

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элапраза, 2 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Элапраза (идурсульфаз) – это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы, полученная с использованием технологии рекомбинантной ДНК на линии клеток человека, обеспечивающей профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: идурсульфаз.

В 1 мл концентрата содержится 2,0 мг идурсульфазы.

Каждый флакон 5 мл содержит 3 мл (6 мг) идурсульфазы.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый мл концентрата содержит натрия хлорид – 8,0 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат – 0,99 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 2,25 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный раствор.

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

Препарат Элапраза предназначен для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II).

Препарат Элапраза показан к применению у взрослых и детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Препарат Элапраза следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции (см. разделы 4.4 и 4.8).

Для пациентов, получавших терапию в течение нескольких месяцев в лечебном учреждении, при хорошей переносимости инфузий можно рассмотреть возможность проведения инфузий в домашних условиях. Инфузии в домашних условиях должны выполняться под контролем врача или другого медицинского работника.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Клинические данные о применении препарата у лиц старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Клинические данные о применении препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью отсутствуют (см. раздел 5.2).

Дети

У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю.

Способ применения

Только для внутривенных инфузий.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазе или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Дети с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазе, в том числе нейтрализующих антител.

Гетерозиготные пациенты женского пола не были изучены в клинических исследованиях.

Реакции, связанные с инфузионным введением препарата

У пациентов, получавших идурсульфазу, могут развиваться реакции, связанные с инфузионным введением препарата (см. раздел 4.8). Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными по времени с инфузионным введением идурсульфазы, были кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, повышение артериального давления (АД), «приливы» крови к коже лица. Нежелательные реакции купировали путем снижения скорости введения препарата, прекращения инфузий или введения антигистаминных и жаропонижающих средств, низких доз глюкокортикостероидов (преднизолона и метилпреднизолона), 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 Элапраза пациентам с тяжелым сопутствующим заболеванием дыхательных путей. Может потребоваться госпитализация пациентов в специализированное отделение для проведения инфузионного введения препарата и контроля клинического состояния. У этих пациентов 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 Элапраза, если у пациента развилось острое респираторное заболевание с повышением температуры тела. Для пациентов, применяющих заместительную кислородотерапию, необходимо иметь запас кислорода во время введения препарата на случай развития нежелательной реакции.

Анафилактикоидные/анафилактические реакции

У нескольких пациентов, получавших лечение идурсульфазой, потенциально жизнеугрожающие анафилактикоидные/анафилактические реакции были зарегистрированы через несколько лет после начала терапии. Отсроченные признаки

анафилактоидных/анафилактических реакций наблюдались и спустя 24 часа после первоначальной реакции. При развитии анафилактоидной/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться современных стандартов неотложной терапии. Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактоидными/анафилактическими реакциями может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Пациентам, у которых в прошлом отмечались анафилактоидные/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 или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (см. раздел 4.3).

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

У детей 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, в отличие от пациентов с мутацией генов в виде их замены (миссенс-генотипом), имеется высокий риск развития нежелательных реакций, связанных с инфузионным введением препарата, а также тенденция к низкой клинической эффективности лечения или отсутствию эффекта, что подтверждается снижением концентрации гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, увеличением размеров печени и селезенки. Лечение пациентам необходимо назначать индивидуально (см. раздел 4.8).

Натрий

Препарат содержит 0,482 ммоль натрия (или 11,1 мг) в одном флаконе, что следует учесть пациентам, находящимся на диете с ограниченным содержанием натрия.

Отслеживаемость

Для более эффективного отслеживания биологических лекарственных препаратов следует четко регистрировать название и номер серии введенного препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Учитывая метаболизм идурсульфазы в клеточных лизосомах, межлекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450, маловероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют или лимитированы данные о применении идурсульфазы у беременных женщин. По результатам исследований, проведенных у животных, не выявлено прямого или косвенного нежелательного влияния препарата на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности, предпочтительно избегать применения препарата Элапраза во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли идурсульфазы с грудным молоком. Данные, полученные у животных, подтвердили экскрецию идурсульфазы в молоко. Невозможно исключить риск для детей, получающих грудное вскармливание, поэтому решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении приема препарата Элапраза должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Элапраза для кормящей (более подробно см. раздел 5.3).

Фертильность

В исследованиях репродуктивной функции самцов крыс не отмечено воздействий препарата Элапраза на фертильность.

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

Идурсульфаз не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, отмеченные у 32 пациентов в клиническом исследовании II/III фазы ТКТ024 (плацебо-контролируемое 52-недельное исследование) при применении препарата Элапраза в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю, почти во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата, 202 из которых были отмечены у 22 из 32 пациентов после проведения в целом 1580 инфузий. В группе плацебо 128 инфузионных реакций были отмечены у 21 из 32 пациентов после проведения в целом 1612 инфузий. Следовательно, более чем одна инфузионная реакция возможна при проведении любой однократной инфузии. Приведенные выше цифры, вероятно, превышают настоящую частоту инфузионных реакций. Соответствующие реакции в группе плацебо были схожими по выраженности и проявлениям с реакциями в группе лечения. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями были реакции со стороны кожи (сыпь, зуд, крапивница и эритема), пирексия, «приливы» крови, свистящее дыхание, одышка, головная боль, рвота, боль в животе, тошнота и боль в грудной клетке. По мере продолжения терапии частота развития реакций, связанных с инфузией, снижалась.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) или нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$). С учетом количества пролеченных пациентов развитие нежелательной реакции даже у одного пациента позволяет расценивать ее как частую. Также включены нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационном периоде применения идурсульфазы, с указанием в категории «частота неизвестна (невозможно установить частоту их возникновения по имеющимся данным)».

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших терапию препаратом Элапраза.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
				Анафилактоидная/анафилактическая реакция
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
	Головная боль	Головокружение, тремор		

<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		Цианоз, аритмия, тахикардия		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	«Приливы» крови	Повышение артериального давления (АД), снижение АД		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	Свистящее дыхание, одышка	Гипоксия, бронхоспазм, кашель	Учащенное поверхностное дыхание	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
	Боль в животе, тошнота, диарея, рвота	Отек языка, диспепсия		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Крапивница, сыпь, зуд, эритема			
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
		Артралгия		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	Пирексия, боль в грудной клетке	Припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек		
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>				
	Реакции, связанные с инфузионным введением препарата			

Описание отдельных нежелательных реакций

В клинических исследованиях 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 пациентов развилась гипоксия, которая потребовала введения кислорода трем пациентам с тяжелыми обструктивными заболеваниями дыхательных путей (2 пациентам ранее проводилась трахеотомия). Наиболее тяжелая инфузионная реакция, проявившаяся кратковременными судорогами, развилась у 1 пациента на фоне обострения инфекционного респираторного заболевания, и сопровождалась гипоксией во время введения препарата. У четвертого пациента 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 глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, ингаляций бета-адреномиметиков) эти явления повторно не развивались.

У пятого пациента с ранее выявленной кардиопатией во время исследования были зарегистрированы желудочковая экстрасистолия и тромбоэмболия легочной артерии. После регистрации препарата получены сообщения о развитии анафилактических/анафилактических реакций (см. раздел 4.4).
У пациентов с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) риск развития реакций, связанных с инфузионным введением препарата, повышен (см. раздел 4.4).

Иммуногенность

В рамках 4-х проведенных исследований (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024/024ЕХТ) у 53/107 пациентов (50 %) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазе. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24 % (у 26/107 пациентов).

При ретроспективном анализе данных по иммуногенности исследований ТКТ024/024ЕХТ у 51 % (32/63) пациентов, получавших терапию идурсульфазой в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю, получен, по крайней мере, один образец крови, положительный на наличие антитела к идурсульфазе, а у 37 % (23/63) пациентов положительный тест на наличие антител определялся, как минимум, на 3-х последовательных визитах. У 21 % пациентов (13/63) положительный тест на наличие нейтрализующих антител выявлен, по крайней мере, один раз, а у 13 % пациентов (8/63) тот же анализ был положительным, по меньшей мере, на 3-х последовательных визитах.

В клиническом исследовании HGT-ELA-038 оценивали иммуногенность у детей в возрасте от 16 месяцев до 7,5 лет. В ходе 53-недельного исследования у 67,9 % (19 из 28) пациентов получен, как минимум, один образец крови, положительный на наличие антител к идурсульфазе, а у 57,1 % (16 из 28) пациентов положительный результат теста на наличие антител регистрировался, как минимум, в течение 3-х последовательных визитов. У 54 % пациентов получен, как минимум, один положительный результат анализа на наличие нейтрализующих антител, и у половины пациентов положительный результат анализа на наличие нейтрализующих антител отмечен, как минимум, в течение 3-х последовательных визитов.

