

Полный цикл производства
препарата ГЛУРАЗИМ®
осуществляется компанией
АО «ГЕНЕРИУМ»
на территории России



ГЛУРАЗИМ®

ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

**Первый российский биоаналог имиглюцеразы,
разработанный и исследованный в соответствии
с требованиями ЕМА¹⁻⁴**

Единый подход к разработке – залог появления
качественных биоаналоговых препаратов в России



Generium
Pharmaceutical

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЛУРАЗИМ® (ИМИГЛЮЦЕРАЗА)²

Содержит имиглюцеразу – рекомбинантный аналог лизосомальной бета-глюкоцереброзидазы человека⁵

Компенсирует функциональную недостаточность ферментативной активности бета-глюкоцереброзидазы

Предотвращает накопление избыточного количества глюкозилцерамида в лизосомах макрофагов

Показания к применению²

Длительная ферментозаместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше I типа (без нейронопатических проявлений) или III типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями)⁵, имеющих 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.

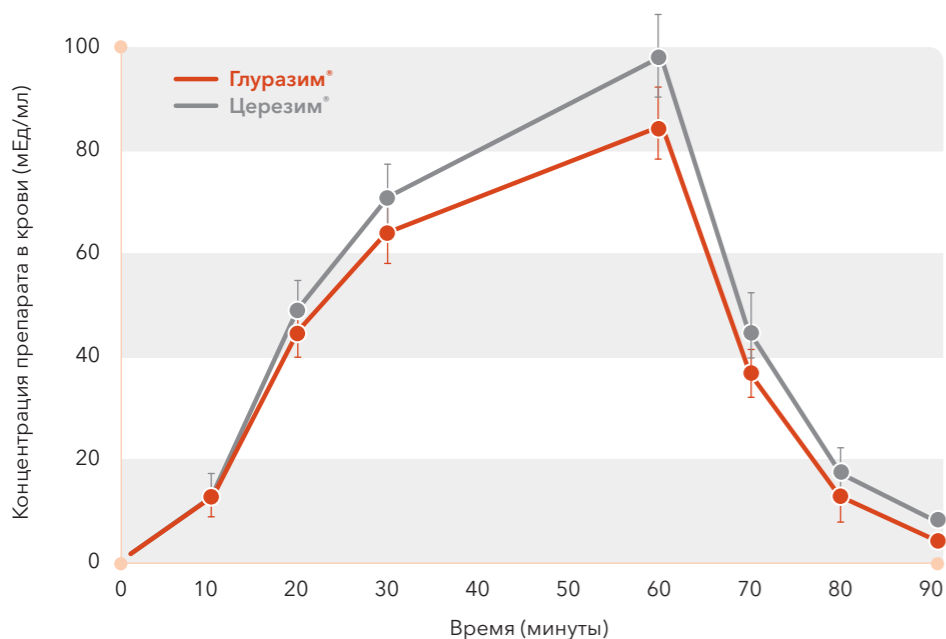
Клинические исследования Глуразима проведены в соответствии с рекомендациями ЕМА для биоаналогов, содержащих биотехнологические белки в качестве активных субстанций^{3,4}

- Сравнение с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом проводится поэтапно для доказательства сопоставимости вначале фармакокинетических и фармакодинамических свойств, затем эффективности и безопасности;
- Сопоставимость биоаналога и оригинального (референтного) препарата считается доказанной при отсутствии достоверных отличий эффективности (не меньшая эффективность) в сравнении с оригинальным препаратом;
- Сравнительная оценка безопасности в клинических исследованиях включает в себя обязательную оценку иммуногенности;
- Оценка безопасности биоаналога в рамках клинических исследований проводится по стандартной программе, вместе с тем после регистрации препарата оценка его безопасности продолжается производителем в рамках системы фармаконадзора согласно разработанному плану управлению рисками и другим стандартным мерам по контролю безопасности.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ I ФАЗЫ

Открытое рандомизированное сравнительное перекрестное клиническое исследование безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® и Церезим® в дозе 30 Ед/кг после однократного внутривенного введения с последующей оценкой безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® в дозе 60 Ед/кг после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев⁶

