажет.

Аса жоғары сезімталдық

Скринингтік иммуноферменттік талдауды (ИФТ) пайдалана отырып алынған және радиоиммунопреципитациялық талдау барысында расталған деректер емдеудің бірінші жылы ішінде имиглюцеразаға IgG антиденелердің ем алатын пациенттердің шамамен 15% - да түзілетіндігін көрсетеді. Мұндай пациенттерде IgG антиденелердің қалыптасуы емнің алғашқы 6 айы ішінде болуы мүмкін және емнің 12-ші айынан кейін имиглюцеразаға антиденелер сирек пайда болады деп болжайды. Осыған байланысты, емге жауап төмендеуіне күдіктенген кезде имиглюцеразаға IgG антиденелерінің деңгейіне мерзімді мониторинг жүргізу ұсынылады. Имиглюцеразаға антиденесі бар пациенттерде жоғары сезімталдық реакциялары дамуының жоғарырақ қаупі бар. Егер пациентте жоғары сезімталдықтың болжамды реакциялары дамыса, имиглюцеразаға антиденелердің болуына зерттеу жүргізу ұсынылады. Құрамында протеин бар басқа препараттарды қолданудағы сияқты аллергиялық типтегі жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларының дамуы мүмкін, бірақ олар сирек туындайды. Мұндай реакциялар туындаған кезде препараттың инфузиясын дереу тоқтатып және тиісті шаралар қолдану керек. Шұғыл емнің қолданыстағы медициналық стандарттарын сақтау қажет. Егер пациенттерде Цередазге (алглюцеразға) антиденелердің пайда болуы немесе аса жоғары сезімталдық симптомдарының пайда болуы тіркелген болса, имиглюцеразамен емдеу сақтықпен жүргізілуі тиіс.

Өкпе гипертензиясы

Өкпе гипертензиясы-Гоше ауруының белгілі асқынуы болып табылады. Анамнезінде спленэктомиясы бар пациенттерде өкпе гипертензиясы дамуының жоғары қаупі бар. Имиглюцеразамен емдеу көп жағдайда спленэктомия жүргізу қажеттілігін төмендетеді, ал имиглюцеразамен емнің ерте басталуы өкпе

гипертензиясының даму қаупін төмендетті. Гоше ауруы диагнозын қойғаннан кейін және одан әрі өкпе гипертензиясының симптомдарын анықтау үшін тұрақты тексеру ұсынылады.

Өкпелік гипертензия диагнозы қойылған пациенттер, атап айтқанда, Гоше ауруын бақылау үшін имиглюцеразаның барабар дозасын алуы тиіс, сондай-ақ оларда өкпелік гипертензияны емдеу үшін арнайы емдеуді қолдану қажеттігіне бағалау жүргізілуі тиіс.

Педиатрияда қолдану

Балалар үшін дозаны түзету қажет емес.

Жүктілік немесе лактация кезінде қолдану

Жүктілік кезінде имиглюцеразаны пайдалану Гоше ауруының симптомдарын бақылауға мүмкіндік береді деп болжай алатын жүктіліктің 150 нәтижесі туралы шектеулі деректер ғана бар (бірінші кезекте өздігінен болған есептер мен әдебиеттерді шолу негізінде).

