

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛАПРАЗА (ELAPRASE)

Склад:

діюча речовина: idursulfase;

1 мл містить ідурсульфазу 2 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідрофосфату гептагідрат, натрію дигідрофосфату моногідрат, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцентний безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм. Ферменти. Ідурсульфаза. Код АТХ А16А В09.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Синдром Хантера являє собою Х-зчеплене захворювання, викликане недостатнім рівнем в організмі лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази. Функцією ідуронат-2-сульфатази є катаболізм глікозаміногліканів (ГАГ) дерматансульфату і гепарансульфату шляхом руйнування олігосахаридозв'язаних сульфатних половинок. У зв'язку з відсутністю ферменту ідуронат-2-сульфатази або наявністю дефектного ферменту ідуронат-2-сульфатази у пацієнтів з синдромом Хантера глікозаміноглікани прогресивно накопичуються у клітинах, призводячи до клітинного перенасичення, органомегалії, руйнування тканин і порушення функції органів.

Ідурсульфаза – це очищена форма лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази, отримана на лінії клітин людини, що забезпечує профіль глікозилювання, аналогічний такому природного ферменту. Ідурсульфаза секретується у вигляді 525-амінокислотного глікопротеїну і містить 8 N-пов'язаних глікозилюваних ділянок, які займають ланцюжки складних гібридних олігосахаридів, а також олігосахаридів з великим вмістом манози. Молекулярна маса ідурсульфазу становить приблизно 76 кДа.

Ідурсульфаза, що вводиться внутрішньовенно пацієнтам з синдромом Хантера, забезпечує надходження екзогенного ферменту у клітинні лізосоми. Маннозо-6-фосфатні (М6Ф) залишки на олігосахаридних ланцюгах дають змогу ферменту специфічно зв'язуватися з М6Ф-рецепторами на клітинній поверхні, що призводить до клітинної інтерналізації ферменту, націленого на внутрішньоклітинні лізосоми, і подальшого катаболізму накопичених ГАГ.

Клінічна ефективність і безпека

Безпека та ефективність Елапарази була продемонстрована у трьох клінічних дослідженнях: два рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідження (ТКТ008 та ТКТ024) за участю дорослих та дітей віком від 5 років і одне відкрите дослідження безпеки (HGT-ELA- 038) за участю віком від 16 місяців до 7,5 року.

Загалом 108 пацієнтів чоловічої статі з синдромом Хантера і широким спектром симптомів були включені у два рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідження, 106 з них продовжили терапію під час двох відкритих розширених досліджень.

Дослідження ТКТ024

Під час 52-тижневого рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 96 пацієнтів у віці від 5 до 31 року отримували препарат Елапаза в дозі 0,5 мг/кг 1 раз на тиждень (n = 32) або у дозі 0,5 мг/кг 1 раз на 2 тижні (n = 32), або плацебо (n = 32). У дослідження були включені пацієнти з документально підтвердженим дефіцитом активності ферменту ідуронат-2-сульфатази, часткою прогнозованої форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) <80% і широким діапазоном клінічної виразності захворювання. Первинним критерієм оцінки ефективності був двокомпаратментний комбінований показник на основі суми рангів зміни від початку до кінця дослідження відстані, пройденої за 6 хвилин (6-хвилинний тест ходьби, або 6-ХТХ), як показник витривалості, а також відсоток прогнозованої ФЖЄЛ як показник функції легень. Цей критерій суттєво відрізнявся у пацієнтів, які щотижня отримували лікування, від такого у групі плацебо (p = 0,0049).

Додатковий аналіз клінічної ефективності проводила за окремими компонентами первинного комбінованого критерію, абсолютними змінами ФЖЄЛ, змінами концентрації ГАГ в сечі і розмірів печінки та селезінки, об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) і динамікою маси лівого шлуночка (МЛШ). Дані представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати клінічного дослідження застосування Елапарази в дозі 0,5 мг/кг маси тіла щотижня (ТКТ024).