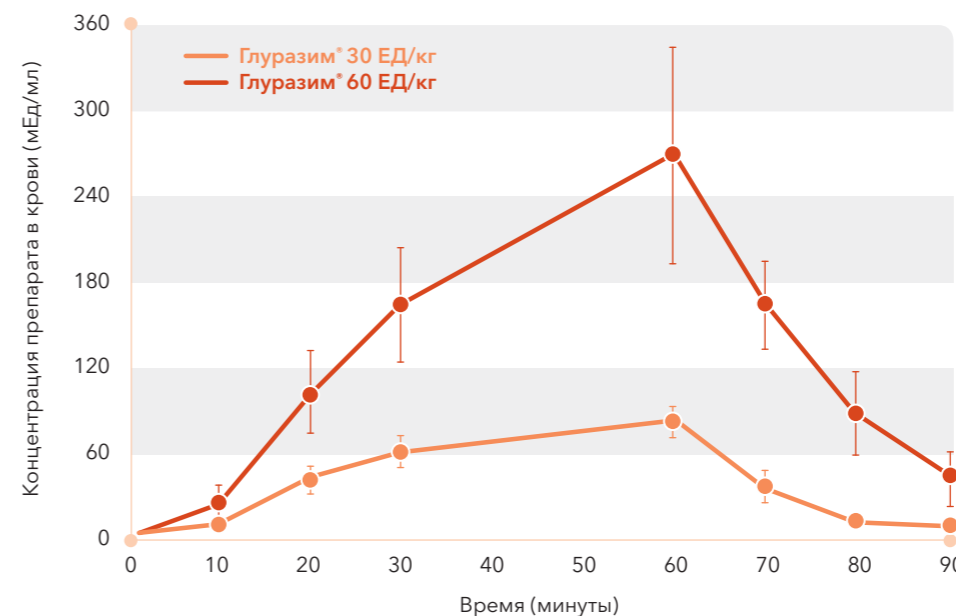
Фармакокинетические кривые после перекрестного введения препаратов Глуразим® и Церезим® 18 здоровым добровольцам



Глуразим® и Церезим® характеризуются высокой степенью сходства всех фармакокинетических параметров⁶

Рассчитанный 90% доверительный интервал для соотношения изучаемых фармакокинетических параметров двух препаратов находится в пределах допустимого диапазона от 80% до 125%, что подтверждает фармакокинетическую эквивалентность препаратов Глуразим® и Церезим®⁶

Фармакокинетические кривые после введения препарата Глуразим® здоровым добровольцам разных групп в дозах 30 Ед/кг и 60 Ед/кг



Препарат Глуразим® имеет нелинейную зависимость основных фармакокинетических параметров от введенной дозы 30 Ед/кг и 60 Ед/кг⁶

Нежелательные явления, развившиеся у здоровых добровольцев после введения препаратов Глуразим® и Церезим®

Нежелательные явления	Глуразим®		Церезим®	
	Связанные с препаратом	Не связанные с препаратом	Связанные с препаратом	Не связанные с препаратом
Гиперкалиемия	0	2	0	0
Снижение уровня гемоглобина	0	1	0	0
Диарея	0	1	0	0
Гипотония	0	0	1	0
Повышение уровня эозинофилов	0	0	1	0

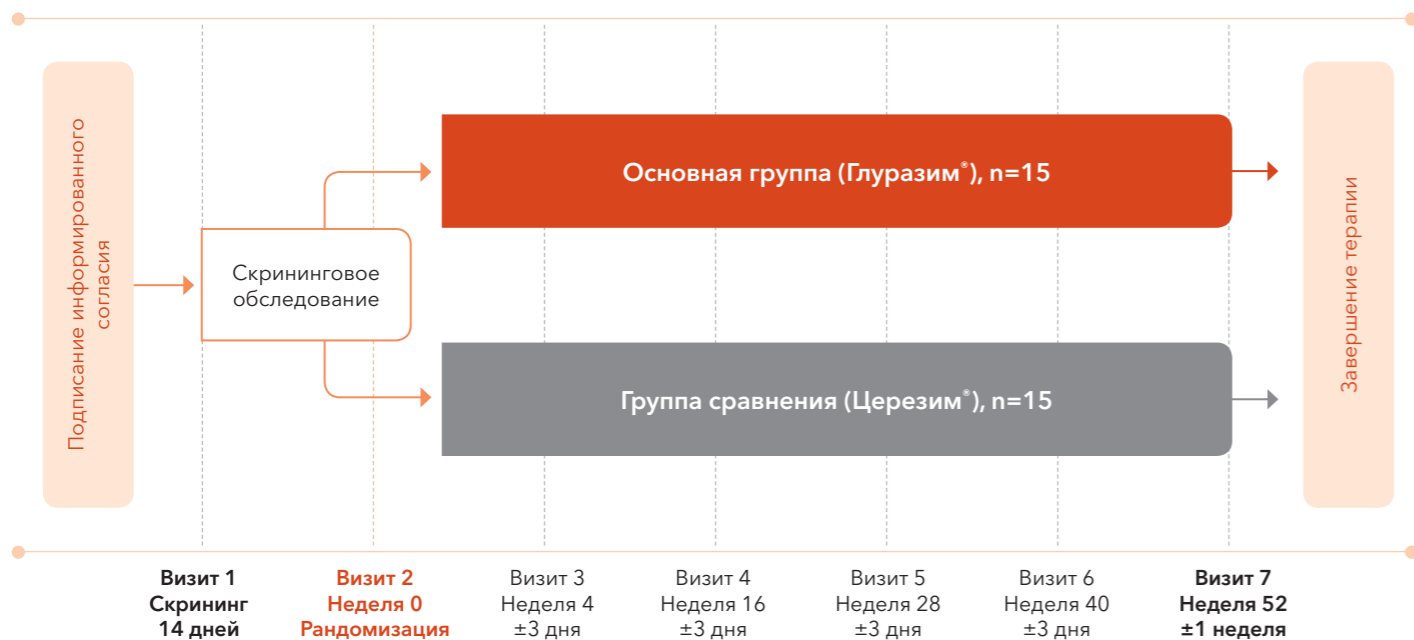
Показатели оценки безопасности препарата Глуразим® не имеют значимых различий с аналогичными показателями препарата Церезим®⁶

Безопасность Глуразима подтверждается отсутствием связанных с препаратом нежелательных явлений

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ

Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности препаратов Глуразим® и Церезим® у пациентов с болезнью Гоше 1 типа⁷

Дизайн исследования

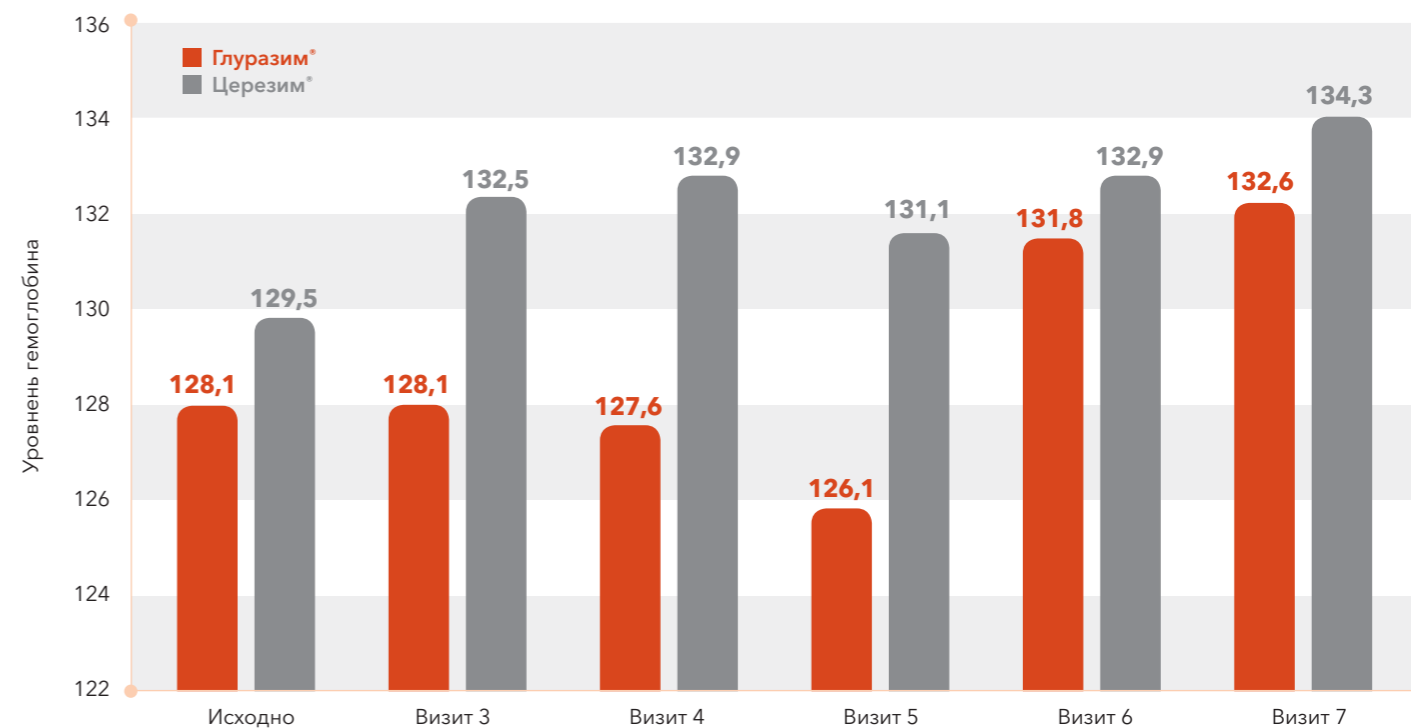


В исследовании приняли участие 30 пациентов мужского и женского пола с болезнью Гоше I типа в возрасте от 19 до 63 лет (33,0±9,7 лет)

Распределение пациентов в каждую из двух групп проводилось после рандомизации в соотношении 1:1

Глуразим® вводился аналогично Церезиму в дозе 15-60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 14 дней