Сонымен қатар, статистикалық деректер аз болуына қарамастан бұл деректер имиглюцеразаны қолдану кезінде шарана үшін туа біткен уыттылықтың жоқтығын көрсетеді. Шарананың өлімі сирек тіркелген және бұның имиглюцеразаны пайдаланумен немесе бұрыннан бар Гоше ауруына байланысты болғаны түсініксіз. Препараттың жүктілік, эмбрионалды/құрсақшілік дамуына, босану мен босанудан кейінгі дамуға әсерін бағалауға қатысты ешқандай *in vivo* зерттеу жүргізілген жоқ. Имиглюцеразаның плацента арқылы дамып келе жатқан ұрыққа өтетіні белгісіз. Гоше ауруы бар жүкті әйелдерде және жүкті болғысы келетіндер үшін «пайда-қаупінің» арақатынасына бағалау жүргізу қажет. Жүктілік кезінде және босанғаннан кейінгі кезеңде Гоше ауруы бар пациенттерде аурудың жоғары белсенділік кезеңі байқалуы мүмкін, бұл қаңқалық асқынулардың жоғары қатерімен, цитопения өршуімен, қан кетумен және қан құюға қажеттіліктің артуымен көрінеді. Жүктілік те, лактация да анадағы кальций алмасуына стресстік әсер етеді және сүйек тінінің қайта модельдену үдерісін тездететіні белгілі. Бұл Гоше ауруы кезінде сүйек өзгерістерінің айқындық дәрежесіне үлес қосуы мүмкін.

Оңтайлы нәтижеге жету үшін Гоша ауруы бар әйелдерге жүкті болғанға дейін имиглюцеразамен емдеуді бастау мүмкіндігін қарастыру керек.

Имиглюцеразамен ем алатын әйелдерде жүктілік кезінде емдеуді жалғастыру қажеттілігін қарастыру керек.

Жүктіліктің және Гоше ауруының клиникалық көріністерінің мұқият мониторингі пациенттің қажеттіліктеріне және емдік жауапқа байланысты дозаны жеке таңдау үшін қажет.

Препараттың әсер етуші затының емшек сүтіне өтетіні немесе өтпейтіні туралы деректер жоқ, алайда, емшекпен емізу кезінде бұл фермент баланың асқазан-ішек жолына түсуі ықтимал. Препаратты емізетін аналарға қолданған кезде сақ болу керек.

Глюцеразим

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Дәрілік препараттың жағымсыз реакцияларын ескере отырып, автокөлікті немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару кезінде сақ болу керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Емдеу Гоше ауруын емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Дозалау режимі

Гетерогендік және Гоше ауруының мультижүйелік табиғаты салдарынан дозалау режимі әрбір пациент үшін жеке болуы және аурудың клиникалық көріністерін жан-жақты бағалауға негізделуі тиіс.

Пациенттің емдеуге жеке реакциясын айқын анықтағаннан кейін ғана (аурудың барлық тиісті клиникалық көріністеріне қатысты) препаратты енгізу дозасы мен жиілігіне түзетулер немесе қол жеткізілген клиникалық жағдайдың оңтайлы көрсеткіштерін ұстап тұру үшін немесе одан әрі қалыпқа келтірілмеген клиникалық көрсеткіштерді жақсарту үшін жүргізілуі мүмкін.

Дозалаудың әртүрлі режимдері аурудың кейбір немесе барлық неврологиялық емес көріністеріне қатысты тиімділікті көрсетті. Бастапқы дозаларды 60 ЭБ / кг әр 2 апта сайын бір рет қолдану 6 ай емнің ішінде гематологиялық және висцералды параметрлердің жақсарғанын көрсетті, ал емдеуді жалғастыру сүйек зақымдануының үдеуінің тоқтатылуына немесе айқын көрінуін азайтуға әкелді. Дене салмағының 15 ЭБ / кг дозасын қолдану 2 апта ішінде бір рет гематологиялық көрсеткіштердің жақсаруын және органомегалияның қысқаруын көрсетті, бірақ сүйек жүйесінің параметрлеріне әсер етпеді. Әдетте қолданылатын және пациент үшін ең ыңғайлы инфузия жиілігі екі аптада бір ретті құрайды. Деректердің көпшілігі инфузия жүргізудің осы жиілігіне қатысты ұсынылған.

Балаларда қолдану

Балаларға арналған дозаны арнайы таңдаудың қажеті жоқ.

Гоше ауруының созылмалы нейронопатиялық белгілері бар пациенттерде неврологиялық симптомдарға қатысты препараттың тиімділігін зерттеу жүргізілген жоқ, сондықтан бұл көріністерді емдеу үшін дозалаудың арнайы режимі белгіленбеген.

