

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Альдуразим, 100 ЕД/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ларонидаза*.

Каждый мл раствора содержит 100 ЕД** (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы.

Каждый флакон 5 мл содержит 500 ЕД** ларонидазы.

* Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой альфа-L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary – CHO).

** Единица активности (ЕД) определяется как гидролиз одного микромоля субстрата метилумбеллиферона (4-MUI - methylumbelliferone) за минуту.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Альдуразим показан для проведения долгосрочной ферментозаместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом мукополисахаридоза I (МПС I, недостаточность альфа-L-идуронидазы) для лечения не неврологических проявлений этого заболевания (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Альдуразим должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с МПС I или с другими наследственными метаболическими заболеваниями. Введение препарата Альдуразим должно проводиться в соответствующей клинической обстановке, при наличии оснащения, необходимого для оказания экстренной медицинской помощи.

Режим дозирования

Рекомендованный режим дозирования препарата Альдуразим: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг массы тела в виде внутривенной инфузии.

Особые группы пациентов***Лица пожилого возраста***

Безопасность и эффективность препарата Альдуразим у пациентов старше 65 лет не определялись, в связи с чем для пациентов этой возрастной группы не могут быть даны

рекомендации по режиму дозирования.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Альдуразим у пациентов с почечной недостаточностью не определялись, в связи с чем не могут быть даны рекомендации по режиму дозирования у таких пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность препарата Альдуразим у пациентов с печеночной недостаточностью не определялись, в связи с чем не могут быть даны рекомендации по режиму дозирования у таких пациентов.

Дети

Нет необходимости в специальном подборе дозы у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутривенная инфузия.

Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/час, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 минут, максимально до 43 ЕД/кг/час. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 часов. Для получения информации о проведении премедикации см. раздел 4.4.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. раздел 6.6.

4.3. Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактические реакции) на ларонидазу или вспомогательные вещества препарата, перечисленные в разделе 6.1. (см. разделы 4.4. и 4.8.), которые также возникали при повторном применении препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции, связанные с инфузией

У пациентов, получающих лечение препаратом Альдуразим, могут развиваться связанные с инфузией реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию). Некоторые из этих реакций представляли угрозу для жизни и включали дыхательную недостаточность, респираторный дистресс-синдром, стридор, тахипноэ, бронхоспазм, обструкцию дыхательных путей, гипоксию, артериальную гипотензию, брадикардию и крапивницу. Реакции, связанные с инфузией (РСИ), определяются как любое связанное с инфузией нежелательное событие, происходящее или во время инфузии или в течение дня проведения инфузии (см. раздел 4.8.). Некоторые РСИ могут быть тяжелыми (см. далее).

Пациенты, получающие лечение препаратом Альдуразим, должны быть под постоянным медицинским наблюдением и следует сообщать производителю обо всех случаях возникновения РСИ, отсроченных реакций и возможных иммунологических реакций.

Тяжелые РСИ наблюдались у пациентов с наличием в анамнезе предшествующего тяжелого поражения верхних дыхательных путей, поэтому следует особенно тщательно следить за состоянием этих пациентов, а введение препарата Альдуразим таким пациентам должно проводиться в соответствующей клинической обстановке, при наличии оснащения, необходимого для оказания экстренной медицинской помощи.

Риск возникновения РСИ при введении препарата Альдуразим выше у пациентов с острой сопутствующей патологией. В этом случае перед применением препарата Альдуразим

состояние пациента следует тщательно оценивать.

По данным клинического исследования 3 фазы почти у всех пациентов наблюдалось образование антител класса IgG к ларонидазе, в основном в течение первых трех месяцев от начала лечения. Пациенты, у которых наблюдалось образование антител или появились симптомы РСИ, лечение ларонидазой должно проводиться с осторожностью (см. разделы 4.3. и 4.8.). В клиническом исследовании 3 фазы РСИ обычно нивелировались с помощью уменьшения скорости инфузии и проведения пациентам премедикации антигистаминными препаратами и/или антипиретиками (парацетамол или ибупрофен), что давало возможность пациенту продолжать лечение.

Следует регулярно определять наличие антител и сообщать о результатах этих исследований.

В связи с малым опытом возобновления лечения после длительного перерыва, в таких случаях следует соблюдать осторожность в связи с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности.

В начале лечения препаратом Альдуразим или при возобновлении прерванного лечения рекомендуется проведение премедикации (антигистаминными средствами и/или антипиретиками) приблизительно за 60 минут до начала инфузии для сведения к минимуму возможности возникновения РСИ. При наличии клинических показаний может быть рассмотрен вопрос о проведении медикаментозной премедикации с последующей инфузией препарата Альдуразим.