У всех пациентов с генотипом с полной делецией/выраженной реаранжировкой вырабатывались антитела, и у большинства из них (7/8) также наблюдался положительный результат анализа на наличие нейтрализующих антител в течение 3-х последовательных измерений. У всех пациентов, имевших мутацию со сдвигом рамки считывания/мутацию сайта сплайсинга вырабатывались антитела, а у 4/6 пациентов также получен положительный результат анализа на наличие нейтрализующих антител, как минимум, трех последовательных визитах. Отрицательный результат анализа на наличие антител получен исключительно у пациентов с генотипом с миссенс-мутациями (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Республика Казахстан

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

010000, Астана, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: + 7 (7172) 23-51-35

Электронная почта: farm@dari.kz

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

4.9. Передозировка

Существует ограниченная информация относительно передозировки препарата Элапраза. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у некоторых пациентов может наблюдаться анафилактикоидная реакция вследствие передозировки (см. разделы 4.3 и 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB09

Механизм действия

Синдром Хантера представляет собой X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, вызванное недостаточным уровнем в организме лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Функцией идуронат-2-сульфатазы является катаболизм 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 гликозамингликаны 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, аналогичный естественному профилю фермента. Идурсульфаз секретируется в виде гликопротеина, состоящего из 525-аминокислотных остатков, 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 кДальтон.

Внутривенное введение идурсульфазы при лечении пациентов 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

Эффективность и безопасность препарата Элапраза была продемонстрирована в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых и детей старше 5 лет (TKT008 и TKT024) и одном открытом исследовании безопасности у детей от 16 месяцев до 7,5 лет (HGT-ELA-038).

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.

Исследование TKT024

В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в течение 52 недель 96 пациентов в возрасте от 5 лет до 31 года получали препарат Элапраза в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю ($n = 32$) или 0,5 мг/кг один раз в две 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 шесть минут (6-минутный тест ходьбы или 6-МТ), в качестве показателя выносливости, и процент прогнозируемой форсированной ЖЕЛ в качестве показателя функции легких. Этот критерий существенно различался у пациентов в группах еженедельного лечения и плацебо ($p = 0,0049$).

Дополнительный анализ клинической эффективности проводился по отдельным компонентам первичного комбинированного критерия, абсолютным изменениям форсированной ЖЕЛ, изменениям концентрации ГАГ в моче, размеров печени и селезенки, объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и изменениям массы левого желудочка (МЛЖ). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты опорного клинического исследования применения в дозе 0,5 мг/кг в неделю (исследование TKT024).

Критерий оценки	52 недели терапии 0,5 мг/кг один 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 пациентов из 31 (36 %) в группе еженедельной терапии по сравнению с 5 пациентами из 31 (16 %) в группе плацебо повысились значения ОФВ₁, по крайней мере, на 0,02 л во время или перед окончанием исследования, что указывает на дозозависимое уменьшение обструкции дыхательных путей. У пациентов в группе еженедельной терапии существенно, в среднем на 15 %, улучшился ОФВ₁ на момент завершения исследования. Концентрация ГАГ в моче снизилась ниже верхней границы нормы (определялась как 126,6 мкг ГАГ/мг креатинина) у 50 % пациентов, получавших еженедельную терапию. У 80 % (у 20 из 25 пациентов) с гепатомегалией в начале исследования, еженедельно получавших лечение препаратом, отмечено уменьшение размеров печени к концу исследования до нормы.

В группе еженедельной терапии у 3-х из 9 пациентов исходно увеличенные размеры селезенки восстановились к концу исследования до нормы.

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

Все пациенты еженедельно получали идурсульфазу в течение до 3,2 лет в рамках дополнительного расширенного исследования (ТКТ024EXT).

У пациентов, при рандомизации еженедельно получавших идурсульфазу в рамках исследования ТКТ024, среднее максимальное улучшение дистанции, пройденной за шесть минут, наступило к Месяцу 20, а средняя доля прогнозируемой форсированной ЖЕЛ достигла максимума к Месяцу 16.