Енгізу әдісі және жолы

Венаішілік инфузияға арналған.

Препараттың әрбір құтысы тек бір рет қолдануға арналған.

Қалпына келтірілгеннен және сұйылтылғаннан кейін препаратты венаішілік инфузия жолымен енгізеді (қалпына келтірілген ерітіндіні және инфузияға арналған ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Алғашқы инфузияларда Глюцеразим препаратын дене салмағына қарай ми-

нутына 0.5 ӘБ /кг аспайтын жылдамдықпен енгізу қажет. Кейіннен инфузия жылдамдығы ұлғайтылуы мүмкін, бірақ минутына дене салмағынана қарай 1 ӘБ / кг аспауы тиіс. Инфузия жылдамдығын арттыру медицина қызметкерінің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Глюцеразим препаратының инфузиясын препаратты бірнеше ай бойы енгізуге жақсы реакция байқалған пациенттерде үй жағдайында жүргізуге болады. Үйде препаратты енгізу мүмкіндігі туралы шешім емдеуші дәрігердің тиісті бағалауы мен ұсынымдарын алғаннан кейін қабылданады.

Пациенттің өзіне немесе күтімді жүзеге асыратын тұлғаға глюцеразим препаратының инфузиясын жүргізуі үшін клиника жағдайында медициналық қызметкер дайындауын талап етеді. Пациентке немесе оған күтім жасайтын адамға инфузия жүргізу техникасы және күнделік жүргізу қажеттілігі түсіндіріледі. Инфузия барысында жағымсыз құбылыстар пайда болған пациенттерге **дереу инфузияны тоқтату** және медициналық көмекке жүгіну қажет. Кейінгі инфузиялар клиника жағдайында жүргізілуі мүмкін. Инфузияның дозасы мен жиілігі оларды үйде жүргізген кезде өзгермеуі тиіс, сондай-ақ медицина қызметкерінің бақылауынсыз өзгермеуі тиіс.

Қалпына келтірілген ерітіндіні дайындау

Лиофилизатты қалпына келтіру асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау үшін құрамы қалпына келтірілуі тиіс лиофилизаты бар құтылардың санын алдын ала анықтайды. Кейбір жағдайларда құтылардың ішіндегісі толық қолданылмай қалмау үшін дозаны аздап өзгертуге жол беріледі. Дозалар толық құтылардың санына сәйкес келетін ең жақын шамаға дейін, бірақ ай сайын енгізілетін доза айтарлықтай өзгермейтіндей дөңгелектелуі мүмкін. Лиофилизаты бар құтыны тоңазытқыштан алады. Инесі бар шприцтің көмегімен құтыға (құтыларға) 10.2 мл инъекцияға арналған су енгізеді, құты қабырғасына ағысты бағыттайды. Лиофилизатқа су ағызғанда көбік түзілуі мүмкін. Лиофилизат толық ерігенше құтыны абайлап сілкіді және пайда болған көбікті тұндыру үшін 5 минутқа жуық ұстап тұрады. Ерітіндінің сыртқы түрін көзбен шолып бағалайды. Ол мөлдір немесе бұлыңғырланатын, түссіз немесе сарғыш түсті болуы және көрінетін механикалық қосылыстары болмауы тиіс. Ерітіндіні көзге көрінетін механикалық қосылыстары немесе ерітіндінің түсі өзгерген кезде пайдалануға болмайды.

Қалпына келтірілген ерітіндіде 1 мл-де 40 ӘБ имиглюцераза болады (400 ӘБ/10 мл). Қалпына келтірілген ерітіндінің алынатын көлемі әрбір құтыдан 10.0 мл құрайды.