В случае развития легких или умеренно выраженных РСИ следует рассмотреть вопрос о проведении лечения антигистаминными средствами и парацетамолом/ибупрофеном и/или уменьшении скорости инфузии в 2 раза, по сравнению со скоростью инфузии, при которой возникла эта реакция.

В случае развития однократной тяжелой РСИ инфузия должна быть прекращена до разрешения симптомов, и должен быть рассмотрен вопрос о проведении лечения антигистаминными средствами и парацетамолом/ибупрофеном. Эта инфузия может быть возобновлена с уменьшением скорости введения до 1/2–1/4 от скорости введения, при которой эта реакция возникла.

В случае развития повторной умеренно выраженной РСИ или проведения провокационной пробы после однократной тяжелой РСИ следует рассмотреть вопрос о проведении премедикации (антигистаминные препараты и парацетамол/ибупрофен или глюкокортикостероиды), а скорость инфузии должна быть уменьшена до 1/2–1/4 от скорости инфузии, при которой возникла предшествующая реакция.

Как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности аллергического типа.

При появлении этих реакций рекомендуется немедленное прекращение введения препарата Альдуразим и должно быть начато соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания экстренной медицинской помощи. Если для применения у пациентов с МПС I предполагается применение эпинефрина (адреналина), нужно проявлять осторожность в связи с повышенной распространенностью ишемической болезни сердца у таких пациентов.

Вспомогательные вещества

Препарат Альдуразим содержит 30 мг натрия на флакон, что эквивалентно 1,5% от рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения максимальной суточной нормы потребления 2 г натрия для взрослого человека, и вводится внутривенно в виде разведенного раствора (разводится 0,9% раствором натрия хлорида) (см. раздел 6.6.). Это

следует принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с низким содержанием соли.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

С данным лекарственным препаратом исследований по взаимодействию не проводилось. Исходя из метаболизма ларонидазы, маловероятны взаимодействия, опосредуемые через цитохром P450.

Препарат Альдуразим не должен вводиться одновременно с хлорохином или прокаинамом, так как при этом имеется потенциальный риск нарушения внутриклеточного поглощения ларонидазы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных по использованию препарата Альдуразим у беременных женщин. Исследования на животных не выявили прямых или косвенных неблагоприятных влияний на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, роды и постнатальное развитие (см. раздел 5.3.). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Альдуразим не следует применять при беременности без очевидной необходимости.

Лактация

Ларонидаза может выделяться с материнским молоком.

Так как нет доступных данных, касающихся новорожденных, получающих ларонидазу с молоком матери, рекомендуется во время лечения препаратом Альдуразим прекратить кормление грудью.

Фертильность

Данные клинических исследований о влиянии ларонидазы на фертильность отсутствуют. Данные доклинических исследований не свидетельствуют о развитии каких-либо значимых нежелательных явлений (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по влиянию на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях большинство нежелательных реакций (НР) были классифицированы как реакции, связанные с инфузией (РСИ). НР наблюдались у 53% пациентов в исследовании 3 фазы (получали лечение менее 4 лет) и у 35% пациентов в 5 исследованиях (получали терапию менее 1 года). Некоторые РСИ были тяжелыми. С течением времени количество этих реакций уменьшалось. Наиболее часто встречающимися НР были: головная боль, тошнота, боли в животе, сыпь, артралгия, боли в спине, боли в конечностях, «приливы», повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата, повышение артериального давления, снижение насыщения крови кислородом,

тахикардия и озноб. Пострегистрационный сбор данных о РСИ выявил сообщения о развитии цианоза, гипоксии, тахипноэ (учащенного дыхания), лихорадки, рвоты, озноба и эритемы, дыхательной недостаточности, появлении специфических или нейтрализующих антител, гиперчувствительности, брадикардии, некоторые из которых были тяжелыми.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции на препарат Альдуразим, выявленные в общей сложности у 45 пациентов в возрасте 5 лет и старше, длительность лечения которых составила до 4 лет, при проведении и продлении клинического исследования 3 фазы. Частоту определяли следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Из-за небольшого количества участвовавших в исследовании пациентов НР, выявленная у одного пациента, рассматривалась как частая.

Системно-органный класс MedDRA	Очень часто	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы		Анафилактические реакции	
Психические нарушения		Беспокойное состояние	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, головокружение	
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Снижение артериального давления, бледность, похолодание периферических участков тела	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и органов средостения		Респираторный дистресс-синдром, одышка, кашель	Цианоз, гипоксия, тахипноэ (учащение дыхания), бронхоспазм, остановка дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боли в животе	Рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Ангioneвротический отек, отечность лица, крапивница,	Эритема, отек лица, отек гортани,

		зуд, холодный пот, облысение, периферически гипергидроз	е отеки
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артропатия, артралгия, боли в спине, боли в конечностях	Костно-мышечная боль	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышение температуры тела, реакции в месте введения	Озноб, ощущение жара, ощущение холода, усталость, гриппоподобное состояние	Экстравазация
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение температуры тела, снижение насыщения крови кислородом	

У единственного пациента с ранее перенесенным заболеванием дыхательной системы развилась тяжелая реакция на введение препарата через 3 часа после начала инфузии (на 62-й неделе лечения): крапивница и обструкция дыхательных путей, потребовавшая проведения трахеостомии. При обследовании у этого пациента была выявлена положительная реакция на IgE.

Кроме того, у нескольких пациентов с тяжелым МПС I с поражением верхних дыхательных путей и легких развились тяжелые реакции: бронхоспазм, остановка дыхания и отек лица (см. раздел 4.4.).

Дети

Ниже приведены НР (легкой и средней степени тяжести), выявленные при проведении исследований 2 фазы в общей сложности у 20 пациентов в возрасте до 5 лет с тяжелой формой фенотипа МПС I, когда продолжительность лечения препаратом Альдуразим составила до 12 месяцев.

Системно-органный класс MedDRA	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышение температуры тела	Очень часто
	Озноб	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение артериального давления	Очень часто
	Снижение насыщения крови кислородом	Очень часто

В 4 фазе исследований у 33 пациентов с МПС I применялись 4 режима дозирования: 100 ЕД/кг в/в 1 раз в неделю (рекомендуемая доза), 200 ЕД/кг в/в 1 раз в неделю, 200 ЕД/кг в/в 1 раз в 2 недели и 300 ЕД/кг в/в 1 раз в 2 недели.

У пациентов, получавших препарат Альдуразим в рекомендуемой дозе, частота НР и РСИ была наименьшей. Тип РСИ, выявленных в данном исследовании, не отличался от типа РСИ, зафиксированных в других клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

Почти у всех пациентов отмечалось образование антител IgG к ларонидазе. У большинства пациентов образование антител отмечалось в течение 3 месяцев после начала лечения; появление антител у пациентов в возрасте до 5 лет с более тяжелым проявлением МПС I отмечалось в основном в течение 1 месяца (в среднем – в течение 26 дней, у пациентов старше 5 лет – в течение 45 дней).

К концу 3 фазы клинических исследований (или при преждевременном прекращении исследования) у 13 из 45 пациентов не обнаруживались антитела реакцией радиоиммунопреципитации (РИП), включая 3 пациентов, у которых антитела отсутствовали. Пациенты с отсутствием или низким уровнем антител показали стойкое снижение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, тогда как пациенты с высокими титрами антител показали переменное снижение уровня ГАГ в моче. Более высокие титры антител наблюдались у пациентов с более тяжелыми формами МПС I типа. У пациентов со стабильно высокими титрами антител, как правило, наблюдалось менее выраженное снижение уровней ГАГ в моче.

Во 2 и 3 фазах клинических исследований 60 пациентов были обследованы на нейтрализующий эффект *in vitro*. 4 пациента (3 пациента – в 3 фазе исследований и 1 пациент – во 2 фазе исследований) показали низкий и крайне низкий уровень ингибирования энзиматической активности ларонидазы *in vitro*, который, как выяснилось, не влиял на клиническую эффективность и/или снижение уровня ГАГ в моче.

У пациентов с клиническим ухудшением состояния следует рассмотреть возможность оценки уровней ГАГ в моче, антител к ларонидазе и нейтрализующих антител.

Наличие антител не было последовательно связано с частотой возникновения РСИ, хотя начало РСИ обычно совпадало с образованием антител IgG. Клинические и обсервационные исследования показывают, что лишь у небольшого числа пациентов были выявлены антитела IgE. Образование антител IgE может быть связано с гиперчувствительностью или анафилактическими реакциями.

Реакции в месте введения

В целом реакции в месте введения (инфузии) препарата очень часто развиваются при введении ларонидазы. Во время клинических и пострегистрационных исследований реакции в месте введения препарата включали: экстравазацию, припухлость, боль, эритему, отек, дискомфорт, крапивницу, бледность, макулезную сыпь, повышение температуры кожи в месте введения препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Ненадлежащее применение ларонидазы (передозировка и/или установка скорости инфузии выше рекомендованной) может сопровождаться нежелательными реакциями. Слишком быстрое введение ларонидазы может привести к появлению тошноты, боли в животе, головной боли, головокружению и одышке.

Лечение

При появлении тяжелых реакций, связанных с передозировкой или превышением рекомендованной скорости инфузии, следует немедленно прекратить инфузию. Если это целесообразно с медицинской точки зрения, показаны дальнейшие терапевтические мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: пищеварительный тракт и продукты метаболизма - ферменты.

Код АТХ: A16AB05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Причиной болезней накопления мукополисахаридов является недостаточность специфических лизосомальных ферментов, необходимых для катаболизма ГАГ. Мукополисахаридоз I (МПС I) является гетерогенным и поражающим различные органы и системы заболеванием, характеризующимся недостаточностью альфа-L-идуронидазы, лизосомальной гидролазы, которая катализирует гидролиз терминальных остатков альфа-L-идуроновой кислоты - дерматан сульфата и гепаран сульфата. Снижение или отсутствие активности альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению ГАГ (дерматан сульфата и гепаран сульфата) в разных типах клеток и тканей. Ферментозаместительная терапия предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. После внутривенного введения ларонидаза быстро покидает системный кровоток и поглощается клетками, поступая в их лизосомы, по-видимому, через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

Очищенная ларонидаза является гликопротеином с молекулярным весом, составляющим приблизительно 83 килодальтона. После расщепления ларонидазы по N-окончаниям в ее составе обнаруживается 628 аминокислотных остатков. Ее молекула содержит 6 сайтов (участков), связывающихся через аминогруппу (N-группу) с разными по структуре олигосахаридами.

Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено три клинических исследования с препаратом Альдуразим для доказательства его эффективности и безопасности. В одном из клинических исследований основное внимание уделяли оценке влияния препарата Альдуразим на такие системные проявления МПС I как низкая выносливость, рестриктивные заболевания легких, обструкция верхних дыхательных путей, снижение объема движений в суставах, гепатомегалия и нарушение зрения. В другом клиническом исследовании главным образом оценивали безопасность и фармакокинетику препарата Альдуразим у пациентов младше 5 лет, но также в оценку были включены некоторые показатели эффективности. Третье клиническое исследование было проведено для оценки фармакодинамики и безопасности различных режимов дозирования препарата Альдуразим.

На сегодняшний день отсутствуют клинические данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии на неврологические проявления заболевания.

Безопасность и эффективность препарата Альдуразим была оценена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом клиническом исследовании 3 фазы, проведенном у 45 пациентов в возрасте от 6 до 43 лет. Хотя в исследование были включены пациенты, представляющие полный спектр этого заболевания, большинство вошедших в него пациентов имели промежуточный фенотип, и только у одного пациента имел место тяжелый фенотип. В исследование включались пациенты с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) менее 80% от расчетного нормального значения ФЖЕЛ (рассчитанной исходя из роста пациента), способные стоять в течение 6 минут и проходить 5 метров.

Пациенты еженедельно получали препарат Альдуразим в дозе 100 ЕД/кг массы тела или плацебо в общей сложности в течение 26 недель. Главной конечной точкой (показателем) эффективности были изменения процента ФЖЕЛ от расчетного нормального значения ФЖЕЛ и абсолютное значение расстояния, преодолеваемого во время теста с шестиминутной ходьбой. По завершении программы этого клинического исследования 3 фазы все пациенты последовательно включались в открытое продолжение данного клинического исследования, во время которого они все еженедельно получали препарат Альдуразим в дозе 100 ЕД/кг массы тела.

После 26 недель лечения в группе пациентов, получавших препарат Альдуразим, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, имелось улучшение дыхательной функции в среднем на 5,6%, оцениваемое по изменению процента ФЖЕЛ от расчетного нормального значения ФЖЕЛ.

В отношении способности к ходьбе, оцениваемой с помощью теста с 6-минутной ходьбой, было продемонстрировано увеличение проходимого расстояния в среднем на 38,1 метра по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Последующие 50 недель лечения, в рамках открытого продолжения этого исследования, улучшение ФЖЕЛ сохранялось. Было продемонстрировано дальнейшее увеличение способности к ходьбе: по сравнению с исходом, расстояние, проходимое за 6 минут, увеличивалось в среднем на 42,9 метра.

	Клиническое исследование 3 фазы, 26 недель лечения В сравнении с плацебо				Продолжение клинического исследования 3 фазы, всего 50 недель лечения В сравнении с плацебо			
			Значение Р	Доверительный интервал			Значение Р	Доверительный интервал
				(95%)				(95%)
ФЖЕЛ (%)	Средняя	5,6	-		Средняя	5,9	0,003	2,52-9,28
	Медиана	3,0	0,009	0,9-8,6	Медиана	3,4		
Тест с 6-минутной ходьбой (метры)	Средняя	38,1	-		Средняя	42,9	0,005	16,27-69,53
	Медиана	38,5	0,066	-2,0-79,0	Медиана	48,0		

У 85% пациентов, у которых имелось увеличение размеров печени в исходе, наблюдалась нормализация ее размеров. Происходило быстрое (за первые 4 недели) уменьшение выделения ГАГ с мочой, которое сохранялось на протяжении всего оставшегося времени исследования. Уровень ГАГ в моче снизился на 77% и 66% в группах плацебо/Альдуразим и Альдуразим/Альдуразим, соответственно; к концу исследования треть пациентов (15 из 45) достигли нормального уровня ГАГ в моче.

Во время исследования не было получено значимого улучшения в используемых показателях качества жизни. Эти показатели не были специально адаптированными для пациентов с МПС I.

В ITT (intent-to-treat)-популяции (в группе пациентов, распределенных для получения лечения и получивших хотя бы одну дозу изучаемого препарата) не было продемонстрировано значимого улучшения индекса апноэ-гипопноэ и объема движений в суставах. Однако данное исследование не было достаточно мощным (по количеству пациентов) для выявления достоверности различий по этим вторичным показателям эффективности, и к тому же многие пациенты в исходе имели нормальные значения этих показателей.

2 фаза открытого однолетнего исследования была проведена в основном для оценки безопасности и фармакокинетики препарата Альдуразим на 20 пациентах в возрасте младше 5 лет на момент проведения (16 пациентов имели тяжелую форму заболевания, тогда как 4 пациента - форму со средней степенью тяжести). Все пациенты получали препарат Альдуразим в дозировке 100 ЕД/кг еженедельно посредством инфузий в течение 52 недель, кроме 4 пациентов, для которых доза была увеличена до 200 ЕД/кг, начиная с 26-й недели исследования. Исследование было проведено до конца на 18 пациентах, 2

пациента скончались в результате сердечной недостаточности и остановки дыхания, соответственно, что не было связано с лечением.

Был зафиксирован резкий спад уровня ГАГ в моче к 13-й неделе исследования, после чего уровень был восстановлен. В среднем уровень спада составил 61,3%. Объем печени всех пациентов по оценке клинического обследования был классифицирован как намного превышающий средний уровень. У 9 из 18 пациентов, которые проходили обследование, объем печени был снижен до нормального уровня к 52-й неделе, у остальных пациентов наблюдалось уменьшение объема печени. Эхокардиография показала легкое снижение массы левого желудочка (у 10 пациентов со средней степенью левосторонней желудочковой гипертрофии, у 7 пациентов показатели пришли в норму к 52-й неделе лечения), но средний уровень фракционного выброса также снизился, оставаясь тем не менее в пределах нормы. Были зафиксированы некоторые клапанные изменения. У более молодых пациентов с тяжелой формой МПС I и у пациентов со средней формой тяжести наблюдалось увеличение показателей (рост и масса тела), которые приблизились к нормам, также было зафиксировано улучшение в умственном развитии и адаптивном поведении. В свою очередь у пациентов более старшего возраста с более тяжелой формой МПС I улучшений не наблюдалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Определение фармакокинетических показателей проводилось на 1-й, 12-й и 26-й неделе после внутривенного введения ларонидазы в дозе 100 ЕД/кг массы тела при продолжительности инфузии, составляющей 240 минут.