Кінцева точка	52-тижневе лікування 0,5 мг/кг на тиждень			
	Опосередковано зважені (ОМ) середні (SE)		Середня відмінність у лікування порівняно з плацебо (SE)	Значення Р (порівняно з плацебо)
	Ідурсульфаз	Плацебо		
Комбінований критерій (6-ХТХ та % ФЖЄЛ)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6-ХТХ (м)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
% прогнозованої ФЖЄЛ	4,2 (1,6)	-0,04(1,6)	4,3 (2,3)	0,0650

Абсолютний об'єм ФЖЄЛ (л)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Рівні ГАГ у сечі (мкг ГАГ/мг креатинін)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% зміни розміру печінки	-25,7(1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% зміни розміру селезінки	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Загалом у 11 пацієнтів з 31 (36%) у групі щотижневої терапії в порівнянні з 5 пацієнтами з 31 (16%) у групі плацебо підвищилося значення ОФВ₁ принаймні на 0,2 л під час або перед закінченням дослідження, що вказує на дозозалежне зниження обструкції дихальних шляхів. У пацієнтів групи щотижневої терапії істотно, в середньому на 15%, покращився ОФВ₁ на момент завершення дослідження.

Концентрація ГАГ в сечі знизилася нижче ВМН (визначається як 126,6 мкг ГАГ/мг креатиніну) у 50% хворих, які отримували щотижневу терапію.

У 80% (20 хворих з 25) хворих з гепатомегалією на момент оцінки вихідного стану, які щотижня отримували лікування препаратом, відзначено зменшення розмірів печінки на кінець дослідження до норми.

З 9 хворих групи щотижневої терапії зі спленомегалією на момент оцінки вихідного стану у 3 хворих розміри селезінки відновилися до нормальних до кінця дослідження.

Приблизно у половини пацієнтів з групи щотижневої терапії (15 з 32; 47%) виявлена гіпертрофія лівого шлуночка на початку дослідження, яка визначалася за індексом МЛШ > 103 г/м². У 6 (40%) з цих хворих МЛШ нормалізувалася до кінця дослідження.

Усі хворі отримували ідурсульфазу щотижня у період до 3,2 року у рамках додаткового розширеного дослідження (ТКТ024ЕХТ).

У пацієнтів, які отримували ідурсульфазу щотижня в рамках дослідження ТКТ024, у середньому максимальне поліпшення дистанції, пройденої за 6 хв спостерігалось на 20 місяці, а частка прогнозованої ФЖЄЛ досягла максимуму в середньому на 16 місяці.

У всіх пацієнтів спостерігали статистично значуще середнє збільшення дистанції, пройденої за 6 хв, у більшості моментів часу оцінки від початку лікування (для пацієнтів, які отримували ідурсульфазу, початком був початок дослідження ТКТ024, а для хворих, які отримували плацебо, початком був тиждень 53), при цьому значний середній і відсотковий коефіцієнт збільшення дистанції ходьби варіювали від 13,7 м до 41,5 м (максимум на 20 місяці) і від 6,4 до 13,3 % (максимум на 24 місяці) відповідно. У більшості моментів часу у хворих, які спочатку отримували щотижневу терапію в рамках дослідження ТКТ024, дистанція ходьби покращилася більшою мірою, ніж у двох інших групах лікування.

Середня відсоткова частка прогнозованої ФЖЄЛ істотно збільшилася на 16 місяць у всіх хворих, хоча до 36 місяця вона була схожа зі значенням на момент

оцінки вихідного стану. У пацієнтів з найбільш важкими легеневиими захворюваннями на початку дослідження (згідно з вимірюваннями частки прогнозованої ФЖЄЛ) спостерігалось мінімальне поліпшення.

Статистично значимі збільшення абсолютного об'єму ФЖЄЛ від початку терапії спостерігали під час більшості візитів у всіх комбінованих групах лікування та кожній передуючій групі лікування в рамках дослідження ТКТ024. Зміни середніх значень ФЖЄЛ варіювали від 0,07 л до 0,31 л, а відсоткових – від 6,3 до 25,5 % (максимум на 30 місяць). Зміни середніх і відсоткових значень ФЖЄЛ у кожен момент часу від початку лікування були найбільшими у групі щотижневої терапії в рамках дослідження ТКТ024.

Під час останнього візиту в рамках дослідження ТКТ024 у 21 з 31 пацієнтів групи щотижневої терапії, у 24 з 32 хворих групи лікування один раз на 2 тижні та у 18 з 31 пацієнтів групи плацебо спостерігалась остаточно нормалізація концентрації ГАГ в сечі, яка була нижче ВМН. Зміни концентрації ГАГ в сечі були найбільш ранніми ознаками клінічного поліпшення на фоні терапії ідурсульфазою, а найбільше зниження концентрації ГАГ в сечі спостерігалось протягом перших 4 місяців терапії у всіх групах лікування; зміни з 4 по 36 місяць були незначними. Чим вище концентрація ГАГ у сечі на момент оцінки вихідного стану, тим більшою мірою знижується концентрація ГАГ в сечі у період лікування ідурсульфазою.

Зменшення розмірів печінки та селезінки, які спостерігали наприкінці дослідження ТКТ024 (тиждень 53), зберігалися під час додаткового дослідження (ТКТ024ЕХТ) у всіх пацієнтів незалежно від попереднього розподілу за групами лікування. Розміри печінки нормалізувалися до місяця 24 у 73% (52 з 71) пацієнтів, що мали гепатомегалію на момент оцінки вихідного стану. Крім того, розміри печінки скоротилися максимально в середньому до 8-го місяця у всіх пацієнтів, які раніше отримували лікування, при цьому до 36-го місяця спостерігалось незначне збільшення розмірів печінки. Зменшення розміру печінки не залежало від віку, тяжкості захворювання, наявності антитіл до ІgЕ або нейтралізуючих антитіл. Під час дослідження ТКТ024 розміри селезінки нормалізувалися до місяця 12 та до місяця 24 у 9,7% хворих спленомегалією, які отримували щотижневу терапію.

Під час дослідження ТКТ024 середній індекс МЛШ залишався стабільним упродовж 36 місяців терапії ідурсульфазою у всіх групах лікування.

Ретроспективний аналіз імуногенності за даними досліджень ТКТ024 та ТКТ024ЕХТ (див. розділ «Побічні реакції») встановив, що пацієнти мають або міссенс-мутацію, або фреймшіфт/нонсенс-мутацію. Після 105 тижнів застосування ідурсульфазу, ані статус антитіл, ані генотип не вплинули на зменшення розмірів печінки та селезінки або пройдену відстань під час 6-хвилинного тесту ходьби або вимірювання форсованої життєвої ємності легенів. Пацієнти, які мали позитивний результат тесту на антитіла, демонстрували менше зменшення рівня глікозаміногліканів у сечі, ніж пацієнти з негативним результатом тесту на антитіла. Довгострокові ефекти появи антитіл на клінічні наслідки встановлені не були.

Дослідження HGT-ELA-038

Відкрите багатоцентрове дослідження було проведено в одній групі з застосуванням інфузій ідурсульфазу хлопчикам із синдромом Хантера віком від 16 місяців до 7,5 року.

Лікування Елапразою забезпечило майже 60% зниження рівня глікозаміногліканів у сечі і зменшення розмірів печінки та селезінки: результати цього дослідження та дослідження ТКТ024 були порівнюваними. Зменшення цих показників спостерігали на тижні 18 і продовжували спостерігати на тижні 53. Пацієнти, у яких з'явився високий титр антитіл, демонстрували меншу відповідь на ідурсульфазу за оцінкою показника глікозаміногліканів у сечі та за оцінкою розмірів печінки та селезінки.

Аналіз генотипів пацієнтів у дослідженні HGT-ELA-038

Пацієнтів класифікували за такими групами: міссенс-мутація (13), повна делеція/значне реаранжування (8) та фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу (5). Один пацієнт не був класифікований/не піддавався класифікації. Повна делеція/значне реаранжування генотипу найчастіше пов'язували з появою високих титрів антитіл та нейтралізуючих антитіл до ідурсульфазу. Саме у цій категорії пацієнтів, найімовірніше, спостерігають пом'якшену відповідь на даний лікарський засіб. Однак неможливо точно прогнозувати окрему клінічну відповідь на основі відповіді антитіл або генотипу.