Қалпына келтірілген ерітінді дереу пайдаланылуы тиіс. Егер инфузия қандай да бір себептермен кейінге қалдырылса, қалпына келтірілген ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде, 2°C-тан 8°C-ге дейінгі температурада 24 сағаттан асырмай, мұздатып қатырмай немесе ерітінді дайындау бақыланатын асептикалық жағдайларда жүргізілсе, 25°C-тан аспайтын температурада 8 сағаттан

Глюцеразим

асырмай сақтауға рұқсат етіледі. Сақтау жағдайы мен ұзақтығы үшін ерітіндіні дайындаған маман жауап береді. Осы мерзім аяқталғаннан кейін пайдаланылмаған ерітінді утилизациялануы тиіс.

Инфузияға арналған ерітінді дайындау

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Тағайындалған дозаға байланысты, белсенділігі сәйкес бірнеше құтыдағы қалпына келтірілген ерітінділерді біріктіреді. Қалпына келтірілген ерітіндінің есептелген көлемі 100 - 200 мл көлеміндегі инфузия үшін 0.9% натрий хлориді ерітіндісі бар Қалпына келтірілген ерітіндінің есептелген көлемін құтысынан (құтылардан) 100 - 200 мл көлеміндегі инфузияға арналған 0.9% натрий хлориді ерітіндісі бар инфузиялық құтыға/пакетке ауыстырылады. Араластыру кезінде көбіктенуді болдырмау үшін инфузиялық құтыны/пакетті 1 минут бойы абайлап аударады және венаішілік инфузияға кіріседі.

Инфузияға арналған дайындалған ерітінді дереу пайдаланылуы тиіс. Пайдаланылмаған инфузиялық ерітінді және пайдаланылған тұтынылған медициналық материалдары утилизациялауға жатады.

Артық дозаланған жағдайда қолданылуы қажет шаралар:

Препараттың артық дозалану жағдайлары туралы хабарланбаған. Пациенттерде екі аптада бір рет 240 ЭБ /кг дейін доза қолданылды.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда (қажет болса) қабылдау керек шаралар

Жағымсыз реакциялар пайда болу жиілігі бойынша жіктеледі (жиі - $\geq 1/100$ бастап $< 1/10$ дейін, жиі емес – $\geq 1/1000$ бастап $< 1/100$ дейін, сирек – $\geq 1/10000$ бастап $< 1/1000$ дейін) және төменде берілген.

Жиі

- ентигу*, жөтел*
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- есекжем/ангионевроздық ісіну*, қышыну*, бөртпе*

Жиі емес

- бас айналуы*, бас ауыруы*, парестезия*
- тахикардия*, цианоз*
- қан кернеулері*, гипотензия*
- құсу, жүрек айнуы, іштің түйіліп ауырулары, диарея
- артралгия, арқадағы ауырулар *
- жайсыздық сезіну, инъекция орнының ашытуы және ісінуі, инъекция

орнының стерильді абсцесі, кеуде қуысы аумағының жайсыздығы*, қызба, қалтырау, шаршау сезімі

Сирек

- анафилаксиялық реакция

Пациенттердің шамамен 3% - да аса жоғары сезімталдықты куәландыратын симптомдар (жоғарыда көрсетілген*) анықталды. Олар инфузия барысында немесе одан кейін бірден тіркелген. Әдетте, мұндай симптомдар антигистаминдік препараттарын және/немесе глюкокортикоидтарды қолданумен басылады.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған жағдайда медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе тікелей, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық мәліметтер базасына хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Лиофилизаты бар бір құтының ішінде

*белсенді зат: 400 ӘБ * имиглюцераза (rGCR).*

қосымша заттар: маннитол -320 мг, натрий цитратының дигидраты– 145 мг, лимон қышқылы моногидраты – 10 мг, полисорбат 80 – 1 мг.

* паранитрофенил β-D-глюкопиранозид синтетикалық субстратының 1мкмоль гидролизін 1 минутта (37±0.2)°С температурада катализдейтін имиглюцераза мөлшері

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Ақтан жеңіл сарғыш реңді ақ түске дейінгі аморфты масса.