Показатель	Инфузия 1 Средняя $\pm$ SD (стандартное отклонение)	Инфузия 12 Средняя $\pm$ SD (стандартное отклонение)	Инфузия 26 Средняя $\pm$ SD (стандартное отклонение)
$C_{\max}$ (ЕД/мл)	0,197 $\pm$ 0,052	0,210 $\pm$ 0,079	0,302 $\pm$ 0,089
AUC_{∞} (час·ЕД/мл)	0,930 $\pm$ 0,214	0,913 $\pm$ 0,445	1,191 $\pm$ 0,451
CL (мл/мин/кг)	1,96 $\pm$ 0,495	2,31 $\pm$ 1,13	1,68 $\pm$ 0,763
V_z (л/кг)	0,604 $\pm$ 0,172	0,307 $\pm$ 0,143	0,239 $\pm$ 0,128
V_{ss} (л/кг)	0,440 $\pm$ 0,125	0,252 $\pm$ 0,079	0,217 $\pm$ 0,081
$T_{1/2}$ (часы)	3,61 $\pm$ 0,894	2,02 $\pm$ 1,26	1,94 $\pm$ 1,09

С течением времени наблюдалось увеличение $C_{\max}$ (максимальной плазменной концентрации). По мере продолжения лечения происходило уменьшение объема распределения, по-видимому, связанное с образованием антител и/или уменьшением размеров печени. Фармакокинетический профиль пациентов младше 5 лет соответствовал профилю пациентов старшего возраста с меньшей степенью тяжести заболевания.

Ларонидаза является протеином, поэтому ожидается, что она будет метаболически распадаться путем пептидного гидролиза. В связи с этим не ожидается, что нарушение функции печени окажет влияние на фармакокинетику ларонидазы в клинически значимой степени. Выведение ларонидазы почками рассматривается как малозначимый путь выведения (см. раздел 4.2.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные с помощью исследований по фармакологии, безопасности, токсичности однократной дозы, токсичности повторных доз и репродуктивной токсичности, не выявили особой опасности для человека. Не ожидается наличия у препарата генотоксического или канцерогенного действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Натрия дигидрофосфат моногидрат
Натрия гидрофосфат гептагидрат
Полисорбат 80
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований по совместимости, этот препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытые флаконы: 3 года.

Условия хранения разведенного раствора

С точки зрения микробиологической безопасности препарат должен быть использован сразу же после приготовления. Если препарат не был использован сразу же после приготовления, то он может храниться не более 24 часов при температуре 2–8°C при условии, что разведение препарата было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

Информация об условиях хранения лекарственного препарата после его разведения приведена в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл концентрата во флаконах из прозрачного бесцветного стекла типа I, закрытых силиконизированными пробками из бутилкаучука под алюминиевой обкаткой, на которые надеты пластиковые колпачки из полипропилена. По 1, 10 или 25 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон препарата Альдуразим предназначен только для однократного использования. Для приготовления инфузионного раствора концентрат должен быть разведен с соблюдением правил асептики инфузионным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%). Введение разведенного раствора препарата Альдуразим рекомендуется проводить через систему для внутривенных инфузий с вмонтированным в линию фильтром с диаметром пор 0,2 мкм.

Инструкции по подготовке инфузии (соблюдайте правила асептики)

- Определите необходимое для разведения количество флаконов, исходя из индивидуальной массы тела пациента. Извлеките необходимое количество флаконов из холодильника приблизительно на 20 минут раньше для того, чтобы они могли нагреться до комнатной температуры.
- Перед разведением визуально проверьте каждый флакон на наличие твердых частиц или изменение окраски раствора. Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или бледно-желтого цвета раствор не должен содержать видимых твердых частиц. Не используйте флаконы, содержащие твердые частицы или имеющие измененную окраску раствора.
- Определите общий объем инфузии на основании индивидуальной массы тела пациентов составляющий или 100 мл (если масса тела пациента меньше или равна 20 кг) или 250 мл (если масса тела пациента больше 20 кг) инфузионного раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%).
- Извлеките из флакона и вылейте в отходы объем натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), равный общему объему препарата Альдуразим, который должен быть добавлен.
- Извлеките необходимые объемы из флаконов препарата Альдуразим, объединяя извлеченные объемы.
- Добавьте объединенные объемы препарата Альдуразим в инфузионный раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%).
- Осторожно перемешайте инфузионный раствор.
- Перед использованием визуально проверьте раствор на наличие твердых частиц. Должны использоваться только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие видимых твердых частиц.

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с требованиями, имеющимися в данной стране.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Санофи Б.В.

Адрес: Паашевельвег 25, 1105 ВР Амстердам

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Телефон: +7 (495) 721-14-00

Электронная почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Адрес: 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Телефон: +7 (727) 355-85-05

Электронная почта: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

Адрес: 220004 Минск, ул. Димитрова, д. 5, офис 5/40

Телефон: +375 17 329 07 70

Электронная почта: belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№ (000046)-(РГ-RU)

ЛП-№000046-(ГП-KZ)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Альдуразим доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC