

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Генолар®



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Генолар®

Международное непатентованное наименование (МНН): омализумаб

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Состав: флакон с лиофилизатом содержит

действующее вещество: омализумаб – 150 мг

вспомогательные вещества: L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, сахароза, полисорбат 20.

Фасовка производится с учетом перезакладки в 50 мг, необходимой для извлечения терапевтической дозы 1,2 мл, содержащей 150 мг омализумаба после восстановления лиофилизата.

Ампула с растворителем содержит воду для инъекций – 2 мл.

Описание:

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

После восстановления – прозрачный или опалесцирующий, бесцветный или коричневато-желтоватого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для системного применения при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX05

Фармакологические (Иммунологические) свойства

Фармакодинамика

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным методом рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). Омализумаб представляет собой IgG₁ каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающимися IgE.

Пациенты с атопической бронхиальной астмой

Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоафинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.

При применении препарата у пациентов с атопической бронхиальной астмой (БА) отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

В клинических исследованиях у пациентов с БА концентрация свободного IgE в сыворотке крови дозозависимо уменьшалась в течение 1 часа после введения первой дозы препарата Генолар® и сохранялась на достигнутом уровне весь период между введением последующих доз. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение концентрации свободного IgE в сыворотке крови составляло более 96 %. Общая концентрация IgE (связанного и несвязанного) в сыворотке крови увеличивалась после применения первой дозы, вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. На 16 неделе после введения первой дозы препарата средняя концентрация общего IgE в сыворотке крови была в 5 раз выше по сравнению с таковым до лечения. После отмены лечения препаратом, обусловленное его действием увеличение концентрации общего IgE и уменьшение концентрации свободного IgE были обратимыми. После полного выведения омализумаба из организма не наблюдалось увеличения концентрации IgE в сыворотке крови. Концентрация общего IgE оставалась повышенной в течение 1 года после отмены омализумаба.

При применении омализумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атопической БА отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений БА (определяемых как ухудшение течения БА, требующее применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) или удвоения исходной дозы ингаляционных ГКС) и снижение потребности в ингаляционных ГКС, по сравнению с плацебо.

На фоне постепенного уменьшения дозы ингаляционных или пероральных ГКС при применении омализумаба в течение 16 недель, также наблюдалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и снижение потребности в ингаляционных ГКС по сравнению с плацебо.

У пациентов с БА и круглогодичным аллергическим ринитом, получавших терапию ГКС, при применении омализумаба в течение 28 недель отмечалось снижение выраженности симптомов БА и круглогодичного аллергического ринита, а также улучшение параметров легочной функции. Уменьшение частоты обострений БА и улучшение качества жизни пациентов (по сертифицированному опроснику качества жизни) на фоне терапии омализумабом сохранялось в течение более длительного времени, по сравнению с плацебо.

При применении омализумаба у детей от 6 до 12 лет в течение 52 недель было отмечено снижение частоты обострений БА по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. В другом исследовании на фоне применения омализумаба в течение 28 недель у детей в возрасте 6-12 лет было отмечено уменьшение частоты и выраженности обострений БА, а также снижение дозы применяемых ингаляционных ГКС к концу 28 недели терапии, по сравнению с группой применения плацебо.

Пациенты с хронической идиопатической крапивницей

У некоторых пациентов с хронической идиопатической крапивницей (ХИК) из сыворотки крови были выделены аутоиммунные антитела к IgE и FcεRI-рецептору. Данные антитела способны к активации базофилов или тучных клеток, что приводит к высвобождению гистамина.

Одна из гипотез механизма действия омализумаба у пациентов с ХИК заключается в снижении концентрации свободного IgE в крови, а затем и в коже. В результате уменьшается передача сигнала посредством FcεRI-рецепторов и, следовательно, подавляется активация клеток, участвующих в воспалительной реакции. Таким образом, частота возникновения и выраженность симптомов ХИК снижается.

Кроме того, считается, что снижение концентрации циркулирующего IgE приводит к быстрой неспецифической десенсибилизации тучных клеток в коже, а FcεRI-рецепторы посредством обратной отрицательной связи поддерживают данную реакцию.

В клинических исследованиях у пациентов с ХИК, так же, как и у пациентов с атопической БА, применение омализумаба приводило к дозозависимому снижению концентрации свободного IgE и повышению концентрации общего IgE. Максимальное снижение концентрации свободного IgE наблюдалось через 3 дня после подкожного (п/к) введения первой дозы омализумаба.