Динамика уровня гемоглобина в ходе исследования

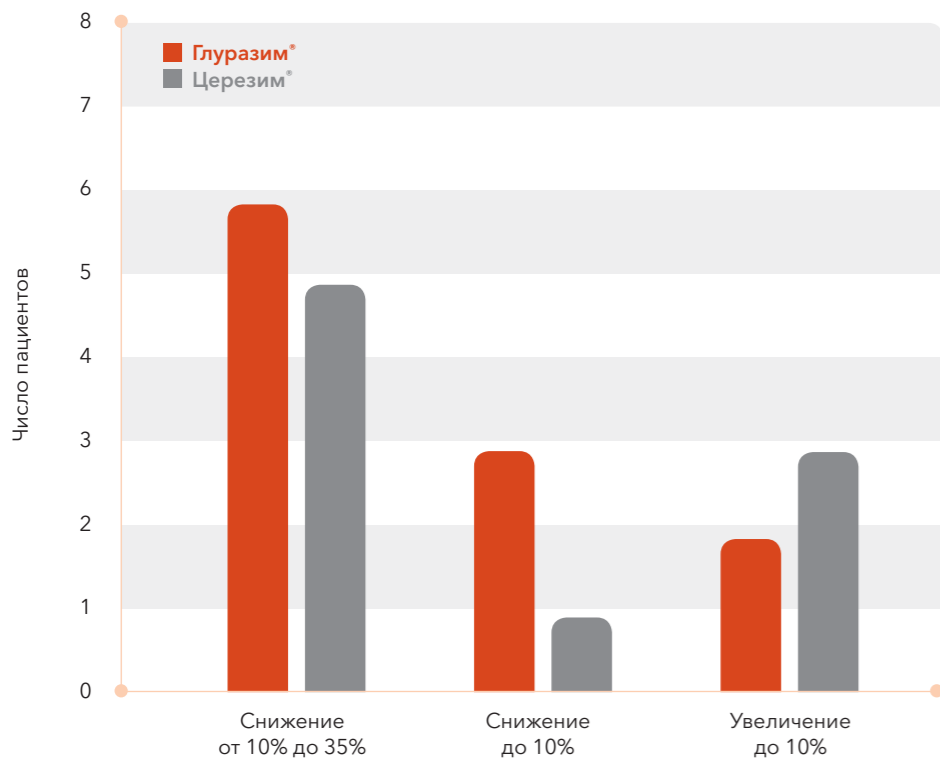


Глуразим® повышает уровень гемоглобина аналогично Церезиму на фоне 52 недель лечения в сравнении с исходными данными⁷

На фоне лечения Глуразимом аналогично Церезиму возможны незначительные колебания уровня гемоглобина в пределах нормальных значений⁷

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ

Распределение пациентов по изменению объёма селезенки через 52 недели лечения

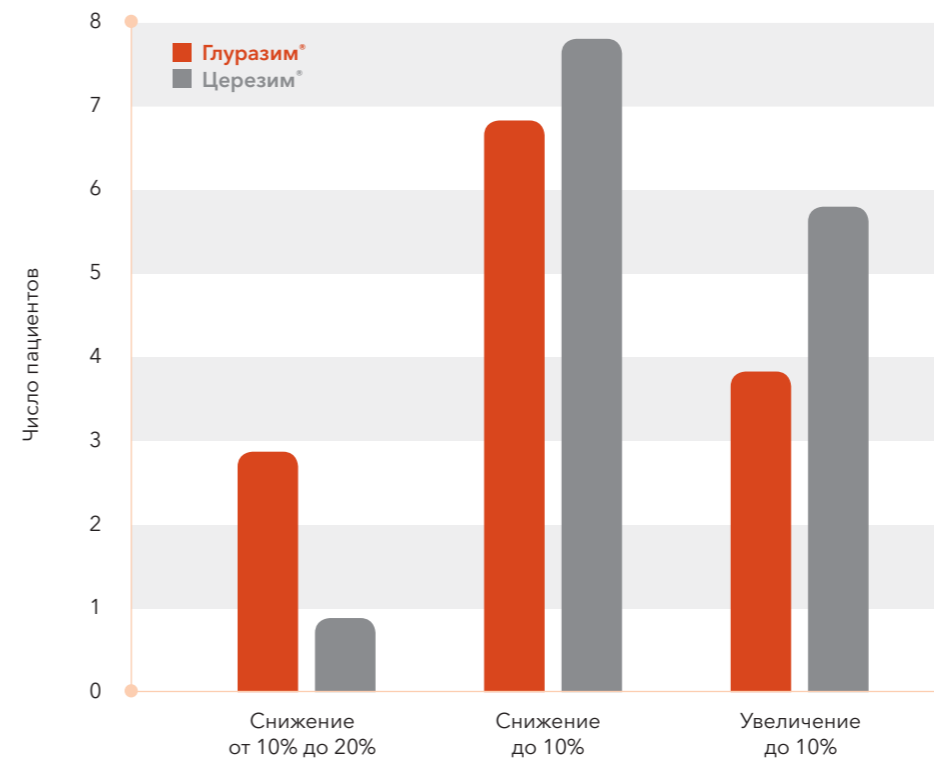


Глуразим* способствует уменьшению объёма селезенки у **82%** пациентов⁷

На фоне лечения Глуразимом клинически значимого увеличения объёма селезенки более 10% не отмечается⁷

Влияние Глуразима на объём селезенки не имеет статистически значимых различий с Церезимом⁷