Қалпына келтірілген ерітінді. Мөлдiр немесе бұлыңғырланатын, түссiз немесе сарғыш түсті ерітінді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Бірінші ашылуына бақылауы бар, алюминий-пластик (flip-off) қалпақшаларымен қасуырылған, резеңке лиофильді тығындармен тығындалған I гидротиттік класты шыны құтыларда 400 ӘБ препараттан.

Препараты бар әрбір құтыға өзі желімденетін заттаңба жапсырылады.

Препараты бар және медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулығы бар 1 құты картон қорапшаға салынады.

Глюцеразим

Алдыңғы және артқы қырлары бар қорапшаның қақпағы мен түбінің түйіспелеріне бірінші ашылуын бақылау үшін таңбаланбаған өзі желімденетін заттаңба жапсырылады.

Сақтау мерзімі

2,5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 құрылыс

Тел. (7212)90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы:

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 құрылыс

Тел. (7212)90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттардың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 құрылыс

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212)90-65-49

e-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz, сайт: www.kphk.kz

Глюцеразим

*УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «04» января 2023 г.
№ N059417*

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

Торговое наименование

Глюцеразим

Международное непатентованное название

Имиглюцераза

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушения обмена веществ другие. Ферментные препараты. Имиглюцераза.

Код АТХ А16АВ02.

Показания к применению

Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания.

К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа)
- тромбоцитопения
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D)
- гепатомегалия или спленомегалия

Глюцеразим

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ препарата Глюцеразим.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследований взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Поэтому препарат Глюцеразим не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Специальные предупреждения

При ведении пациентов с болезнью Гоше, лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии.

Препарат содержит натрий, и вводится внутривенно после разведения 0.9% раствором хлорида натрия. После разведения инфузионный раствор содержит 1.24 ммоль натрия. Эту информацию необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с контролируемым потреблением натрия.

Гиперчувствительность

Данные, полученные с использованием скринингового иммуноферментного анализа (ИФА) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационного анализа свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6-ти месяцев терапии, и, что после 12 месяцев терапии антитела к имиглюцеразе образуются редко. В связи с этим, при подозрении на снижение ответа на терапию, рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня IgG антител к имиглюцеразе. У пациентов, имеющих антитела к имиглюцеразе, существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности. Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглюцеразе.

Как и при применении, других протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа, но они возникают редко. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию препарата и предпринять соответствующие меры. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты неотложной терапии.

Если у пациентов было зарегистрировано образование антител к Цередазе (алглюцеразе) или появление симптомов гиперчувствительности, лечение имиглюцеразой должно проводиться с осторожностью.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Пациенты со спленэктомией в анамнезе имеют повышенный риск развития легочной гипертензии. Лечение имиглюцеразой в большинстве случаев снижает потребность

в проведении спленэктомии, а раннее начало терапии имиглуцеразой снижало риск развития легочной гипертензии. Рекомендовано регулярное обследование на предмет выявления симптомов легочной гипертензии после постановки диагноза болезнь Гоше и в дальнейшем.

Пациенты, которым поставлен диагноз легочная гипертензия, в частности, должны получать адекватные дозы имиглуцеразы для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка на предмет необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.

Применение в педиатрии

Для детей коррекция дозы не требуется.

Применение во время беременности или лактации

Имеются лишь ограниченные данные о 150 исходах беременности (в первую очередь на основе спонтанных отчетов и обзоров литературы), позволяющие предположить, что использование имиглуцеразы, позволяет контролировать симптомы болезни Гоше во время беременности. Кроме того, эти данные показывают отсутствие врожденной токсичности для плода при применении имиглуцеразы, хотя статистических данных мало. Гибель плода регистрировалась редко, и не ясно, было ли это связано с использованием имиглуцеразы или имеющейся болезнью Гоше.

Никаких исследований *in vivo* не проводилось в отношении оценки воздействия препарата на беременность, эмбриональное/внутриутробное развитие, роды и послеродовое развитие. Не известно, проникает ли имиглуцеразы через плаценту в развивающийся плод.

У беременных с болезнью Гоше и для тех, кто собирается забеременеть, необходимо проводить оценку соотношения «польза-риск». При беременности и в послеродовом периоде у пациенток с болезнью Гоше может наблюдаться период повышенной активности заболевания, что проявляется повышенным риском скелетных осложнений, обострением цитопении, кровотечениями и повышением потребности в переливании крови. Как известно, и беременность и лактация оказывают стрессовое влияние на обмен кальция у матери и ускоряют процесс ремоделирования костной ткани. Это может вносить вклад в степень выраженности костных изменений при болезни Гоше.

Следует рекомендовать рассмотреть возможность начала терапии имиглуцеразой женщинам с болезнью Гоше до наступления беременности для достижения оптимального результата. У женщин, получающих лечение имиглуцеразой, нужно рассмотреть необходимость продолжения лечения во время беременности. Тщательный мониторинг беременности и клинических проявлений болезни Гоше необходим для индивидуального подбора дозы в зависимости от потребностей пациента и терапевтического ответа.

Нет данных о том, проникает ли действующее вещество препарата в грудное молоко или нет, однако, вероятнее всего, при грудном вскармливании данный фер-

Глюцеразим

мент поступает в желудочно-кишечный тракт ребенка. При применении препарата кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая нежелательные реакции лекарственного препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

Рекомендации по применению

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения болезни Гоше.

Режим дозирования

Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы и частоты введения препарата либо для поддержания уже достигнутых оптимальных показателей клинического состояния, либо для последующего улучшения тех клинических показателей, которые еще не были нормализованы.

Различные режимы дозирования продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех не неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз 60 ЕД/кг однократно каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических и висцеральных параметров в течение 6 месяцев терапии, а продолжение лечения приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшало выраженность костных поражений. Применение доз по 15 ЕД/кг массы тела однократно в течение 2 недель продемонстрировало улучшение гематологических показателей и сокращение органомегалии, но не повлияло на параметры костной системы. Обычно используемая и наиболее удобная для пациента частота проведения инфузий составляет один раз в две недели. Большинство данных представлено именно в отношении этой частоты проведения инфузий.

Применение у детей

Нет необходимости в специальном подборе дозы для детей.

Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у пациентов с хроническими нейронопатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен.

Метод и путь введения

Для внутривенной инфузии.

Каждый флакон препарата предназначен только для однократного применения.

После восстановления и разведения препарат вводят путем внутривенных инфузий (см. инструкцию при приготовлению восстановленного раствора и раствора для инфузий).

При первых инфузиях препарата Глюцеразим необходимо вводить со скоростью, не превышающей 0.5 ЕД/кг массы тела в минуту. Впоследствии скорость инфузии может быть увеличена, но не должна превышать 1 ЕД/ кг массы тела в минуту. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника.

Инфузию препарата Глюцеразим можно проводить в домашних условиях у пациентов, у которых отмечалась хорошая реакция на введение препарата в течение нескольких месяцев. Решение о возможности введения препарата дома принимается после получения соответствующей оценки и рекомендаций лечащего врача. Инфузия препарата Глюцеразим самим пациентом или лицом, осуществляющим уход, требует подготовки, проводимой медицинским работником в условиях клиники. Пациенту или лицу, осуществляющему за ним уход, объясняется техника проведения инфузии и необходимость ведения дневника.

Пациентам, у которых появились нежелательные явления в ходе инфузии, необходимо **немедленно прекратить инфузию** и обратиться за медицинской помощью. Последующие инфузии могут проводиться в условиях клиники. Доза и частота инфузий не должны изменяться при проведении их дома, а также не должны изменяться без наблюдения медицинского работника.

Приготовление восстановленного раствора

Восстановление лиофилизата должно проводиться в асептических условиях.

