

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 10 » 04 2017 г.
№N007729

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Элапраза®

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.
Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.

Торговое название

Элапраза®

Международное непатентованное название

Идурсульфаз

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл, 3 мл

Состав

Один флакон содержит:

активное вещество – идурсульфаз 6 мг,

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфата гептагидрат, натрия гидрофосфата моногидрат, полисорбат 20, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушения обмена веществ.

Ферментные препараты. Идурсульфаз.

Код АТХ А16АВ09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Механизм поглощения идурсульфазы опосредован селективным связыванием с М6Ф-рецепторами. До интернализации клетками она локализуется в клеточных лизосомах, тем самым ограничивая распределение белка. Деградация идурсульфазы происходит путем белкового гидролиза с образованием небольших пептидных остатков и аминокислот, таким образом нарушение функции почек или печени не влияет на фармакокинетические параметры идурсульфазы.

Фармакокинетические параметры, измеренные во время первой инфузии в 1-ю неделю исследований ТКТ024 (0,5 мг/кг в неделю) и HGT-ELA-038, представлены в таблицах ниже в зависимости от возраста и массы тела.

ФК параметры на Неделе 1 в зависимости от возраста в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038

	Исследование			
	HGT-ELA-038	ТКТ024		
Возраст (годы)	1.4 до 7.5 (n=27)	5 до 11 (n=11)	12 до 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{макс} (мкг/мл) Среднее значение ± Ст. откл.	1.3 ± 0.8	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.3	1.9 ± 0.5
AUC _{0-∞} (мин*мкг/мл) Среднее значение ± Ст. откл.	224.3 ± 76.9	238 ± 103.7	196 ± 40.5	262 ± 74.5
CL (мл/мин/кг) Среднее значение ± Ст.откл.	2.4 ± 0.7	2.7 ± 1.3	2.8 ± 0.7	2.2 ± 0.7
V _{ss} (мл/кг) Среднее значение ± Ст.откл.	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Пациенты в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038 были разделены на пять весовых категорий; как показано в следующей таблице:

ФК параметры на Неделе 1 в зависимости от веса в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038

Вес (кг)	<20 (n=17)	≥ 20 и <30 (n=18)	≥ 30 и <40 (n=9)	≥ 40 и <50 (n=5)	≥ 50 (n=6)
C _{макс} (мкг/мл) Среднее значение ± Ст. откл.	1.2 ± 0.3	1.5 ± 1.0	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.7
AUC _{0-∞} (мин*мкг/мл)	206.2 ± 33.9	234.3 ± 103.0	231.1 ± 681.0	260.2 ± 113.8	251.3 ± 86.2
CL (мл/мин/кг) Среднее значение ± Ст. откл.	2.5 ± 0.5	2.6 ± 1.1	2.4 ± 0.6	2.4 ± 1.0	2.4 ± 1.1
V _{ss} (мл/кг)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Более высокий объем распределения при устойчивом состоянии (V_{ss}) наблюдался в самых низких весовых категориях.

В целом, не отмечено никакой очевидной тенденции ни в системном воздействии ни в уровне клиренса препарата Элапраза® применительно к возрасту или массе тела.

Фармакодинамика

Синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа) представляет собой X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное недостаточным уровнем в организме лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Функцией идуронат-2-сульфатазы является катаболизм гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата путем разрушения олигосахаридсвязанных сульфатных половинок. В связи с отсутствием или наличием дефектного фермента идуронат-2-сульфатазы у пациентов с синдромом Хантера ГАГ прогрессивно накапливаются в лизосомах клеток, приводя к клеточному перенасыщению, органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

Идурсульфаз - это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная на линии клеток человека, обеспечивающей профиль гликозилирования человека, аналогичный естественному профилю фермента.

Идурсульфаз секретируется в виде 525-аминокислотного гликопротеина и содержит 8 N-связанных гликозилированных участков, которые занимают цепочки сложных гибридных олигосахаридов, а также олигосахаридов с большим содержанием маннозы. Молекулярная масса идурсульфазы составляет примерно 76 кДа.