После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели, концентрация свободного IgE в сыворотке крови перед введением очередной дозы сохранялась на достигнутом уровне в период между 12 и 24 неделями лечения. Концентрация общего IgE в сыворотке крови повышалась после введения первой дозы, вследствие образования комплекса омализумаб-IgE, характеризующегося более медленной скоростью выведения по сравнению со свободным IgE. После повторного введения препарата 1 раз каждые 4 недели в дозе от 75 мг до 300 мг, концентрация общего IgE в сыворотке крови на 12 неделе от начала лечения была в 2-3 раза выше, по сравнению с таковым до лечения и сохранялась на достигнутом уровне весь период между 12 и 24 неделями лечения. После отмены омализумаба в течение 16 недель последующего наблюдения концентрация общего IgE уменьшалась, а концентрация свободного IgE увеличивалась, приближаясь к исходным значениям.

При применении омализумаба в дозах 150 и 300 мг каждые 4 недели у пациентов с ХИК наблюдались воспроизводимые и статистически значимые терапевтические эффекты в отношении уменьшения тяжести зуда. Эффект достигал максимума к 12 неделе лечения и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Кроме того, омализумаб в дозе 300 мг, оказывал воспроизводимый и статистически значимый эффект в отношении индекса активности крапивницы (UAS), количества дней без ангионевротического отека, недельного индекса нарушений сна и качества жизни пациентов,

оцениваемого по опроснику Cu-Q2oL (опросник для изучения качества жизни у пациентов с ХИК), а также индексом DLQI (Дерматологический индекс качества жизни).

Фармакокинетика

Всасывание

После п/к введения у пациентов с БА абсолютная биодоступность омализумаба составляет в среднем 62 %. При применении в дозах более 0,5 мг/кг фармакокинетика омализумаба имеет линейный характер.

Пациенты с atopической БА

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с БА всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 7-8 дней.

После многократного введения омализумаба площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в течение периода от 0 до 14 сут в равновесном состоянии была в 6 раз выше, чем после введения однократной дозы.

Пациенты с ХИК

После однократного п/к введения у взрослых и подростков с ХИК всасывание омализумаба происходит медленно, пик концентрации в сыворотке крови достигается в среднем через 6-8 дней. При применении омализумаба у пациентов с ХИК в диапазоне доз от 75 до 600 мг в виде однократной п/к инъекции фармакокинетика имеет линейный характер. Минимальная концентрация омализумаба в сыворотке крови увеличивается пропорционально повышению дозы при введении 75 мг, 150 мг или 300 мг каждые 4 недели.

Распределение

In vitro омализумаб образует с IgE комплекс определенного размера. *In vitro* или *in vivo* не наблюдалось образования преципитирующих комплексов и комплексов, с молекулярной массой, превышающей 1 млн дальтон.

В клинических исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

Пациенты с atopической БА

У пациентов с atopической БА после п/к введения кажущийся объем распределения омализумаба составлял 78 ± 32 мл/кг.

Пациенты с ХИК

На основании популяционной фармакокинетической модели было показано, что распределение омализумаба у пациентов с ХИК было сходно с таковым у пациентов с atopической БА.

Выведение

Клиренс омализумаба включает как, собственно, клиренс IgG, так и клиренс путем специфического связывания и образования комплексов с лигандом-мишенью – свободным IgE сыворотки крови.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. Интактный IgG также выводится с желчью.

Пациенты с атопической БА

У пациентов с БА период полувыведения омализумаба из сыворотки составлял в среднем 26 дней, кажущийся клиренс в среднем составлял $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/сут. Кроме того, при увеличении массы тела вдвое отмечалось приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса.

Пациенты с ХИК

На основании популяционной фармакокинетической модели у пациентов с ХИК период полувыведения омализумаба из сыворотки крови при равновесной концентрации составлял в среднем 24 дня, кажущийся клиренс, при равновесной концентрации, в среднем составлял 240 мл/сут (что соответствует 3,0 мл/кг/сут для пациента с массой тела 80 кг).

Фармакокинетика в особых клинических случаях, необходимость коррекции дозы

Пациенты с атопической БА

У пациентов с БА не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (6 – 76 лет), расовой или этнической принадлежности, пола и индекса массы тела.

Пациенты с ХИК

У пациентов с ХИК не требуется коррекции дозы омализумаба в зависимости от возраста (12 – 75 лет), расовой или этнической принадлежности, пола пациента, массы тела, индекса массы тела, исходной концентрации IgE, аутоиммунных антител к FcεRI-рецептору или одновременного применения блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Нарушения функции почек и печени

Фармакокинетические и фармакодинамические параметры омализумаба у пациентов с атопической БА или ХИК и нарушениями функции почек или печени не изучались.

Так как метаболизм препарата осуществляется преимущественно ретикулоэндотелиальной системой, нарушение функции печени и почек не оказывает на него влияния. Несмотря на то, что коррекции дозы омализумаба не требуется, препарат следует применять с осторожностью у пациентов данной категории.

Показания к применению

- Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов в возрасте 6 лет и старше. Препарат Генолар® следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, соответствующих приведенным в таблице по подбору режима дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).
- Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к омализумабу или другим компонентам препарата.

Детский возраст у пациентов с атопической БА – до 6 лет и у пациентов с ХИК – до 12 лет, в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, повышенным риском развития гельминтных инвазий (особенно в эндемичных районах), страдающих аутоиммунными заболеваниями, заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов (см. раздел «Побочное действие»).

Применение препарата Генолар®, как и других протеинсодержащих препаратов, может вызывать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические. Поэтому перед введением препарата следует заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Специальных клинических исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось.

Анализ результатов проспективного регистрового исследования у беременных женщин (ЕХРЕСТ), получавших лечение омализумабом (n=250), показал, что распространенность основных врожденных аномалий в исследуемой группе была сопоставима с контрольной группой пациентов (среднетяжелая и тяжелая астма) – 8,1 и 8,9 %, соответственно. Данное исследование не может гарантировать отсутствие какого-либо риска из-за методологических ограничений, включая нерандомизированный дизайн и потенциальные различия между сравниваемыми группами пациентов.

Известно, что молекулы IgG проникают через гемато-плацентарный барьер.

В исследованиях на животных (обезьяны вида *Macaca fascicularis*), которым подкожно была введена доза омализумаба, примерно в 8 раз превышающая максимальную рекомендуемую дозу для человека, не было обнаружено признаков негативного влияния на плод.

Так как человеческий IgG выделяется с грудным молоком, присутствие омализумаба в грудном молоке также является ожидаемым. При анализе проспективного регистрового исследования у беременных женщин частота выявленных младенческих инфекций была оценена, как ответная реакция развития иммунной системы на воздействие омализумаба во время беременности и кормления грудью. Большинство детей в исследуемой популяции находились на грудном вскармливании (77,5 %, 186/240). Серьезные нежелательные явления, классифицируемые как «инфекции и инвазии», наблюдались у 11,4 % (5/44) детей, которые не находились на грудном вскармливании, у 10,4 % (16/154) детей, которые подверглись воздействию омализумаба при кормлении грудью, и 12,5 % (4/32) детей, которые получали молоко от матерей, не получавших лечение омализумабом (важно учитывать, что исследование имеет методологические ограничения, в том числе, нерандомизированный дизайн).

Преимущества грудного вскармливания для здоровья и развития младенца, клиническая потребность матери в препарате Генолар[®], а также любые потенциальные неблагоприятные воздействия омализумаба или же основного состояния матери на грудного ребенка всегда должны учитываться.

Клинические рекомендации (относительно риска, связанного с заболеванием матери и/или риском для эмбриона/плода)

Имеются данные, свидетельствующие о том, что у женщин с плохо или частично контролируемой астмой, имеется повышенный риск преэклампсии и невынашивания беременности/преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У беременных женщин уровень контроля астмы должен тщательно мониторироваться, и, в случае необходимости, подобранное лечение следует корректировать для поддержания оптимального контроля заболевания.

Влияние на репродуктивный потенциал у мужчин и женщин

Специальных рекомендаций для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом нет.

Влияние на фертильность

Отсутствуют данные о влиянии омализумаба на фертильность у человека. Исследования продемонстрировали отсутствие нарушения мужской и женской фертильности у животных при подкожном многократном введении доз, превышающих 75 мг/кг в неделю.

Способ применения и дозы

Только для подкожного введения! Введение препарата должен выполнять квалифицированный медицинский работник.

Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Дозы более 150 мг должны быть введены в разные (два или более) места для инъекций.

Атопическая БА

Дозу препарата Генолар® и периодичность введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела (кг).

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела (кг), рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели (см. таблицы 3 и 4).

Препарат Генолар® не следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, не соответствующих данным, приведенным в таблице по подбору режима дозирования.

Определение количества флаконов, инъекций и общий объем раствора препарата Генолар® в зависимости от дозы приведен в таблице 1.

Таблица 1. Количество флаконов, количество инъекций и общий объем раствора препарата, в зависимости от дозы

Доза (мг)	Количество флаконов	Количество инъекций	Общий объем раствора (мл)
75	1	1	0,6
150	1	1	1,2
225	2	2	1,8
300	2	2	2,4
375	3	3	3,0
450	3	3	3,6
525	4	4	4,2
600	4	4	4,8

Расчет объема препарата для одной дозы

При разведении одного флакона препарата Генолар® получается 1,2 мл раствора для подкожного введения. Алгоритм расчета дозы на одну инъекцию представлен ниже в таблице 2.

Таблица 2. Алгоритм расчета объема раствора на одну п/к инъекцию в зависимости от дозы

Доза (мг)	Количество п/к инъекций	Объем раствора (мл)
75	одна инъекция	0,6 м
150	одна инъекция	1,2
225	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	0,6
300	первая инъекция	1,2
	вторая инъекция	1,2
375	первая инъекция	1,2

	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	0,6
	первая инъекция	1,2
450	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
	первая инъекция	1,2
525	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
	четвертая инъекция	0,6
	первая инъекция	1,2
600	вторая инъекция	1,2
	третья инъекция	1,2
	четвертая инъекция	1,2
	первая инъекция	1,2

Продолжительность лечения, мониторинг и коррекция дозы

Дозу препарата Генолар® следует корректировать при значительных изменениях массы тела.

Схемы определения дозы приведена в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Расчет дозы препарата Генолар® (мг) для п/к введения каждые 4 недели

Исходная концентрация IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
>30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	Применяется 1 раз в 2 недели См. таблицу 4	
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						

Таблица 4. Расчет дозы препарата Генолар® (мг) для п/к введения каждые 2 недели

Исходная концентрация IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
>30-100	Применяется 1 раз в 4 недели										225
>100-200	См. таблицу 3										375
>200-300											375
>300-400											450
>400-500											525
>500-600											600
>600-700											600
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600	Недостаточно данных для рекомендации расчетной дозы					
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

В ходе клинических исследований при применении омализумаба в течение первых 16 недель наблюдалось уменьшение частоты развития обострений БА, снижение числа случаев применения неотложной терапии, а также улучшение симптомов заболевания.

Оценку эффективности терапии препаратом Генолар® следует проводить по прошествии, как минимум 12 недель лечения.

Препарат Генолар® предназначен для длительной терапии бронхиальной астмы. Отмена препарата, как правило, приводит к восстановлению повышенной концентрации свободного IgE и развитию соответствующих симптомов.

Концентрация общего IgE возрастает в ходе лечения и остается повышенной в течение одного года после прекращения терапии. Таким образом, концентрация IgE при повторном определении на фоне терапии препаратом Генолар® не может служить ориентиром для подбора дозы препарата. Для подбора дозы препарата после приостановки лечения на срок менее 1 года, следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы препарата.

Если лечение препаратом Генолар® было приостановлено на 1 год или более, для подбора дозы с целью продолжения терапии, следует повторно определить концентрацию IgE в сыворотке крови.

Хроническая идиопатическая крапивница

Рекомендуемая доза препарата Генолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Лечащему врачу следует периодически повторно оценивать необходимость продолжения терапии препаратом.

Опыт длительного применения омализумаба в клинических исследованиях у пациентов с ХИК ограничен.

Применение у детей и подростков

Препарат Генолар® не рекомендован к применению у пациентов с атопической БА в возрасте до 6 лет и у пациентов с ХИК в возрасте до 12 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Применение у пациентов пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения омализумаба у пациентов 65 лет и старше. Однако данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов этого возраста, нет.

Правила приготовления раствора для подкожного введения препарата

Чтобы приготовить раствор для подкожной инъекции, следует смешать содержимое 1 флакона с лиофилизатом и 1 ампулы с растворителем, согласно приведенной ниже инструкции.

Внимание! Не использовать флакон с лиофилизатом и/или ампулу с растворителем с дефектами укупорочной системы и/или стекла.

1. Тщательно вымойте руки перед проведением нижеописанных процедур и постоянно выполняйте правила асептики в процессе приготовления и введения раствора препарата.
2. Возьмите флакон с лиофилизатом и ампулу с растворителем, вынутые из холодильника, и слегка нагрейте, например, подержав их в руках. Не следует нагревать лиофилизат выше 37 °С.
3. Поставьте флакон с лиофилизатом и ампулу с растворителем на чистую ровную поверхность.
4. Снимите защитную пластиковую накладку с флакона с лиофилизатом.
5. Обработайте резиновую пробку салфеткой спиртовой. Дайте ей высохнуть перед использованием. Не прикасайтесь руками или другими предметами к обработанной поверхности.
6. Вскройте ампулу с растворителем по точке излома на горлышке.
7. Достаньте шприц вместимостью 2 мл из блистерной упаковки.
8. Наденьте длинную иглу (для приготовления раствора) на шприц и снимите с нее защитный колпачок.
9. Отберите шприцем из ампулы 1,4 мл растворителя.
10. Проколите иглой пробку флакона с лиофилизатом и медленно введите 1,4 мл растворителя по стенке флакона, избегая пенообразования. Удалите шприц с иглой из пробки флакона и наденьте защитный колпачок на иглу.

11. . Растворение лиофилизата занимает около 40 мин. В течение этого времени, каждые 5 мин осторожно покачивайте флакон по 5-10 сек. *Не встряхивать!* Восстановленный раствор может быть опалесцирующим (слегка мутным) и бесцветным или иметь слабое коричневатое-желтоватое окрашивание. Он не должен содержать механических включений, быть однородным, без видимых гелеподобных частиц.

Внимание! При наличии в растворе видимых гелеподобных частиц и/или механических включений, препарат применению не подлежит.

12. Вскройте упаковки второй длинной иглы (для приготовления раствора) и короткой иглы (для подкожного введения).

13. Замените длинную иглу в шприце другой длинной иглой, снимите защитный колпачок и введите иглу в пробку флакона с восстановленным раствором.

14. Переверните флакон вверх дном и отберите в шприц **весь** приготовленный раствор. Следите, за тем, чтобы конец иглы был постоянно погружен в раствор.

15. Удалите шприц с раствором, оставив иглу в пробке, и наденьте на него короткую иглу.

16. Снимите защитный колпачок с короткой иглы для подкожного введения, выпустите из шприца воздух и избыток раствора, для получения терапевтической дозы **1,2 мл**, содержащей **150 мг** омализумаба.

17. Раствор препарата вводят подкожно в верхненаружную поверхность плеча, передне-латеральную область бедра или нижнюю часть живота (избегая область 5 см вокруг пупка). Не вводите препарат в область чувствительной, покрасневшей или затвердевшей кожи, а также в гематомы. Избегайте мест со шрамами и растяжением кожи. Если до полной дозы вам нужно сделать более одной инъекции, каждый раз выбирайте другое место для последующей инъекции. Ввиду того, что раствор достаточно вязкий, продолжительность инъекции должна быть не менее 10 секунд.

Препарат Генолар® не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворами, кроме воды для инъекций.

Если инъекция по какой-либо причине откладывается, допускается хранение приготовленного раствора не более 8 ч при температуре от 2 до 8 °С без замораживания или не более 4 ч при температуре не выше 30 °С, при условии соблюдения правил асептики при восстановлении лиофилизата.

Неиспользованные остатки препарата и использованные расходные медицинские материалы утилизируют, в соответствии с установленными правилами.

Побочное действие

Атопическая БА

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении омализумаба являются головная боль, реакции в месте введения препарата, включающие боль, отек, эритему и зуд. Большинство НЯ легкой или умеренной степени тяжести.

Для определения частоты развития нежелательных реакций, выявленных в ходе клинических исследований, использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Органы и системы	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	Очень редко ($< 1/10\ 000$)
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>			фарингит	паразитарные инвазии	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, появление антител к омализумабу	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		головная боль	головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			постуральная гипотензия, «приливы»		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			кашель, аллергический бронхоспазм	отек гортани	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			тошнота, диарея, диспепсические явления		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация	ангионевротический отек	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность	увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние		

На фоне терапии омализумабом в пострегистрационном периоде в клинической практике отмечались следующие НЯ, приведенные ниже. Поскольку сообщения об этих явлениях

поступают добровольно, а размер популяционной группы является неизвестным, достоверно оценить их частоту не представляется возможным, и она классифицируется, как «неизвестная». НЯ перечислены в соответствии с системными классами органов в MeDRA (в каждом классе они представлены в порядке убывания серьезности):

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применениях препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения омализумаба), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тяжелая идиопатическая тромбоцитопения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, припухлость суставов.

В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ:

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в верхнем отделе живота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела.

ХИК

Наиболее частыми НЯ при применении омализумаба у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит.

Представленные ниже НЯ отмечались у ≥ 1 % пациентов во всех группах лечения и не менее чем на 2 % чаще у пациентов, получавших омализумаб в рекомендованных дозах (150 мг и 300 мг), по сравнению с группой применения плацебо.

Для определения частоты встречаемости использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Органы и системы	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко $< 1/1000$	Очень редко $< 1/10\ 000$
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей включая вирусной этиоло-			

		гии, инфекции мочевыводящих путей			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль	головная боль в области придаточных пазух носа			
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>		артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль			
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечения, крапивница			

Анафилаксия

В пострегистрационном периоде частота анафилактических реакций при применении омализумаба составила приблизительно 0,2 % (из всех случаев анафилактических реакций на 500 000 пациенто-лет).

Анафилактические реакции в анамнезе, не связанные с применением омализумаба, могут являться фактором риска развития анафилактической реакции на введение препарата.

Малигнизация

Общая частота развития новообразований при применении омализумаба в клинических исследованиях была сходной с таковой в общей популяции. Частота развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, и в контрольной группе оценивалась <1/100. В наблюдательном исследовании при сравнении пациентов, получавших лечение омализумабом, и пациентов, получавших иное лечение продолжительностью до 5 лет, не было выявлено увеличения риска развития злокачественных новообразований.

У детей 6-12 лет случаев развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, зарегистрировано не было.

Тромбоэмболические осложнения

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение омализумабом, отмечалось развитие тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе, летальный исход по неустановленным причинам).

При анализе основных факторов сердечно-сосудистого риска, соотношение рисков составило 1,32.

Гельминтные инвазии

Возможно участие IgE в иммунном ответе при развитии гельминтных инвазий. В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с БА и риском развития гельминтных инвазий при применении омализумаба отмечалась небольшое повышение частоты возникновения

гельминтозов (однако течение, тяжесть заболевания и ответ на терапию не изменились). Общая частота развития гельминтных инвазий во всех клинических исследованиях была менее 1 из 1000 (дизайн исследований не включал специальное изучение частоты развития гельминтных заболеваний). Если у пациентов наблюдается отсутствие ответа на рекомендуемое лечение против гельминтов, может быть рассмотрена возможность прекращения применения препарата Генолар®.

Изменение количества тромбоцитов крови

При применении омализумаба в ходе клинических исследований, а также в пострегистрационный период, у нескольких пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов ниже нормы, не сопровождавшееся кровотечением или уменьшением концентрации гемоглобина. В ходе клинических исследований не было выявлено постоянного уменьшения количества тромбоцитов.

Данные других лабораторных исследований

Значимых изменений лабораторных показателей в ходе клинических исследований не выявлено.

Передозировка

О случаях передозировки омализумабом до настоящего времени не сообщалось. Максимальная переносимая доза омализумаба до настоящего времени не определена. При однократном внутривенном введении в дозе до 4000 мг не отмечено признаков дозолимитирующей токсичности. При введении наивысшей кумулятивной дозы препарата – 44 000 мг в течение 20 недель не отмечалось развития каких-либо тяжелых острых НЯ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Поскольку IgE может участвовать в формировании иммунного ответа на некоторые гельминтные инвазии, омализумаб может косвенно снижать эффективность лекарственных средств для лечения гельминтных и других паразитарных инвазий.

Поскольку ферменты цитохрома P450, механизмы системы энергетического выброса (эффлюксные насосы) и связывания с белками не играют роли в клиренсе омализумаба, вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с другими препаратами мала. Специальных исследований по взаимодействию омализумаба с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие омализумаба с лекарственными препаратами, используемыми для лечения БА или ХИК, маловероятно.

Атопическая БА

В клинических исследованиях омализумаб широко применяли в комбинации с ингаляционными и пероральными ГКС, ингаляционными бета 2-адреномиметиками короткого и длите-

льного действия, антагонистами лейкотриенов, теофиллином и пероральными антигистаминными средствами. Вышеуказанные препараты не влияют на безопасность омализумаба.

В настоящее время данные по применению омализумаба в комбинации со специфической иммунотерапией (гипосенсибилизирующей терапией) ограничены.

ХИК

В клинических исследованиях омализумаб применяли в комбинации с антигистаминными средствами (блокаторами гистаминовых H₁- и H₂-рецепторов), антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Не выявлено влияния вышеуказанных препаратов на профиль безопасности омализумаба. В результате популяционного фармакокинетического анализа также не выявлено влияния блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов на фармакокинетику омализумаба. Применение омализумаба в комбинации с иммунодепрессивными средствами не изучалось.

Особые указания

Аллергические реакции

При применении препарата Генолар[®], как и любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Поэтому перед введением необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности. Следует проинформировать пациентов о возможности развития анафилактических реакций и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение. В клинических исследованиях развитие анафилаксии и анафилактоидных реакций отмечалось при применении как первой, так и повторных доз омализумаба. В большинстве случаев возникновение таких реакций отмечалось в течение 2 часов после введения препарата.

Так же как при применении иных гуманизированных моноклональных антител в редких случаях возможно образование антител к омализумабу.

Сывороточная болезнь

У пациентов, получавших терапию гуманизированными моноклональными антителами, в том числе омализумабом, в редких случаях наблюдалось развитие сывороточной болезни и подобных ей состояний, являющихся проявлением отсроченных аллергических реакций 3 типа. Начало развития таких состояний обычно отмечалось на 1-5 день после первой или последующих инъекций, а также при длительной терапии. Симптомы, позволяющие заподозрить развитие сывороточной болезни, включают в себя: артрит/артралгию, сыпь (крапивница или другие формы), лихорадку и лимфаденопатию. В качестве профилактики и лечения данной патологии возможно применение антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Следует проинформировать пациента о возможности развития дан-

ного состояния и предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении возможных симптомов.

Синдром Черджа-Стросса и гиперэозинофильный синдром

У пациентов с БА тяжелой степени в редких случаях может развиваться системный гиперэозинофильный синдром или синдром Черджа-Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), для лечения которых обычно применяют терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС).

В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические лекарственные препараты, в том числе омализумаб, может проявиться или развиться системная эозинофилия или васкулит. Эти случаи, как правило, связаны со снижением дозы пероральных ГКС.

Врачу следует проявлять настороженность к развитию выраженной эозинофилии, васкулитной сыпи, ухудшению течения легочных симптомов, патологии придаточных пазух носа, осложнений со стороны сердца и/или нейропатии у таких пациентов.

В случае развития вышеуказанных нарушений тяжелой степени со стороны иммунной системы следует рассмотреть возможность отмены омализумаба.

Общие указания

Препарат не следует применять для лечения острых приступов БА, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с синдромом повышенной концентрации IgE, с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, для профилактики анафилактических реакций, при атопическом дерматите, аллергическом рините или при пищевой аллергии.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у таких пациентов.

Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными ГКС после начала лечения омализумабом. Дозу указанных препаратов, применяемых одновременно с омализумабом, снижают постепенно под наблюдением врача.

Содержание сахарозы в препарате не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию глюкозы в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом, поэтому коррекция дозы омализумаба и/или гипогликемических препаратов не требуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения омализумаба возникает головокружение, повышенная утомляемость, синкопальные состояния или сонливость следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска***Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.***

По 150 мг действующего вещества во флаконы формата 6 R бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками бромбутиловыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

По 2 мл растворителя (воды для инъекций) – в ампулы с пережимом и точкой излома из стекла I гидролитического класса.

1 флакон с лиофилизатом и 1 ампула с растворителем – в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной. 1 контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по медицинскому применению – в пачке из картона.

Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизата – 4 года, растворителя – 4 года.

Срок годности препарата соответствует наименьшему сроку годности одного из компонентов.

Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Генериум-Некст»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, дом 18, офис 116, тел.: +7 (495) 988-47-94.

Производители

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263, тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Вторичная упаковка

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263,
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Или

ООО «Генериум-Некст»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263,
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Выпускающий контроль качества

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Или

ООО «Генериум-Некст»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263,
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел.: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Представитель
ООО «Генериум-Некст»



Рябцева С. М.

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006487-300920
СОГЛАСОВАНО

Всего прошито, пронумеровано и
скреплено печатью *20*
листа(ов).

Представитель
ООО «Генериум-Некст»

С.М. Рябцева

09.09.2020