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

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

Статистически значимые увеличения абсолютного объема форсированной ЖЕЛ в сравнении с исходным показателем были отмечены на большей части визитов при обобщенном анализе всех групп пациентов, а также при анализе отдельных групп в рамках исследования ТКТ024. Изменения средних значений составили от 0,07 до 0,31 л, а изменения доли варьировали от 6,3 % до 25,5 % (максимум к Месяцу 30). Изменения

средних значений и доли 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 пациентов из группы лечения один раз в две 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 (Неделя 53), сохранялись во время дополнительного исследования (ТКТ024ЕХТ) у всех пациентов вне зависимости от предыдущего распределения в группы. Размеры печени восстановились до нормальных к Месяцу 24 у 73 % (52 из 71) пациентов, имевших гепатомегалию в начале исследования. Кроме того, размеры печени в среднем сократились в максимальной степени к Месяцу 8 у всех пациентов, ранее получавших лечение, при этом к Месяцу 36 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 Месяцам 12 и 24 у 9,7 % пациентов 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 данных по иммуногенности в рамках исследований ТКТ024/024ЕХТ (см. раздел 4.8) было выявлено у пациентов наличие либо миссенс-мутации, либо мутации со сдвигом рамки считывания/нонсенс мутации. У пациентов, получавших препарат Элапраза в течение 105 недель, уменьшение объема печени и селезенки, а также положительные изменения дистанции, пройденной за 6 минут, и показателей форсированной жизненной емкости легких, происходящие на фоне лечения, не зависели ни от статуса антител, ни от генотипа. У пациентов с наличием антител к идурсульфазе уменьшение концентрации ГАГ в моче было менее выраженным, чем у пациентов с отрицательным результатом теста на наличие антител. Отдаленные последствия выработки антител для клинических показателей не определены.

Исследование HGT-ELA-038

Это открытое многоцентровое исследование инфузии идурсульфазы в одной группе пациентов мужского пола с синдромом Хантера в возрасте от 16 месяцев до 7,5 лет, результаты которого оказались сопоставимыми с результатами исследования ТКТ024: концентрация ГАГ в моче снизилась на 60 %, уменьшились размеры печени и селезенки. Данные эффекты проявились к 18 неделе и сохранялись до 53 недели. У пациентов с высоким титром антител к идурсульфазе снижение концентрации ГАГ в моче и уменьшение размеров печени и селезенки были менее выраженными.

Изучение генотипов пациентов в исследовании HGT-ELA-038

Пациентов классифицировали по следующим группам: миссенс-мутации (13), полная делеция/большая реаранжировка (8) и мутации со сдвигом рамки считывания/мутации сайта сплайсинга (5). Одного пациента не классифицировали.

У пациентов с генотипом с полной делецией/большой реаранжировкой наиболее часто вырабатывались высокие титры антител и нейтрализующих антител к идурсульфазе, что с большой долей вероятности приводило к подавлению ответа на терапию. Однако точно предсказать клиническую эффективность терапии в каждом индивидуальном случае

на основании генотипа пациента или формирования антител к идурсульфазе оказалось невозможным.

Нет клинических данных о благоприятном влиянии идурсульфазы на неврологические проявления заболевания.

5.2. Фармакокинетические свойства

Механизм поглощения идурсульфазы опосредован селективным связыванием с маннозо-6-фосфатными 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 на 1-й неделе исследований ТКТ024 (группа, получавшая дозу 0,5 мг/кг еженедельно) и HGT-ELA-038, представлены в таблице 3 и таблице 4 ниже в зависимости от возраста и массы тела соответственно.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры на 1-й неделе в зависимости от возраста в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038

	Исследование			
	HGT-ELA-038	ТКТ024		
Возраст (лет)	от 1,4 до 7,5 (n = 27)	от 5 до 11 (n = 11)	от 12 до 18 (n = 8)	> 18 (n = 9)
$C_{\max}$ (мкг/мл) Среднее $\pm$ SD	1,3 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,5
$AUC_{0-\infty}$ (мин*мкг/мл) Среднее $\pm$ SD	224,3 $\pm$ 76,9	238 $\pm$ 103,7	196 $\pm$ 40,5	262 $\pm$ 74,5
Клиренс (мл/мин/кг) Среднее $\pm$ SD	2,4 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 1,3	2,8 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,7
V_{ss} (мл/кг) Среднее $\pm$ SD	394 $\pm$ 423	217 $\pm$ 109	184 $\pm$ 38	169 $\pm$ 32

SD – стандартное отклонение

V_{ss} – кажущийся объем распределения в равновесном состоянии

Пациенты в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038 были стратифицированы по массе тела на пять категорий, как представлено в таблице 4 ниже:

Таблица 4. Фармакокинетические параметры на 1-й неделе в зависимости от массы тела в исследованиях ТКТ024 и HGT-ELA-038

Масса тела (кг)	< 20 (n = 17)	от ≥ 20 до < 30 (n = 18)	от ≥ 30 до < 40 (n = 9)	от ≥ 40 до < 50 (n = 5)	≥ 50 (n = 6)
$C_{\max}$ (мкг/мл) Среднее $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 0,7
$AUC_{0-\infty}$ (мин*мкг/мл)	206,2 $\pm$ 33,9	234,3 $\pm$ 103,0	231,1 $\pm$ 681,0	260,2 $\pm$ 113,8	251,3 $\pm$ 86,2
клиренс (мл/мин/кг) Среднее $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 1,1	2,4 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 1,0	2,4 $\pm$ 1,1
V_{ss} (мл/кг)	321 $\pm$ 105	397 $\pm$ 528	171 $\pm$ 52	160 $\pm$ 59	181 $\pm$ 34

SD – стандартное отклонение

V_{ss} – кажущийся объем распределения в равновесном состоянии

Большой кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) был отмечен в группах пациентов с меньшей массой тела.
В целом, не было отмечено явной зависимости между системной экспозицией или клиренсом идурсульфазы и возрастом или массой тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

По результатам стандартных доклинических исследований фармакологии безопасности, токсичности после однократного и повторного введения препарата, репродуктивной токсичности и токсического влияния на развитие эмбриона/плода и воздействия на мужскую фертильность, не установлено специфического риска для человека.

Исследования на животных не обнаружили прямого или опосредованного нежелательного влияния препарата на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

В исследованиях, проведенных на животных, обнаружена экскреция идурсульфазы в молоко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
Натрия гидрофосфата гептагидрат
Натрия дигидрофосфата моногидрат
Полисорбат-20
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Химическая и физическая стабильность препарата во время использования была продемонстрирована в течение 8 часов при температуре 25 °C.

После разведения

Препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C).

Хранить в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от света.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 вместимостью 5 мл, укупоренном бутылкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой, и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой.

По 1, 4 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Каждый флакон препарата Элапраза предназначен только для однократного применения и содержит 6 мг идурсульфазы в растворе объемом 3 мл. Препарат Элапраза предназначен для внутривенного инфузионного введения, и перед применением его необходимо развести в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий. Для введения приготовленного раствора рекомендуется использовать фильтр системы для инфузии с размером пор 0,2 мкм. Препарат Элапраза во время инфузии не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в инфузионной трубке.

- Следует определить количество флаконов, содержащее которых необходимо развести с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозы (0,5 мг/кг массы тела).
- Запрещено использовать концентрат во флаконах, если концентрат изменил цвет, или в нем обнаружены посторонние включения.
- Не встряхивать.
- Следует извлечь рассчитанный объем препарата Элапраза из соответствующего количества флаконов.
- Общий необходимый объем препарата Элапраза следует развести в 100 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инфузий. Необходимо обеспечить стерильные условия для приготовленного раствора, поскольку препарат Элапраза не содержит каких-либо консервантов или бактериостатических веществ; необходимо соблюдение антисептической техники. После разведения раствор следует осторожно перемешать, не встряхивая.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Ireland
Block 2, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ireland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Телефон: + 7 (495) 933-55-11

Факс: + 7 (495) 502-16-25

Электронная почта: russia@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика)
в Республике Беларусь

220030, Минск, ул. Интернациональная, 36–1, офис 522

Телефон: + 375 (17) 240-41-20

Факс: + 375 (17) 240-41-30

Электронная почта: AE.Belarus@takeda.com

Республика Казахстан
ТОО «Такеда Казахстан»
050040, Алматы, ул. Шашкина, 44
Телефон: + 7 (7272) 44-40-04
Электронная почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001048)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 20 июля 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Элапраза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.