Распределение пациентов по изменению объёма печени через 52 недели лечения



Глуразим* способствует уменьшению объёма печени у **71,4%** пациентов⁷

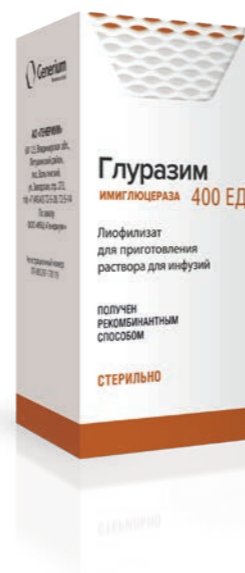
На фоне лечения Глуразимом клинически значимого увеличения объёма печени более 10% не отмечается⁷

Влияние Глуразима на объём печени не имеет статистически значимых различий с Церезимом⁷

ВЫВОДЫ

В ходе клинического исследования II-III фазы было установлено, что лечение препаратом Глуразим^{®7}:

- Повышает уровни гемоглобина и тромбоцитов аналогично препарату Церезим[®].
- Способствует уменьшению объемов печени и селезенки аналогично препарату Церезим[®].
- Не требует повышения дозы препарата в ходе лечения пациентов со стабильным течением болезни.
- Способствует снижению или стабилизации уровня хемокина CCL-18 у большей части пациентов.
- Улучшает качество жизни большинства пациентов при его оценке по опроснику SF-36.
- Снижает или препятствует усилению степени выраженности инфильтрации костного мозга.
- Хорошо переносится и не сопровождается развитием нежелательных реакций и существенных отклонений клинико-лабораторных параметров.
- Не сопровождается формированием анти-имиглюцераза IgG и IgE.



ГЛУРАЗИМ[®]
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

- Первый биоаналог имиглюцеразы*
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше*
- Высокая безопасность при длительном применении*
- Улучшение качества жизни пациентов*

*EMA - European Medicine Agency/ Европейское Агентство по лекарственным средствам

О КОМПАНИИ «ГЕНЕРИУМ»

«ГЕНЕРИУМ» - крупнейшая биотехнологическая компания России, в которой организован полный цикл производства - от разработки молекулы до выпуска готового лекарственного препарата

Компания «ГЕНЕРИУМ» способна создавать субстанцию самостоятельно, что является подтверждением принципиальной особенности проекта, главная цель которого - импортозамещение и обеспечение лекарственной безопасности России. «ГЕНЕРИУМ» занимает лидирующие позиции в области исследования, производства и продвижения оригинальных биотехнологических препаратов для лечения социально значимых заболеваний, таких как гемофилия, туберкулез, рассеянный склероз, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время «ГЕНЕРИУМ» выпускает широкий спектр лекарственных средств и фармацевтических субстанций на основе рекомбинантных белков, которые входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и применяются не только в Российской Федерации, но и в ряде зарубежных стран. Приоритеты компании - импортозамещение и производство оригинальных биотехнологических препаратов.



Современные биотехнологии позволяют создавать препараты для лечения орфанных болезней. «ГЕНЕРИУМ» - первая из российских компаний взяла курс на создание высококачественных биоаналогов для обеспечения пациентов с редкими заболеваниями



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата перед его назначением².

Регистрационный номер: ЛП-005297-170119

Торговое наименование препарата: Глуразим®.

МНН: Имиглюцераза.

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: флакон с лиофилизатом содержит: действующее вещество: имиглюцераза 200 ЕД или 400 ЕД, вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонная кислота моногидрат, полисорбат 80.

Фармакотерапевтическая группа: ферментные препараты.

Код АТХ: А16АВ02

Фармакодинамика. Действующее вещество препарата Глуразим® - имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцебреброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизующего глюкозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы.

Фармакокинетика. В результате внутривенных инфузий 4 доз имиглюцеразы (7,5; 15; 30; 60 ЕД/кг массы тела) в течение 1 часа, устойчивая ферментная активность достигалась к 30 минуте, после чего она быстро снижалась с периодом полувыведения от 3,6 до 10,4 минут. Плазменный клиренс варьировал от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг (среднее значение ± стандартное отклонение 14,5 ± 4,0 мл/мин/кг). Объем распределения в пересчете на массу тела пациента колебался от 0,09 до 0,15 л/кг (среднее значение ± стандартное отклонение 0,12 ± 0,02 л/кг).