Немає клінічних даних, які демонструють переваги з точки зору неврологічних проявів захворювання.

Фармакокінетика

Механізм поглинання ідурсульфазу опосередкований селективним зв'язуванням з рецепторами манозо-6-фосфату. Після інтерналізації клітинами вона локалізується в клітинних лізосомах, таким чином обмежуючи розподілення білка. Деградація ідурсульфазу відбувається шляхом добре зрозумілих механізмів білкового гідролізу з утворенням невеликих пептидних залишків і амінокислот. Отже, порушення функції нирок або печінки не впливає на фармакокінетичні параметри ідурсульфазу.

Фармакокінетичні параметри, визначені на тижні 1 досліджень ТКТ024 (група застосування препарату у дозі 0,5 мг/кг на тиждень) та HGT-ELA-038 після першого внутрішньовенного введення препарату Елапраза, представлені у таблицях 2 і 3 як функція віку та маси тіла.

Таблиця 2. ФК параметри на тиждень 1 як функція віку: дослідження ТКТ024 та HGT-ELA-038.

Показники	Дослідження			
	HGT-ELA-038	ТКТ024		
Вік (роки)	1,4 – 7,5 (n=27)	5 – 11 (n=11)	12 – 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C_{max} (мкг/мл), середнє ± SD	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
$AUC_{0-\infty}$ (хв*мкг/мл), середнє ± SD	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5

Кліренс (мл/хв/кг), середнє ± SD	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (мл/кг), середнє ± SD	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Пацієнти-учасники досліджень ТКТ024 та HGT-ELA-038 також були стратифіковані за п'ятьма категоріями маси тіла (див. таблицю).

Таблиця 3. ФК параметри на тижні 1 як функція маси тіла: дослідження ТКТ024 та HGT-ELA-038.

Вага (кг)	<20 (n=17)	≥20 та <30 (n=18)	≥30 та < 40 (n=9)	≥ 40 та < 50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (мкг/мл), середнє ± SD	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
AUC _{0-∞} (хв*мкг/мл)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
Кліренс (мл/хв/кг), середнє ± SD	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

Більш високий об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) спостерігали у групах пацієнтів з меншою масою тіла.

Загалом при оцінці віку або маси тіла не виявлено очевидної тенденції ані щодо системного впливу, ані щодо швидкості кліренсу Елапрази.

Клінічні характеристики

Показання.

Препарат Елапраза показаний для тривалого лікування хворих з синдромом Хантера (мукополісахаридозом II типу (МПС II)).

Жінки з гетерозиготним генотипом не брали участі у клінічних випробуваннях.

Противоказання.

Тяжка або загрозлива для життя гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, у разі якщо гіперчутливість не можна контролювати.

Особливі заходи безпеки.

Невикористаний лікарський засіб або його залишки слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Формальні дослідження взаємодії ідурсульфазу з іншими лікарськими засобами не проводили.

Однак з огляду на метаболізм препарату в клітинних лізосомах, ідурсульфазу не повинна вступати у взаємодію з препаратами, які метаболізуються в організмі за допомогою системи цитохрому P450.

Особливості застосування.

Інфузійні реакції

У пацієнтів, які отримують ідурсульфазу, можуть виникати інфузійні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Під час клінічних випробувань найпоширеніші інфузійні реакції включали шкірні реакції (висип, свербіж, кропив'янка), гіпертермію, головний біль, гіпертензію та припливи крові до обличчя. Інфузійні реакції лікували або зменшували шляхом уповільнення швидкості інфузії, призупинення інфузії або шляхом застосування лікарських засобів, таких як антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби, кортикостероїди у низьких дозах (преднізолон і метилпреднізолон) або інгаляції бета-агоністів. Під час клінічних досліджень жоден пацієнт не припиняв лікування через інфузійні реакції.

Інфузійну терапію з особливою обережністю проводять у пацієнтів з тяжким основним захворюванням дихальних шляхів. Ця категорія пацієнтів потребує ретельного моніторингу і проведення інфузійної терапії у відповідних клінічних умовах. Цій категорії пацієнтів з обережністю призначають засоби контролю та лікування захворювання, обмежуючи або забезпечуючи ретельний моніторинг застосування антигістаміну та іншого седативного лікарського засобу. У деяких випадках може виникати потреба у забезпеченні позитивного тиску у дихальних шляхах.

Пацієнтам з гострим фебрильним респіраторним захворюванням слід розглянути можливість застосування інфузійної терапії на пізнішому етапі. Для пацієнтів, яким додатково застосовують кисневу терапію, необхідно забезпечити кисень під час інфузійної терапії на випадок виникнення інфузійної реакції.

Анафілактоїдні/анафілактичні реакції

У деяких пацієнтів, які отримували ідурсульфазу, спостерігали анафілактоїдні/анафілактичні реакції, які можуть бути небезпечними для життя, навіть після декількох років від початку лікування. Відстрочені симптоми анафілактоїдних/анафілактичних реакцій спостерігали упродовж 24 годин після початкової реакції. При розвитку анафілактоїдної/анафілактичної реакції інфузію слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування і спостереження. Слід дотримуватися поточних стандартів невідкладної терапії. Пацієнтам з тяжкими або рефрактерними анафілактоїдними/анафілактичними реакціями може бути потрібне тривале клінічне спостереження. Пацієнтам, у яких у минулому відзначалися анафілактоїдні/анафілактичні реакції на введення ідурсульфазу, слід з обережністю повторно призначати препарат. Тому інфузію повинен проводити належно навчений персонал в умовах наявності обладнання та засобів для реанімації (включаючи адреналін). Тяжка або потенційно загрозлива для життя гіперчутливість є протипоказанням для повторної інфузії лікарського засобу у разі, якщо гіперчутливість неможливо контролювати (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу

Діти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл у відповідь

на ідурсульфазу. Пацієнти з цим генотипом, як правило, мають вищий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з введенням інфузій, та більш пом'якшену відповідь на лікування, яку визначають за рівнем зниження показника глікозаміногліканів у сечі, розмірів печінки та об'єму селезінки порівняно з пацієнтами з міссенс-генотипом. Обстеження та лікування пацієнтів призначають індивідуально (див. розділ «Побічні реакції»).

Вміст натрію

Препарат містить 0,482 ммоль натрію (або 11,1 мг) у кожному флаконі. Це слід брати до уваги пацієнтам, що дотримуються дієти із контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про застосування ідурсульфази вагітним відсутні або обмежені. За результатами досліджень, проведених на тваринах, не виявлено прямого або опосередкованого небажаного впливу препарату з точки зору репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування ідурсульфази під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється ідурсульфаза у грудне молоко. Дані, отримані під час досліджень на тваринах, підтвердили екскрецію ідурсульфази у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому рішення про припинення грудного годування або відміну/утримання від терапії ідурсульфазою необхідно приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та користі терапії для матері.

Фертильність.

У репродуктивних дослідженнях не було виявлено впливу на фертильність самців щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ідурсульфаза не впливає або впливає незначним чином на здатність керувати автомобілем чи працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Елапраза застосовують під наглядом лікаря або медсестри, які добре обізнані у лікуванні МПС II або інших спадкових метаболічних порушень.

Препарат вводять в дозі 0,5 мг/кг маси тіла щотижня шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 3-годинного періоду, який можна поступово скорочувати до 1 години, якщо у пацієнта не спостерігають інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

Кожен флакон з препаратом Елапраза призначений тільки для одноразового використання і містить 6 мг ідурсульфази у 3 мл розчину. Препарат Елапраза призначений для внутрішньовенної інфузійної терапії і перед інфузійним застосуванням обов'язково розводиться у розчині натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %). Рекомендується вводити загальний об'єм інфузії, використовуючи лінійний

фільтр з діаметром пор 0,2 мкм. Не слід вводити Елапразу за наявності інших препаратів в інфузійній трубці.

Спосіб розведення

- Визначте кількість флаконів, які необхідно розвести відповідно до маси тіла конкретного пацієнта з урахуванням рекомендованої дози 0,5 мг/кг.
- Не використовуйте препарат, якщо розчин у флаконах змінив колір або при наявності твердих частинок. Флакон із розчином не струшувати.
- Наберіть розрахований об'єм препарату Елапраза з відповідної кількості флаконів.
- Розведіть загальний об'єм препарату Елапраза, який необхідно ввести, у 100 мл розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9%) для інфузії. Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованих розчинів, оскільки Елапраза не містить консервантів або бактеріостатичного агента; необхідно дотримуватися асептики. Після розведення розчин обережно перемішують, проте не струшують.

Невикористаний лікарський засіб або його залишки слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Можливість проведення інфузії вдома може бути розглянута для пацієнтів, які протягом декількох місяців отримували лікування в медичному закладі та мають достатній рівень переносимості до інфузій. Проведення інфузій вдома необхідно проводити під наглядом лікаря.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам віком понад 65 років відсутній.

Пацієнти з порушенням функції нирок чи печінки

Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок чи печінки відсутній (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Препарат застосовують дітям та підліткам в однаковій з дорослими дозі 0,5 мг/кг маси тіла щотижня.

Передозування.

Інформація щодо передозування Елапразою обмежена. У деяких пацієнтів може спостерігатися анафілактоїдна реакція через передозування (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Побічні реакції, виявлені у 32 пацієнтів, які отримували ідурсульфазу у дозі 0,5 мг/кг щотижня під час 52-тижневого плацебо-контрольованого дослідження фази II/III (дослідження ТКТ024), майже в усіх випадках були легкими чи помірними за ступенем тяжкості. Найбільш поширеними явищами були інфузійні реакції, 202 з яких зафіксували у 22 з 32 пацієнтів після проведення загалом 1580 інфузій. У групі лікування плацебо зафіксували 128 інфузійних реакцій у 21 з 32 пацієнтів після проведення загалом 1612 інфузій. Оскільки під час однієї інфузії могли спостерігатися декілька інфузійних реакцій, зазначені вище цифри,

найімовірніше, перевищують дійсну частоту інфузійних реакцій. Відповідні реакції за характером та ступенем тяжкості у групі плацебо та у групі лікування активним препаратом були аналогічними. Найбільш поширені інфузійні реакції включали шкірні реакції (висип, свербіж, кропив'янка, еритема), гіпертермію, припливи крові до обличчя, свистяче дихання, диспное, головний біль, блювання, біль у животі, нудоту та біль у грудях. Частота інфузійних реакцій зменшувалася з часом по мірі продовження лікування.

Небажані реакції, перераховані нижче, представлені за системами органів відповідно до таких критеріїв частоти: дуже часто ($\geq 1/10$) або часто ($\geq 1/100 - <1/10$) або нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$). Частота небажаного явища на одного хворого визначається залежно від кількості хворих, які отримали лікування. У кожній частотній групі побічні реакції вказані у порядку зменшення серйозності. Також включено небажані реакції, відмічені після реєстрації препарату, із категорією частоти – невідомо (частоту не можна розрахувати за наявними даними).

Таблиця 1. Побічні реакції, отримані з клінічних досліджень та пост-маркетингового дослідження застосування у пацієнтів, що приймають Елапазру.

Системно-органний клас	Побічні реакції			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Невідомо
З боку імунної системи				Анафілактоїдна / анафілактична реакція
З боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, тремор		
З боку серцево-судинної системи	Припливи крові до обличчя	Ціаноз, аритмія, тахікардія, гіпотензія, гіпертензія		
З боку дихальної системи	Свистяче дихання, диспное	Гіпоксія, бронхоспазм, кашель	Прискорене дихання	
З боку травного тракту	Біль у животі, нудота, діарея, блювання	Набряк язика, розлади шлунка		
З боку шкіри та підшкірної тканини	Кропив'янка, висип, свербіж, еритема			
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		Артралгія		
Загальні порушення та реакції у місці введення	Гіпертермія, біль у грудях	Набряк у місці введення інфузії, набряк обличчя, периферичний набряк		

Травма, отруєння та ускладнення при проведенні процедур	Інфузійні реакції			
---	-------------------	--	--	--

Опис деяких побічних реакцій

Серйозні небажані реакції під час досліджень були відмічені загалом у 5 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 0,5 мг/кг щотижня або через тиждень. На фоні однієї або декількох інфузій у 4 хворих розвинулася гіпоксія, яка потребувала введення кисню 3-м пацієнтам з тяжкими обструктивними захворюваннями дихальних шляхів (2 пацієнтам раніше проводилася трахеотомія). Найбільш тяжка інфузійна реакція, яка проявилася короткочасними судомою, спостерігалася у 1 пацієнта на фоні загострення фебрильного респіраторного захворювання і супроводжувалася гіпоксією під час інфузії. У четвертого хворого з менш тяжким перебігом основного захворювання несприятлива реакція спонтанно минула після припинення введення препарату. Згодом при використанні більш повільної швидкості вливання і проведення премедикації (призначення низьких доз кортикостероїдів, антигістамінних препаратів, інгаляцій бета-агоністів) ці явища повторно не розвивалися. У п'ятого хворого з раніше виявленою кардіопатією під час дослідження були зареєстровані передчасні шлуночкові комплекси і тромбоемболія легеневої артерії.

Дані пост-маркетингових досліджень містять інформацію про анафілактоїдні/анафілактичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу мають вищий ризик появи побічних реакцій, пов'язаний з інфузійним введенням (див. розділ «Особливості застосування»).

Імуногенність

Під час 4-х клінічних досліджень (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024 та ТКТ024ЕХТ) у 53 зі 107 пацієнтів (50%) на певному етапі виявили антитіла до IgG ідурсульфазу. Загальний показник появи нейтралізуючих антитіл становив 24% (26 зі 107 пацієнтів).

У ретроспективному аналізі імуногенності за даними досліджень ТКТ024/024ЕХТ у 51% (32 з 63) пацієнтів, які отримували ідурсульфазу у дозі 0,5 мг/кг на тиждень, виявлено принаймні 1 зразок крові, який дав позитивний результат на антитіла до ідурсульфазу, і у 37% (23 з 63) пацієнтів виявлено позитивний результат на антитіла під час щонайменше 3 послідовних візитів: 21% (13 з 63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні один раз, а 13% (8 з 63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні під час 3 візитів.

Під час клінічного дослідження HGT-ELA-038 оцінювали імуногенність у дітей віком від 16 місяців до 7,5 року. Під час 53-тижневого дослідження 67,9% пацієнтів (19 з 28) мали принаймні один зразок крові з позитивним результатом тесту на антитіла до ідурсульфазу та 57,1% пацієнтів (16 з 28) дали позитивний результат на антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів. 54% пацієнтів мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум один раз, і у

половини пацієнтів виявлено позитивну реакцію на нейтралізуючі антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів.

У всіх пацієнтів з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу з'явилися антитіла, і більшість з цих пацієнтів (7 з 8) також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні 3 рази поспіль. У всіх пацієнтів з генотипами фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу з'явилися антитіла, а 4 з 6 пацієнтів також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум під час 3 послідовних візитів. Пацієнти з негативними результатами тесту на антитіла належали виключно до групи з генотипом міссенс-мутації (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Досвід застосування препарату дітям

Побічні реакції, виявлені у педіатричній популяції та у дорослих, були загалом аналогічними.

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу важлива. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Хімічна та фізична стабільність у процесі використання була продемонстрована упродовж 8 годин при температурі 25 °С.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2 – 8 °С.

Не заморожувати.

З точки зору мікробіологічної безпеки розведений препарат підлягає негайному застосуванню. Якщо препарат не був застосований негайно, строки та умови зберігання готового до застосування лікарського засобу є відповідальністю пацієнта і не можуть перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

3 мл концентрату для приготування розчину для інфузій у 5 мл флаконі (скло типу I) з пробкою (бутилкаучук, покритий фторкаучуком), цільним ущільнювачем та синім ковпачком з відривною накладкою.

По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Шайер Фармасьютікалз Ірландія Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Блок 2/3 Мізіен Плаза, 50-58 Беггот Стріт Лоуер, Дублін 2, D02 Y754, Ірландія