Элапраза®, вводимая внутривенно пациентам с синдромом Хантера, обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Маннозо-6-фосфатные остатки (М6Ф) на олигосахаридных цепях позволяют ферменту специфически связываться с М6Ф-рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к интернализации фермента, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, и последующему катаболизму накопленных ГАГ.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Элапраза® была представлена в трех клинических исследованиях: двух рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях (ТКТ008 и ТКТ024), проводимых у взрослых и детей в возрасте старше 5 лет, и в одном открытом исследовании по безопасности (HGT-ELA-038), проводимом у детей от 16 месяцев до 7,5 лет.

В общей сложности 108 пациентов мужского пола с синдромом Хантера и широким спектром симптомов были включены в два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, 106 из них продолжили терапию в ходе двух открытых расширенных исследований.

В ходе рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 52 недель, 96 пациентов в возрасте от 5 до 31 года получали препарат Элапраза® в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю (n=32) или 0,5 мг/кг 1 раз в 2 недели (n=32), или плацебо (n=32). В исследование были включены пациенты с документально подтвержденным дефицитом активности фермента

идуронат-2-сульфатазы, долей прогнозируемой форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ) <80% и широким диапазоном клинической выраженности заболевания.

Первичным критерием оценки эффективности являлся двухкомпонентный комбинированный показатель на основе суммы рангов изменения от начала до конца исследования расстояния, пройденного за 6 мин (6-минутный тест ходьбы или 6-МТ), в качестве показателя выносливости и процент прогнозируемой форсированной ЖЕЛ в качестве показателя функции легких. Этот критерий существенно отличался у пациентов, еженедельно получавших лечение, от такового в группе плацебо (p=0,0049).

Дополнительный анализ клинической эффективности проводился по отдельным компонентам первичного комбинированного критерия, абсолютным изменениям ЖЕЛ, изменениям концентрации ГАГ в моче и размеров печени и селезенки, объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и динамике массы левого желудочка (МЛЖ).

Критерий оценки	52 нед. терапии 0,5 мг/кг 1 раз в неделю			
	Маргинально взвешенный (ОМ) (среднее (SE))		Среднее изменение в группе лечения по сравнению с группой плацебо	Р-значение (по сравнению с плацебо)
	Идурсульфаза	Плацебо		
Комбинированный критерий (6-МТ и % ЖЕЛ)	74.5 (4.5)	55.5 (4.5)	19.0 (6.5)	0.0049
6-МТ (м)	43.3 (9.6)	8.2 (9.6)	35.1 (13.7)	0.0131
% прогнозируемой ЖЕЛ	4.2 (1.6)	-0.04 (1.6)	4.3 (2.3)	0.0650
ЖЕЛ, абсолютный объем (л)	0.23 (0.04)	0.05 (0.04)	0.19 (0.06)	0.0011
Концентрация ГАГ в моче (мкг ГАГ/мг креатинина)	-223.3 (20.7)	52.23 (20.7)	-275.5 (30.1)	<0.0001
% изменения размеров печени	-25.7 (1.5)	-0.5 (1.6)	-25.2 (2.2)	<0.0001
% изменения размеров селезенки	-25.5 (3.3)	7.7 (3.4)	-33.2 (4.8)	<0.0001

В целом у 11 из 31 (36%) пациентов в группе еженедельной терапии по сравнению с 5 из 31 (16%) больными в группе плацебо, повысилось значение ОФВ1 по крайней мере на 0,02 л во время или перед окончанием исследования, что указывает на дозозависимое снижение обструкции дыхательных путей. У пациентов в группе еженедельной терапии существенно, в среднем на 15%, улучшилось ОФВ1 на момент завершения исследования.

Концентрация ГАГ в моче снизилась ниже верхней границы нормы (определяется как 126,6 мкг ГАГ/мг креатинина) у 50% больных, получавших еженедельную терапию.

У 80% (20 больных) из 25 больных с гепатомегалией в начале исследования,

еженедельно получавших лечение препаратом, отмечено уменьшение размеров печени к концу исследования до нормы.

Из 9 больных в группе еженедельной терапии с исходным увеличением размеров селезенки, у 3 больных размеры селезенки восстановились до нормальных к концу исследования.

Примерно у половины пациентов из группы еженедельной терапии (15 из 32; 47%) выявлена гипертрофия левого желудочка в начале исследования, которая определялась по индексу МЛЖ >103 г/м². У 6 (40%) из этих больных нормализовалась МЛЖ к концу исследования.

Все больные еженедельно получали идурсульфазу в течение 3,2 года в рамках дополнительного расширенного исследования (ТКТ024ЕХТ).

У пациентов при рандомизации еженедельно получавших идурсульфазу в рамках исследования ТКТ024, среднее максимальное улучшение дистанции, пройденной за 6 мин, наступило к 20-му месяцу, а средняя доля прогнозируемой ЖЕЛ достигла максимума к 16-му месяцу.

У всех пациентов наблюдалось статистически значимое среднее увеличение дистанции, пройденной за 6 мин, в большинство моментов времени оценки от начала лечения (для пациентов, получавших идурсульфазу, началом являлось начало исследования ТКТ024, а для больных, получавших плацебо, началом являлась 53-я неделя), при этом значительное среднее и доля увеличения дистанции ходьбы варьировали от 13,7 до 41,5 м (максимум к 20-му месяцу) и от 6,4 до 13,3% (максимум к 24-му месяцу). В большинство моментов времени определения у больных, первоначально получавших еженедельную терапию в рамках исследования ТКТ024, их дистанция ходьбы улучшилась в большей степени, чем в двух других группах лечения.

Средняя доля прогнозируемой ЖЕЛ существенно увеличилась к 16-му месяцу у всех больных, хотя к 36-му месяцу она была схожа с исходным значением. У пациентов с наиболее тяжелыми легочными заболеваниями в начале исследования (согласно измерениям доли прогнозируемой ЖЕЛ в %) наблюдалось минимальное улучшение.

Статистически значимые увеличения абсолютного объема ЖЕЛ от начала терапии наблюдались во время большинства визитов в каждой предшествующей группе лечения в рамках исследования ТКТ024. Изменения средних значений от 0,07 до 0,31 л и доли варьировали от 6,3 до 25, 5% (максимум к 30-му месяцу). Изменения средних значений и доли в процентах в каждый момент времени от начала лечения были наибольшими в группе еженедельной терапии в рамках исследования ТКТ024.

Во время последнего визита в рамках исследования ТКТ024 у 21/31 пациентов из группы еженедельной терапии, 24/32 больных из группы лечения 1 раз в 2 недели и у 18/31 пациентов из группы плацебо наблюдалась окончательная нормализация концентрации ГАГ в моче, которая была ниже верхней границы нормы. Изменения концентрации ГАГ в моче были самыми ранними признаками клинического

улучшения на фоне терапии идурсульфазой, а наибольшее снижение концентрации ГАГ в моче наблюдалось в течение первых 4 месяцев терапии во всех группах лечения; изменения с 4 по 36 месяц были незначительными. Чем выше концентрация ГАГ в моче в начале исследования, тем в большей степени снижается концентрация ГАГ в моче в период лечения идурсульфазой.

Уменьшения размеров печени и селезенки, наблюдавшиеся в конце исследования ТКТ024 (53-я неделя), сохранялись во время дополнительного исследования (ТКТ024ЕХТ) у всех пациентов вне зависимости от предыдущего распределения в группы. Размеры печени восстановились до нормальных к 24-му месяцу у 73% (52 из 71) пациентов, имевших гепатомегалию в начале исследования. Кроме того, размеры печени в среднем сократились в максимальной степени к 8-му месяцу у всех пациентов, ранее получавших лечение, при этом к 36-му месяцу наблюдалось незначительное увеличение размеров печени. Уменьшение размера печени не зависело от возраста, тяжести заболевания, наличия антител или нейтрализующих антител. В ходе исследования ТКТ024 размеры селезенки восстановились до нормальных к 12-му и 24-му месяцу у 9,7% больных со спленомегалией, получавших еженедельную терапию.

В ходе исследования ТКТ024 средний индекс МЛЖ оставался стабильным в течение 36 месяцев терапии идурсульфазой во всех группах лечения.

При ретроспективном анализе на иммуногенность в исследованиях ТКТ024 и ТКТ024ЕХТ (см. раздел “Побочные действия”) было показано, что пациенты имеют либо миссенс-мутацию, либо мутацию “сдвига рамки” / нонсенс-мутацию. После 105 недель лечения препаратом Элапраза[®], ни статус антител, ни генотип не повлияли на сокращение размеров печени и селезенки, либо расстояние, пройденное в ходе 6 минутного теста, или измерения форсированной жизненной емкости легких. Пациенты с положительным результатом на антитела, показали меньшее снижение гликозаминогликанов в моче, по сравнению с пациентами с отрицательным результатом на антитела. Долгосрочное влияние развития антител на клинический исход установлено не было.

HGT-ELA-038 было открытым, многоцентровым, несравнительным исследованием инфузий препарата Элапраза[®] у пациентов с синдромом Хантера в возрасте от 16 месяцев и 7,5 лет.

Лечение препаратом Элапраза[®] привело к снижению объема гликозаминогликанов в моче до 60%, а также к сокращению размеров печени и селезенки: результаты были сопоставимы с результатами в исследовании ТКТ024. Очевидное снижение было отмечено на 18 неделе и сохранялось до 53 недели. Пациенты, у которых выработался высокий титр антител, показали уменьшение ответа на препарат Элапраза[®] согласно оценке уровня гликозаминогликанов в моче, размерам печени и селезенки.

Анализ генотипов пациентов в исследовании HGT-ELA-038

Пациенты были разделены на следующие группы: миссенс (13), полное отсутствие (делеция)/ значительное изменение последовательности генов (реаранжировка) (8),

а также мутации “сдвига рамки” / мутации сайта сплайсинга (5). Один пациент не был классифицирован/ не поддавался классификации.

Полное отсутствие (делеция)/ значительное изменение последовательности генов (реаранжировка) чаще всего ассоциировалась с развитием высокого титра антител и нейтрализующих антител к препарату Элапраза® и, скорее всего, показывала приглушенный ответ на препарат Элапраза®. Тем не менее, было невозможно точно предсказать индивидуальный клинический исход на основании выработки антител или генотипа.

Клинические данные, демонстрирующие положительный эффект по неврологическим проявлениям заболевания, отсутствуют.

Данное лекарственное средство было зарегистрировано в соответствии с положениями "исключительных обстоятельств". Это означает, что из-за редкости заболевания не было возможности получить полную информацию об этом лекарственном средстве.

Показания к применению

Препарат Элапраза® показан для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа).

Изучение на гетерозиготных женщинах в клинических испытаниях не проводилось.

Способ применения и дозы

Только для внутривенных инфузий.

Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского сотрудника, который имеет опыт лечения больных с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Дозирование

Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю, время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции, см. раздел “Особые указания”.

Инфузионное введение препарата Элапраза® на дому возможно проводить у пациентов с хорошей переносимостью, которые получали лечение в клинике в течение нескольких месяцев. Инфузии на дому следует проводить под наблюдением врача или другого медицинского работника.

Особые группы населения

Пожилые пациенты

В настоящее время опыт клинического применения у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

В настоящее время опыт клинического применения у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствует, см. раздел “Фармакокинетика”.

Применение в педиатрии

Детям и подросткам следует вводить препарат в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю. У детей до 16 месяцев опыта применения препарата нет.

Инструкция по применению – разбавление препарата перед введением

Каждый флакон препарата Элапраза® предназначен только для однократного применения, и содержит 6 мг идурсульфазы в 3 мл раствора. Перед внутривенным введением препарат Элапраза® необходимо развести 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида. Рекомендуется вводить общий объем инфузии с использованием встроенного линейного фильтра 0,2 мкм. Препарат Элапраза® нельзя вводить вместе с другими препаратами через одну и ту же инфузионную линию системы.

- Определите количество флаконов, которые необходимо развести с учетом индивидуальной массы тела пациента и рекомендуемой дозой (0.5 мг/кг массы тела).

- Запрещено использовать препарат, если раствор изменил цвет, или в нем обнаружены посторонние включения. Не встряхивать раствор.

- Извлеките рассчитанный объем препарата Элапраза® из соответствующего количества флаконов.

- Разведите необходимый объем препарата Элапраза® в 100 мл 9 мг/мл (0,9%) раствора натрия хлорида для инфузии. Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, так как Элапраза® не содержит консервантов или бактериостатических веществ; техника асептики должна быть соблюдена. После разведения, раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая при этом.

Оставшийся раствор или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе 52-недельного плацебо-контролируемого исследования ТКТ024, фаза II / III, у 32 пациентов, получавших 0,5 мг/кг препарата Элапраза® еженедельно, почти во всех случаях были от легкой до умеренной степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузией препарата, 202 из которых зарегистрированы у 22 из 32 пациентов после осуществления в общей сложности 1580 инфузий. В группе плацебо 128 реакций, связанных с инфузией, зарегистрированы у 21 из 32 пациентов после осуществления в общей сложности 1612 инфузий. Истинная частота возникновения реакций на инфузию, вероятно, была переоценена вышеуказанными цифрами, поскольку в течение одной инфузии может произойти более одной реакции, связанной с инфузией.

Соответствующие реакции в группе плацебо были сходными по своему характеру и степени тяжести по сравнению с теми, кто получал лечение. Наиболее распространенные реакции, связанные с инфузиями, включали кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), гипертермию, головную боль и гипертонию. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась.

Нежелательные лекарственные реакции, перечисленные ниже, представлены согласно класса системы органов, уменьшения серьезности и следующим частотам: *очень часто* ($\geq 1/10$) или *часто* ($\geq 1/100 - < 1/10$). Частота нежелательного явления на одного больного определяется в зависимости от количества больных, получивших лечение. Нежелательные реакции, отмеченные после регистрации препарата также включены в категории — *частота неизвестна* (не могут быть оценены на основе доступных данных).

Очень часто ($\geq 1/10$)

- *Со стороны нервной системы*: головная боль
- *Со стороны сосудов*: гипертония, покраснение кожи лица
- *Респираторные заболевания, заболевания органов грудной клетки и средостения*: свистящее дыхание, одышка
- *Со стороны ЖКТ*: боль в животе, тошнота, диспепсия, диарея, рвота
- *Со стороны кожи и подкожных тканей*: крапивница, сыпь, зуд
- *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*: боль в груди,
- *Общие расстройства и нарушения в месте введения*: отечность в области инфузии, лихорадка, реакция связанная с введением препарата

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- *Со стороны нервной системы*: головокружение, тремор
- *Со стороны сердца*: цианоз, аритмия, тахикардия
- *Со стороны сосудов*: гипотония
- *Респираторные заболевания, заболевания органов грудной клетки и средостения*: гипоксия, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель
- *Со стороны ЖКТ*: отек языка
- *Со стороны кожи и подкожных тканей*: эритема
- *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*: артралгия,
- *Общие расстройства и нарушения в месте введения*: отек лица, периферический отек

Частота неизвестна

- *Со стороны иммунной системы*: анафилактоидные/анафилактические реакции

Описание отдельных побочных реакций

В ходе исследований препарата Элапраза® у 5 пациентов, получавших препарат в дозе 0.5 мг/кг массы тела еженедельно или через неделю, были отмечены серьезные нежелательные реакции. На фоне одной или нескольких инфузий у 4

больных развилась гипоксия, которая потребовала введение кислорода трем пациентам с тяжелыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей (2 пациентам ранее проводилась трахеостомия). Наиболее тяжелая инфузионная реакция, проявившаяся кратковременными судорогами, развилась у 1 больного на фоне обострения инфекционного респираторного заболевания, и сопровождалась гипоксией во время инфузии. У четвертого больного с менее тяжелым течением основного заболевания, неблагоприятная реакция спонтанно разрешилась после прекращения введения препарата. Впоследствии при использовании более медленной скорости вливания и проведении предварительной подготовки пациентов (назначение низких доз кортикостероидов, антигистаминных препаратов, ингаляций бета-агонистов) эти явления повторно не развивались. У пятого больного с ранее выявленной кардиопатией во время исследования были зарегистрированы преждевременные желудочковые комплексы и тромбоэмболия легочной артерии.

После регистрации препарата получены сообщения о развитии анафилактических/анафилактических реакций (см. раздел “Особые указания”).

У пациентов с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) риск развития реакций, связанных с инфузией препарата, повышен (см. раздел “Особые указания”).

Иммуногенность

В рамках 4 клинических исследований (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024 и ТКТ024ЕХТ) у 53/107 больных (50%) вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе в определенный момент времени. Общий уровень нейтрализующих антител составил 26/107 больных (24%).

В ретроспективном анализе данных по иммуногенности в исследованиях ТКТ024/024ЕХТ, 51% (32/63) пациентов, получавших 0,5 мг/кг препарата Элапраза® в неделю имели, по крайней мере, 1 образец крови, который давал положительный результат на антитела анти-ЭЛАПРАЗЫ, и 37% (23/63) давали положительный результат при тестировании на наличие антител, по крайней мере, в течение 3 последовательных исследований. Двадцать один процент (13/63) дал положительный результат на нейтрализующие антитела, по крайней мере, один раз и 13% (8/63) дали положительный результат на нейтрализующие антитела, по крайней мере, в течение 3 последовательных исследований.

Клиническое исследование HGT-ELA-038 оценивало иммуногенность у детей с 16 месяцев до 7,5 лет. В течение 53-недельного исследования, 67,9% (19 из 28) пациентов имели, по крайней мере, один образец крови, который давал положительный результат на антитела анти-ЭЛАПРАЗЫ, и 57,1% (16 из 28) давали положительный результат на наличие антител, по крайней мере, в течение трех последовательных исследований. Пятьдесят четыре процента пациентов дали положительный результат на нейтрализующие антитела, по крайней мере, один раз, а половина пациентов дали положительный результат на

нейтрализующие антитела, по крайней мере, в течение 3 последовательных исследований.

У всех пациентов с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) развились антитела, и большинство из них (7/8) также дали положительный результат на нейтрализующие антитела, по крайней мере, в течение 3 исследований подряд. У всех пациентов с мутацией “сдвига рамки” / мутации сайта сплайсинга развились антитела, 4/6 также дали положительный результат на нейтрализующие антитела, по крайней мере, в течение 3 исследований подряд. Пациенты с отрицательным результатом на антитела были обнаружены исключительно в группе миссенс-мутации (смотрите разделы “Особые указания” и “Фармакодинамика”).

Дети

Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, по характеру и частоте встречаемости не отличались от соответствующих реакций у взрослых больных.

Отчет о потенциальных нежелательных реакциях

Ведение отчетности о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Отчетность позволяет продолжать контроль соотношения польза/риск лекарственного средства. Работников здравоохранения и потребителей просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Противопоказания

Тяжелая или потенциально угрожающая жизни реакция гиперчувствительности к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия препарата Элапраза® с другими лекарственными средствами не проводились. Однако, согласно результатам исследований метаболизма препарата в клеточных лизосомах, идурсульфаз не должна вступать во взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме с помощью системы цитохрома P450.

Особые указания

Реакции, связанные с инфузией препарата

У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиваться реакции, связанные с инфузией препарата (см. раздел “Побочные действия”). Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными по времени с введением идурсульфазы, были кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, артериальная гипертензия и покраснение кожи лица. Побочные реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения

инфузии или введения антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз глюкокортикостероидов (преднизон и метилпреднизолон) или ингаляции бета-агонистов. Во время клинических исследований ни одному из пациентов не отменили терапию из-за развития нежелательной реакции, связанной с инфузией препарата.

Особые меры предосторожности необходимы при введении препарата пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. Может потребоваться госпитализация больных в специализированное отделение для проведения инфузионного введения препарата и контроля клинического состояния. У этих больных следует ограничивать или тщательно контролировать использование антигистаминных препаратов или других седативных средств. В некоторых случаях может потребоваться поддержание положительного давления в дыхательных путях.

Следует отложить введение препарата, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры тела. Для больных, использующих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции.

Анафилактикоидные/анафилактические реакции

У некоторых пациентов, получавших препарат Элапраза® в течение нескольких лет, в различные сроки были зарегистрированы жизнеугрожающие анафилактикоидные/анафилактические реакции. Отсроченные признаки анафилактикоидных/анафилактических реакций наблюдались и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактикоидной/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться текущих медицинских стандартов неотложной терапии. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактикоидными/анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактикоидные/анафилактические реакции на введение препарата Элапраза®, назначать препарат повторно следует с осторожностью, в период введения препарата необходимо присутствие специально обученного медицинского персонала и наличие оборудования для проведения реанимационных мероприятий (включая введение эпинефрина). Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (см. раздел “Противопоказания”).

Пациенты детского возраста с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой)

У пациентов детского возраста с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой), в ответ на введение препарата, повышается риск выработки антител к идурсульфазе, в

том числе нейтрализующих антител. У пациентов с таким генотипом, существует высокий риск развития нежелательных реакций, связанных с инфузионным введением препарата и тенденцией показывать приглушенный ответ на препарат, что оценивалось снижением уровня концентрации ГАГ в моче, уменьшением размеров печени и селезенки по сравнению с пациентами с мутацией генов (миссенс-генотипом).

Лечение пациентам необходимо назначать индивидуально (см. раздел “Побочные действия”).

Особые группы населения

Пожилые пациенты

В настоящее время опыт клинического применения у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

В настоящее время опыт клинического применения у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствует. См. раздел “Фармакокинетика”.

Беременность и период лактации

Данные о применении идурсульфазы у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности, предпочтительно не применять препарат Элапраза® во время беременности. Неизвестно, выделяется ли идурсульфазы с грудным молоком. Данные, полученные у животных, подтвердили экскрецию идурсульфазы в грудное молоко. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о воздержании от грудного вскармливания или продолжении приема препарата Элапраза® должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Элапраза® для кормящей матери.

Фертильность

В исследованиях влияния препарата на репродуктивную функцию самцов крыс не отмечено воздействия препарата Элапраза® на фертильность самцов животных.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Элапраза® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или использовать машины.

Передозировка

Случаи передозировки препаратом Элапраза® неизвестны.

Форма выпуска и упаковка

По 3 мл препарата помещают в стеклянные бесцветные флаконы боросиликатного стекла типа I вместимостью 5 мл, укупоренные резиновыми пробками из бутилового каучука с фторполимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовыми прокладками синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике). Не замораживать! После разведения препарат хранят не более 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ветгер Фарма Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ,
Эйзенбахштрассе 2-4 88085 Лангенарген, Германия

Упаковщик

ДХЛ Сапплай Чейн (Нидерланды) Б.В., Неймеген, Нидерланды

Владелец регистрационного удостоверения

Шайер Фармасьютикалс Айреленд Лимитед, Дублин, Ирландия

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «ВИВА ФАРМ», Казахстан, 050030, Алматы, ул. 2-я Остроумова, 33, тел: +7 727 383 74 63, факс: +7 727 383 74 56, E-mail: pv@vivapharm.kz