Показания к применению. Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих 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.

Противопоказания для применения. Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®.

С осторожностью. Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Цередазе (альглюцеразе).

Способ применения и дозы. Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника.

Применение в педиатрии. Специальный подбор дозы для детей не требуется.

Применение при беременности и в период лактации. Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения.

Побочные действия. Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаше других могут отмечаться (от ≥1/100 до <1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) возможны: 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 (от ≥1/10000 до <1/1000) возможно развитие анафилактических реакций.

Передозировка. О случаях передозировки имиглюцеразы не сообщалось. Применяемые дозировки имиглюцеразы составляли до 240 ЕД/кг один раз в две недели.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Исследования взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания. Данный лекарственный препарат содержит натрия хлорида. Это необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с ограничением соли. Терапевтическую эффективность препарата следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Рекомендуемый стандартный контроль состояния пациента при проведении терапии с применением имиглюцеразы, включает в себя следующие процедуры: измерение уровня гемоглобина и тромбоцитов каждые 3 месяца, оценку размера селезенки и печени (КТ или МРТ) каждые 12 месяцев, МРТ всей бедренной кости, рентгенографию бедренной кости и позвоночника, проведение денситометрии каждые 12 месяцев, а также определение метаболических биомаркеров, таких как хитотриозидаза, каждые 3 месяца.

Принимая во внимание степень выраженности болезни Гоше до начала лечения, симптоматику и возраст пациента, по усмотрению лечащего врача может потребоваться изменение частоты проведения и объема обследования.

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 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 контроль уровня IgG-антител к имиглюцеразе, поскольку наличие антител к имиглюцеразе повышает 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 внутривенных белковых 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, предусмотренные действующими медицинскими стандартами неотложной терапии.

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 имиглюцеразой снижало риск развития легочной гипертензии. Рекомендовано регулярное обследование для выявления симптомов легочной гипертензии после постановки диагноза «болезнь Гоше» и в дальнейшем. Пациенты, которым поставлен диагноз легочная гипертензия, в частности, должны получать адекватные дозы имиглюцеразы для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, не проводились.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 или 400 ЕД в стеклянных флаконах, укупоренных пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминий-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

Срок годности. 2 года. Не применять позже срока, указанного на упаковке.

Условия хранения. В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «МБЦ «Генериум»». Российская Федерация, 127006, г. Москва.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ». 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14. По заказу ООО «МБЦ «Генериум»».

Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств, январь 2019г., [www. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c41a4e6-260c-44ad-bcf9-4b40a6114dd2&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c41a4e6-260c-44ad-bcf9-4b40a6114dd2&t).
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®. Регистрационный номер ЛП-005297-170119.
3. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1). European Medicines Agency, 2015. – 13p.
4. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04). European Medicines Agency, 2005. – 7p.
5. Лукина Е.А. с соавт. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 1. – М.: Практика, 2018. – 1008 с.
6. Отчет о клиническом исследовании I фазы № КИ-33/14: «Открытое рандомизированное сравнительное перекрестное клиническое исследование безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим и Церезим® в дозе 30 Ед/кг после однократного внутривенного введения с последующей оценкой безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим в дозе 60 Ед/кг после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев. ООО «МБЦ Генериум», 2015. – 208 с.
7. Отчет о клиническом исследовании II-III фазы № GLZ-GHD-II/III: Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности препаратов Глуразим (ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Россия) и Церезим® (Джензайм Корпорэйшн, США) при проведении долгосрочной заместительной ферментной терапии у пациентов с болезнью Гоше 1 типа. ООО «МБЦ Генериум», 2017. – 187 с.

АО «ГЕНЕРИУМ»

Адрес: 123112, Москва, ул. Тестовская, д. 10, под. 2, тел./факс: +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область, Петушинский район, поселок Вольгинский,
ул. Заводская, строение 273

Тел./факс: +7 (49243) 7-25-20, 7-10-22, 7-25-20

E-mail: generium@generium.ru

www.generium.ru