Предварительно определяют количество флаконов с лиофилизатом, содержимое которых должно быть восстановлено для приготовления раствора для инфузий. В некоторых случаях, допускается небольшое изменение дозы во избежание неполного использования содержимого флаконов. Дозы могут округляться до наиболее близкой величины, соответствующей числу полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Флакон(ы) с лиофилизатом достают из холодильника. С помощью шприца с иглой во флакон(ы) вводят по 10.2 мл воды для инъекций, направляя струю по стенке флакона. При попадании струи воды на лиофилизат возможно образование пены. Осторожно покачивают флакон до полного растворения лиофилизата и выдерживают около 5 минут для осаждения появившейся пены. Визуально оценивают внешний вид раствора. Он должен быть прозрачным или опалесцирующим, бесцветным или желтоватого цвета и не содержать видимых механических включений. Не следует использовать раствор при наличии в нем видимых механических включений или изменении цвета раствора.

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл (400 ЕД/10 мл). Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 10.0 мл.

Глюцеразим

Восстановленный раствор должен использоваться немедленно. Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение восстановленного раствора в защищенном от света месте не более 24 часов при температуре от 2°C до 8°C, без замораживания, или при температуре не выше 25°C не более 8 часов, при условии, что приготовление раствора происходило в контролируемых асептических условиях. Ответственность за условия и продолжительность хранения несет специалист, готовивший раствор. По окончании этого срока неиспользованный раствор подлежит утилизации.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях.

В зависимости от назначенной дозы, объединяют восстановленные растворы из нескольких флаконов с соответствующей активностью. Рассчитанный объем восстановленного раствора переносят из флакона(ов) в инфузионный флакон/пакет, содержащий натрия хлорид раствор 0.9% для инфузий в объеме 100 - 200 мл. Для перемешивания осторожно переворачивают инфузионный флакон/пакет во избежание пенообразования в течение 1 мин и приступают к внутривенной инфузии. Приготовленный раствор для инфузий должен использоваться немедленно. Неиспользованный инфузионный раствор и использованные расходные медицинские материалы подлежат утилизации.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки:

Не сообщалось о случаях передозировки препарата. У пациентов использовались дозировки до 240 ЕД/кг однократно раз в две недели.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Нежелательные реакции классифицированы по частоте возникновения (часто - от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко – от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и представлены ниже.

Часто

- одышка*, кашель*
- реакции гиперчувствительности
- крапивница/ангионевротический отек*, зуд*, сыпь*

Нечасто

- головокружение*, головная боль*, парестезия*
- тахикардия*, цианоз*
- приливы*, гипотензия*
- рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея

- артралгия, боли в спине*
- чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство усталости

Редко

- анафилактические реакции

Всего приблизительно у 3% пациентов были выявлены симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности (обозначенные * выше). Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон с лиофилизатом содержит

активное вещество: 400.0 ЕД* имиглюцеразы (rGCR).

вспомогательные вещества: маннитол -320 мг, натрия цитрата дигидрат – 145 мг, лимонная кислота моногидрат – 10 мг, полисорбат 80 – 1 мг.

* количество имиглюцеразы, катализирующее гидролиз 1мкмолья синтетического субстрата паранитрофенил β-D-глюкопиранозида за 1 мин при температуре (37±0.2)°C.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или желтоватого цвета раствор.

Форма выпуска и упаковка

По 400 ЕД препарата в стеклянные флаконы I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми лиофильными с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми (flip-off) с контролем первого вскрытия.

На каждый флакон с препаратом наклеивают этикетки самоклеящиеся.

1 флакон с препаратом и с инструкцией по медицинскому применению на казах-

Глюцеразим

ском и русском языках помещают в пачку из картона.

На стыки крышки и дна пачки с передней и задней гранями наклеивают немаркированные самоклеящиеся этикетки для контроля первого вскрытия.

Срок хранения

2,5 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

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

Тел. (7212) 90-80-51, факс(7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Держатель регистрационного удостоверения:

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

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

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

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

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

e-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz , сайт: www.kphk.kz