ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭЛАПРАЗА

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Элапраза
Международное непатентованное название: идурсульфаза
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество: идурсульфаза 2 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидрофосфата гексагидрат, натрия дигидрофосфата моногидрат, полисорбат-20, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ – ферменты.

Код АТХ: A16AB09

Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа) представляет собой Х-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 олигосахарид-связанных сульфатных половинок. В связи с отсутствием или наличием дефектного фермента идуронат-2-сульфатазы у пациентов с синдромом Хантера гликозаминогликаны прогрессивно накапливаются в лизосомах клеток, приводя к клеточному перенасыщению, органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

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

Идурсульфатаза секретируется в виде 525-аминокислотного гликопротеина и содержит 8 N-связанных гликозилированных участков, которые занимают комплекс гибрида и олигосахаридных цепей с высоким содержанием маннозы. Молекулярная масса идурсульфазы составляет примерно 76 кДальтон.

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 аккумулирующих ГАГ.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры идурсульфазы согласовывались во всех клинических исследованиях. ФК исследования указывают на относительно быстрый клиренс идурсульфазы из крови, как после однократного, так и повторного введения, тогда как

данные периодов полувыведения препарата из тканей говорят о длительных периодах нахождения идурсульфазы в тканях (1-2 дня). Длительные периоды полувыведения из тканей относительно значений сывороточного клиренса позволяют предположить, что в тканях сохраняются остатки идурсульфазы, обеспечивающие ткани активным ферментом, которого, вероятно, достаточно для непрерывного распада ГАГ между введениями доз идурсульфазы. Паттерны выведения идурсульфазы были двухфазными. Продолжительность внутривенной инфузии идурсульфазы оказывает незначительное общее влияние на периоды полувыведения фермента, что говорит о вероятном отсутствии воздействия модуляции времени инфузии (например, для лечения проявлений, связанных с вливанием инфузии, для комфорта больного, др.) на общее распределение идурсульфазы после внутривенного введения. Параметры ФК были схожими у пациентов, получающих идурсульфазу впервые, и у больных, получающих идурсульфазу повторно.

Была проведена оценка фармакокинетических параметров у 10 пациентов на Неделе 1 и Неделе 27 после внутривенного 3-часового вливания Элапразы в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. После 27 недель терапии не отмечено различий в фармакокинетических параметрах.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры (среднее значение, стандартное отклонение)

Фармакокинетические параметры	Неделя 1	Неделя 27
C_{max} (мкг/мл)	1,5 (0.6)	1,1 (0.3)
AUC (мин*мкг/мл)	206 (87)	169 (55)
$T_{1/2}$ (мин)	44 (19)	48 (21)
Cl (мл/мин/кг)	3,0 (1.2)	3,4 (1.0)
Vss, (% BW)	21 (8)	25 (9)

Показания к применению

Элапраза показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.

Специальные меры предосторожности

У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиться реакции, связанные с инфузией. 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 приливы. Эти реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузии или введения таких препаратов, как антигистаминные и жаропонижающие средства, низких доз кортикостероидов (преднизон и метилпреднизолон), или ингаляции бета-блокаторов. Во время клинических исследований ни одному из пациентов не отменили терапию из-за развития реакции, связанной с введением препарата.

Необходимо предпринимать особые меры предосторожности при введении Элапразы пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. За такими больными следует внимательно наблюдать, и проводить вливание при наличии соответствующих клинических условий. Особое внимание следует уделять анализу методов лечения путем ограничения или тщательного контроля использования

антигистаминных препаратов или других седативных средств. В некоторых случаях может потребоваться поддержание положительного давления в дыхательных путях.

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

У пациентов, у которых вырабатываются антитела к иммуноглобулину М или G (IgM или IgG), повышен риск развития инфузионных реакций и других нежелательных явлений. Тем не менее, повышение выработки антител к иммуноглобулину Е (IgE) не отмечено.

У некоторых пациентов, получавших Элапразу, наблюдалось развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций. Отсроченные признаки анафилактических реакций наблюдались спустя 24 часа после развития первоначальной реакции. При развитии анафилактической реакции следует немедленно прекратить вливание, начать соответствующее лечение и наблюдение. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение Элапразы, назначать препарат повторно следует с осторожностью.

Применение при беременности и лактации

Назначение Элапразы женщинам репродуктивного возраста противопоказано, так как исследования влияния Элапразы на репродуктивную функцию животных женского пола не проводились. В исследованиях влияния препарата на репродуктивную функцию самцов крыс не отмечено воздействия Элапразы на фертильность самцов животных.

Не проводились исследования экскреции идурсульфазы с грудным молоком.

Способ применения и дозы

Только для внутривенных инфузий.

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

Элапразу следует вводить внутривенно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю, при этом, если не отмечено развитие реакций, связанных с инфузией, можно постепенно уменьшить время введения до 1 часа.

В настоящее время отсутствует опыт клинического применения Элапразы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, а также у больных в возрасте от 65 лет и старше.

Побочное действие

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований Элапразы, были почти всегда легкими или умеренными по своей тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с введением препарата, в виде кожных реакций (сыпь, зуд, крапивница), лихорадки, головной боли и артериальной гипертензии. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась.

Класс системы органа	Нежелательная лекарственная реакция (предпочтительный термин)
Заболевания нервной системы	
Очень часто:	Головная боль
Часто:	Головокружение, тремор
Заболевания глаз	
Часто:	Усиление слезотечения
Заболевания сердца	
Часто:	аритмия*, цианоз
Заболевания сосудов	
Очень часто:	гипертензия
Часто:	гипотония, приливы
Респираторные, торакальные заболевания, и заболевания средостения	
Часто:	бронхоспазм, эмболия легочной артерии*, кашель, стерторозное дыхание, учащенное дыхание, одышка
Заболевания желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	диспепсия
Часто:	боль в животе, тошнота, диарея, отек языка
Заболевания кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	крапивница, сыпь, зуд
Часто:	отек лица, эритема, экзема
Мышечно-скелетные заболевания и заболевания соединительной ткани	
Очень часто:	Боль в груди
Часто:	артралгия
Общие заболевания и реакции в области введения препарата	
Очень часто:	лихорадка, припухлость в области инфузии
Часто:	периферический отек

Очень часто > 1/10; часто > 1/100, но < 1/10; * = серьёзное нежелательное явление

В ходе исследований Элапразы у 5 пациентов, получавших препарат в дозе 0.5 мг/кг еженедельно или через неделю, отмечены серьёзные нежелательные реакции. На фоне одной или нескольких инфузий у 4 больных развилась гипоксия, которая потребовала проведения терапии кислородом трем пациентам с тяжелыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей (2 пациентам ранее проводилась трахеотомия). Наиболее тяжелая реакция, проявившаяся кратковременными судорогами, развилась у больного, которому проводили инфузию на фоне обострения инфекционного респираторного заболевания. У четвертого больного с менее тяжелым основным заболеванием, неблагоприятная реакция спонтанно разрешилась после прекращения введения препарата. Впоследствии эти реакции у больных не возобновлялись после замедления скорости вливания и проведения предварительной подготовки пациентов (низкие дозы стероидных или антигистаминных препаратов, ингаляция бета- блокаторов). У пятого больного с ранее выявленной кардиопатией во время исследования были зарегистрированы преждевременные желудочковые комплексы и эмболия легочной артерии.

Исследования показали, что у пациентов, получавших элапразу, вырабатывались антитела к иммуноглобулину G (IgG), а также к IgM и IgA. Общий уровень нейтрализации антител составил 10 %.

В целом, у пациентов, имевших антитела к IgG, наиболее вероятно развивались реакции, связанные с инфузией препарата. Однако, общая частота нежелательных явлений, связанных с инфузией, уменьшалась с течением времени, несмотря на уровень антител.

Передозировка

Не известны случаи передозировки Элапразы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не проводилось исследований взаимодействия Элапразы с другими лекарственными средствами. Однако, согласно результатам исследований метаболизма препарата в клеточных лизосомах, идурсульфаза не должна вступать во взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме с помощью системы цитохрома P450.

Особые указания

Каждый флакон Элапразы предназначен только для однократного применения, и содержит 6 мг идурсульфазы в 3 мл концентрата. Перед внутривенным введением концентрат Элапразы необходимо развести 0,9 % раствором натрия хлорида.

- Следует определить количество флаконов, содержимое которых необходимо развести с учетом массы тела больного и рекомендуемой дозой (0,5 мг/кг массы тела).
- Запрещено использовать концентрат во флаконах, если концентрат изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения.
- Следует извлечь рассчитанный объем Элапразы из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.
- После разведения раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.
- Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, так как Элапраза не содержит консервантов или бактериостатических веществ.

Форма выпуска

По 3 мл препарата в стеклянный флакон (1 тип), закрытый бутилкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой и закрытый сверху алюминиевым колпачком с отрывной крышечкой синего цвета.
По 1, 4 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.
В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.
Не замораживать.
После разведения препарат хранят при температуре от 20 до 25 °С в течение не более 8 часов.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Шайер Хьюман Дженетик Терапис Инк., США

700 Мейн Стрит, Кембридж, МА 02139, США

Бакстер Фармасьютикалз Солюшнс ЛЛС, США

Блумингтон, ИН 47420, США

Адрес для претензий

Претензии принимаются по адресу:
«Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед» (Великобритания)
Россия, г. Москва, Смоленская пл., д. 2, Смоленский Пассаж, Регус
Тел. +7 495 642 80 03, факс +7 495 641 16 15

Представитель компании Д.В. Дмитриев

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев