

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
элеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “06” 04_____
№ 165 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
АЛЬДУРАЗИМ®**

Саудалық атауы
Альдуразим®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Ларонидаза

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 100 ӘБ/мл

Құрамы
5 мл концентраттың құрамында
белсенді зат - 500 ӘБ ларонидаза бар,
қосымша заттар: натрий хлориді, натрий гидрофосфатының
моногидраты, натрий дигидрофосфатының гептагидраты, полисорбат-80,
инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Мөлдір немесе аздап бозанданатын түссіз немесе ашық-сары түсті
сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы
АІЖ ауруларын және зат алмасу бұзылыстарын емдеуге арналған өзге де
препараттар. Ферментті препараттар. Ларонидаза.
АТХ коды А16АВ05

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы

Ларонидазаны дене салмағының әр келісіне шаққанда 100 ӘБ дозада 240
минут құрайтын инфузиялау ұзақтығымен көктамыр ішіне енгізгеннен

кейін 1-ші, 12-ші және 26-шы аптадағы фармакокинетикалық көрсеткіштер.

Көрсеткіш	1-ші инфузия Орташа \pm SD (стандартты ауытқу)	12-ші инфузия Орташа \pm SD (стандартты ауытқу)	26-ы инфузия Орташа \pm SD (стандартты ауытқу)
C_{\max} (ӘБ/мл) (ең жоғарғы қанығуы)	0,197 \pm 0,052	0,210 \pm 0,079	0,302 \pm 0,089
AUC_{∞} (сағ \cdot ӘБ/мл) (сіңген препараттың жалпы мөлшері)	0,930 \pm 0,214	0,913 \pm 0,445	1,191 \pm 0,451
Клиренсі CL (мл/мин/кг)	1,96 \pm 0,495	2,31 \pm 1,13	1,68 \pm 0,763
V_z (л/кг) (болюсті енгізгеннен кейінгі препараттың қандағы ең жоғарғы концентрациясы)	0,604 \pm 0,172	0,307 \pm 0,143	0,239 \pm 0,128
V_{ss} (л/кг) – клиникалық тепе-теңдік жағдайындағы препараттың таралу көлемі	0,440 \pm 0,125	0,252 \pm 0,079	0,217 \pm 0,081
$T_{1/2}$ (сағат) - жартылай шығарылу уақыты	3,61 \pm 0,894	2,02 \pm 1,26	1,94 \pm 1,09

Уақыт өтуімен C_{\max} (ең жоғарғы плазмалық концентрациясы) артады. Препаратты қолданудың жалғасуына қарай антиденелердің түзілуіне және/немесе бауыр көлемінің кішіреюіне байланысты таралу көлемі азаяды.

Ларонидаза протеин болып табылады және метаболиялық тұрғыда пептидтік гидролиз жолымен ыдырайды, сондықтан бауыр функциясының бұзылуы ларонидазаның фармакокинетикасына клиникалық мәнді дәрежеде әсер етпейді деп болжанады. Ларонидазаның бүйрек арқылы бөлініп шығуы шығарылудың мәні аз жолы ретінде қарастырылады.

Фармакодинамикасы

Мукаполисахаридтердің жинақталу аурулары гликозаминогликандар (ГАГ) катаболизмі үшін қажет лизосомальді ферменттер жеткіліксіздігі туындатқан. I типті Мукополисахаридоз (МПС I) - терминальді α -L-идуронды қалдықтардың: дерматан-сульфаты мен гепаран-сульфатының гидролизін катализдейтін α -L-идуронидаза, лизосомальді гидролазы

тапшылығымен сипатталатын гетерогенді және мультижүйелі ауру. α -L-идуронидаза белсенділігінің төмендеуі немесе болмауы жасушалар мен тіндердің көптеген түрлерінде ГАГ, дерматан-сульфаттың және гепаран-сульфаттың жинақталуын туғызады.

Ферментті-орын басу емінің принципі – жинақталған субстратты гидролиздеу және одан әрі қарай жинақталуды болғызбау үшін жеткілікті ферменттік белсенділікті қалпына келтіру болып табылады. Көктамыршілік инфузиялаудан кейін ларонидаза қан ағысынан жылдам кетеді және бәлкім едәуір ықтимал жолы маннозды-6-фосфатты рецепторлар арқылы лизосомаларды жеткізе отырып жасушаларға қармалады.

Альдуразимнің® құрамында тазартылған ларонидаза бар, ол молекулярлық салмағы шамамен 83 килодальтонды құрайтын гликопротеин болып табылады. Ларонидаза N-терминальді қалдық ыдырағаннан кейін 628 аминқышқылдан тұрады. Оның молекуласының құрамында олигосахаридтерді модификациялайтын 6 N-байланысқан учаске бар.

Қолданылуы

- I типті мукополисахаридоза (МПС-I, альфа-L-идуронидаза жеткіліксіздігі) диагнозы расталған пациенттерде, осы аурудың неврологиялық көріністері болмаған кезде ұзақ уақыт ферментативті-орын басу емін жүргізгенде

Қолдану тәсілі және дозалары

Емдеу дәрігердің бақылауымен және қажетті жабдықтар мен жан сақтау шараларын жүргізу үшін қызметкерлер бар клиникалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Препараттың әр құтысы тек бір рет қолдануға арналған.

Альдуразимнің® ересектер мен туылған сәттен бастап балаларға ұсынылған дозасы: көктамыршілік инфузия түрінде дене салмағының әр келісіне шаққанда апта сайын 100 ӘБ дозада енгізу.

Балаларда қолданылуы

Дозаны түзету қажет емес.

Егде пациенттерде қолданылуы

Альдуразим® қауіпсіздігі мен тиімділігі 65 жастан асқан пациенттерде анықталмаған және ешқандай дозалау режимі аталған пациенттер тобына ұсынылуы мүмкін емес.

Бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолданылуы

Альдуразим® қауіпсіздігі мен тиімділігі бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде анықталмаған және ешқандай дозалау режимі аталған пациенттер тобына ұсынылуы мүмкін емес.

Енгізудің бастапқы жылдамдығы 2 ӘБ/кг/сағат, жақсы көтере алған жағдайда біртіндеп әр 15 минут сайын 43 ӘБ кг/сағатқа дейін арттырылады. Бүкіл қажетті ерітінді шамамен 3-4 сағаттың ішінде енгізілуі тиіс.

Альдуразим[®] әрбір құтысы бір рет пайдалануға арналған. Ерітінді дайындауға арналған концентратты натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісімен (9 мг/мл) асептикалық сұйылту керек. Альдуразимнің[®] дайын ерітіндісін инфузиялық 0.2 мкм қондырылған сүзгі жүйесімен қолдану ұсынылады.

Альдуразим[®] ерітіндісін асептикалық дайындау

Сұйылтуға арналған құтылардың қажетті мөлшерін пациенттің жеке салмағын негізге ала отырып анықтау керек. Құтыларды тоңазытқыштан ертерек, шамамен 20 минут бұрын шығарып, бөлме температурасында (30°C-ден төмен) ұстау керек.

Сұйылту алдында әр құтыны бөлшектер болуы және түсінің өзгеруін көзбен қарап бағалау керек. Ерітінді мөлдір немесе аздап бозанданатын, түссіз немесе ашық-сары түсті, көрінетін бөлшектерсіз болуы тиіс. Түсі өзгерген немесе ішінде қатты заттары бар құтыны пайдалануға болмайды.

Инфузияның жалпы көлемін пациенттің жеке салмағына қарай анықтаңыз: 100 мл (егер дененің салмағы 20 кг-нан аз немесе тең) немесе 250 мл (егер дененің салмағы 20 кг-нан жоғары) 0.9% натрий хлоридінде (9 мг/мл) сұйылту керек.

Натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісінің (9 мг/мл) көлемін Альдуразимнің[®] инфузиялық қапқа қосылуы тиіс жалпы көлеміне тең инфузиялық қаптан шығарып, алып тастаңыз.

Альдуразим[®] құтысынан концентраттың қажетті көлемін алыңыз және еріткішке (физиологиялық ерітінді) енгізіңіз.

Дайын ерітіндіні абайлап араластырыңыз.

Пайдаланар алдында ерітіндіде бөлшектердің бар-жоғын көзбен қарап тексеру керек. Мөлдір және түссіз дайын ерітіндіні ғана пайдалануға жол беріледі.

Жағымсыз әсерлері

Байланысқан жағымсыз әсерлердің көпшілігі клиникалық сынақтарда инфузиямен (ИБР) байланысты реакциялар ретінде жіктелген, 3 Фазаның зерттеулерінде 53% пациентте (4 жыл бойы емдеу) және 5 зерттеуде 35% пациентте (1 жылға дейін емдеу). Кейбір ИБР ауыр болған.

Уақыт өте ИБР деректерінің мөлшері азайды. Ең жиі жағымсыз әсерлер мыналар болған: бас ауыруы, жүрек айнуы, іш ауыруы, бөртпе, артралгия, арқа ауыруы, аяқ-қол ауыруы, қан тебу, пирексия, препаратты енгізу орнындағы реакциялар, артериялық қысымның жоғарылауы, қанның оттегімен қанығуының төмендеуі, тахикардия және қалтырау. Инфузиямен байланысты реакциялардың (ИБР) тіркеуден кейінгі тәжірибесі мыналар бойынша есептілікті көрсетті: цианоз, гипоксия, тахипноэ, пирексия, құсу, қалтырау және эритема, бұл реакциялардың кейбірі ауыр болған.

3 Фазаның зерттеулерінде анықталған Альдуразим[®], жағымсыз әсерлері және олардың ұзақтығы, жалпы 4 жылға дейінгі емдеу мерзімінде 5 жастағы және одан үлкен 45 пациентте төмен келтірілген. Зерттеуге қатысқан науқастар санының аздығына байланысты бір науқас үшін хабарланған жағымсыз әсер таза ретінде қарастырылды.

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- бас ауыруы,
- қан тебу,
- жүрек айнуы, құрсақ қуысының ауыруы,
- бөртпе,
- артропатия, артралгия, арқа ауыруы, аяқ-қолдың ауыруы,
- пирексия, препаратты енгізу орнындағы реакция.

Жиі ($\geq 1/100 < 1/10$ дейін)

- анафилаксиялық реакциялар,
- мазасыз жағдай,
- парестезия, бас айналуы,
- тахикардия,
- артериялық қысымның төмендеуі, тері жабындарының бозаруы, аяқ-қолда «суық» сезіну,
- респираторлық дистресс-синдром, ентігу, жөтелу,
- құсу, іш өту,
- ангионевроздық ісіну, беттің ісінуі, есекжем, қышыну, суық тер, таздану, гипергидроз,
- сүйек-бұлшықет ауыруы,
- қалтырау, ыстық және суық сезімі, шаршау, тұмауға ұқсас жағдай
- дене температурасының жоғарылауы, қанның оттегімен қанығуының төмендеуі

Жиілігі белгісіз

- цианоз, гипоксия, тахипноэ, бронх түйілуі, тыныс алудың тоқтауы
- эритема, беттің ісінуі, көмейдің ісінуі, шеткергі ісінулер
- экстравазация

Бұрын тыныс алу жолының бітелуі болған бір ғана пациентте инфузия басталғаннан кейін үш сағаттан соң ауыр реакция дамыған (емнің 62-аптасында): есекжем және тыныс алу жолдарының обструкциясы, трахеостомия қажет болды. Тексеру аталған пациентте IgE бойынша оң нәтиже көрсетті.

Қосымша, МПС I байланысты жоғарғы тыныс алу жолдары және өкпесі ауыр зақымданған бірнеше пациентте ауыр реакциялар, оған қоса бронх түйілуі, тыныс алудың тоқтауы және беттің ісінуі дамыды.

Педиатрияда қолданылуы

Альдуразим[®] қатысты жағымсыз реакциялар 2 Фазаның зерттеулері кезінде хабарланған, жалпы саны негізінен фенотиптің ауыр түрімен 5

жасқа дейінгі 20 пациентте, емдеу ұзақтығы 12 айға дейін, төмен. қар. Барлық жағымсыз реакциялар ауырлықтың жеңіл және орташа деңгейінде болды.

MedDRA бойынша организм жүйесі	MedDRA бойынша симптомдар және біліністер	Туындау жиілігі
Жүрек тарапынан болатын бұзылулар	Тахикардия	Өте жиі
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакция	Пирексия	Өте жиі
	Қалтырау	Өте жиі
Зертханалық-инструментальдік зерттеу нәтижелері	Артериялық қысымның жоғарылауы	Өте жиі
	Қанның оттегімен қанығуының төмендеуі	Өте жиі

4 фазаның зерттеулерінде МПС I бар 33 пациентте 4 дозалау режимінің 1-і қолданылды: 100 ӘБ/кг көктамыр ішіне әрбір апта (ұсынылған доза), 200 ӘБ/кг көктамыр ішіне әрбір апта, 200 ӘБ/кг көктамыр ішіне әрбір екі аптада немесе 300 ӘБ/кг көктамыр ішіне әрбір екі аптада. Ұсынылған дозалау режимімен топта жағымсыз реакциялар мен ИБР жиілігі ең төмен болған. ИБР типі басқа клиникалық зерттеулерде анықталғандарға ұқсас болды.

Жеке жағымсыз реакцияларды сипаттау

Иммуногенділігі

Барлық пациенттерде дерлік ларонидазаға IgG антиденелер анықталған. Көптеген пациенттерде антиденелер ем басталғаннан кейін 3 ай ішінде өндірілген; дегенмен сероконверсия ауырырақ фенотипі бар 5 жастан кіші пациенттерде негізінен 1 ай ішінде (орташа - 26 күн, 5 жастағы және одан үлкен пациенттермен салыстырғанда - 45 күн) туындады. 3 Фазаның зерттеулері аяқталуына қарай (немесе зерттеуге қатысуды мерзімінен бұрын тоқтатқанда) ешқашан антиденесі болмаған 3 пациентті қоса, 45 пациенттің 13-інде радиоиммунопреципитация (РИП) тәсілімен антидене анықталмады. Антиденесі жоқ немесе оның деңгейі төмен пациенттер несептегі гликозаминогликандар (ГАГ) деңгейінің тұрақты төмендігін көрсетті, ал антидене титрлері жоғары пациенттер несептегі ГАГ деңгейінің вариабельді төмендеуін көрсетті. Бұл әсердің клиникалық мәні белгісіз, өйткені IgG антиденелер деңгейі мен емнің клиникалық тиімділігі арасындағы тәуелділік анықталмаған.

Оған қоса, 2 және 3 Фазаның зерттеулеріндегі 60 пациент in vitro бейтараптандырғыш әсерге қатысты тексерілген. Төрт пациент (үшеуі - 3

Фазаның зерттеу сатысында және біреуі - 2 Фазаның зерттеу сатысында) *in vitro* ларонидазаның энзимдік белсенділігі бойынша төмен және өте төмен тежеу деңгейін көрсетті, ол, несептегі ГАГ деңгейінің клиникалық деңгейіне және төмендеуіне клиникалық ықпал етпейтін болып шықты. Антиденелердің болуы, ИБР туындауымен байланысты емес болып шықты, дегенмен ИБР пайда болуы әдетте IgG антидененің пайда болуымен сай келді. IgE антиденелерімен болған жағдай толық зерттелмеген.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе қандай да бір қосымша затына жоғары сезімталдық (мысалы: анафилаксиялық реакция)

Дәрілермен өзара әрекеттестігі

Аталған дәрілік препаратпен өзара әрекеттесуі бойынша зерттеулер жүргізілмеді. Ларонидазаның метаболизміне қарай оның дәрілердің өзара әрекеттесуіне дәнекер болып табылатын P450 цитохромына ықпал ету ықтималдығы аз.

Альдуразимді® хлорохинмен немесе прокаинмен бір уақытта пайдаланбаған жөн, өйткені бұл кезде ларонидазаның жасушаішілік сіңірілуінің потенциалды қаупі бар.

Үйлесімдік бойынша зерттеулердің жоқтығына байланысты Альдуразим® бір инфузияда басқа дәрілік заттармен араласпауы тиіс.

Айрықша нұсқаулар

Инфузиямен байланысты реакциялар

Альдуразиммен® емдегенде пациенттерде инфузиямен (ИБР) байланысты реакциялар дамуы мүмкін, олар инфузия кезінде және инфузия жүргізілген күні туындаған кез келген байланысты жағымсыз әсерлер ретінде анықталады (Жағымсыз әсерлер бөлімін қараңыз). ИБР деректерінің кейбіреулері ауыр формада өтуі мүмкін (төмен.қар.).

Пациенттерді емдеу дәрігердің мұқият қадағалауымен жүруі тиіс, инфузиямен байланысты реакциялар, шегерілген реакциялар және ықтимал иммунобиологиялық реакциялар туындауының барлық жағдайлары туралы хабарлау керек. Антиденелердің титрі үнемі тексеріліп және белгіленіп отыруы тиіс.

Ауыр ИБР жоғарғы тыныс алу жолдарына қатысты алдыңғы ауыр негізгі ауруы бар науқастарда байқалды, сондықтан мұндай пациенттер мұқият қадағалауда болуы және Альдуразиммен® емделуді реанимациялық шаралар жүргізу үшін қажетті жабдықтар мен мамандар бар тиісті клиникалық жағдайларда өтуі тиіс.

Альдуразиммен® инфузия жүргізу уақытында ИБР туындау қаупі жедел негізгі ауруы бар пациенттерде жоғары болса керек.

Бұл жағдайда, науқастың клиникалық жағдайын Альдуразимді® қолданар алдында мұқият бағалау керек.

3 Фазаның клиникалық сынақ деректері бойынша, көбінесе ем басталғаннан кейін 3 ай ішінде барлық пациенттерде дерлік ларонидазаға IgG антиденелер анықталу күтіледі.

Антиденелер немесе ИБР симптомдары дамыған пациенттерді емдеуді Альдуразим® енгізгенде сақтықпен жүргізу керек (Қолдануға болмайтын жағдайлар және Жағымсыз әсерлер бөл.қар.). Клиникалық зерттеулерде ИБР белгілері туындағанда әдетте инфузия жылдамдығының төмендеуі және пациентті гистаминге қарсы препараттармен және/немесе антипиретиктермен (парацетамол немесе ибупрофен) (пре)медикациялау қолданылды, осылайша пациентке емді жалғастыруға мүмкіндік береді. Емді ұзақ үзіп жібергеннен кейін оны жаңартудың жинақталған тәжірибесі жоғары болмағандықтан үзілген емнен кейінгі аса жоғары сезімталдық реакцияларының теориялық тұрғыдан жоғарғы даму қаупіне байланысты сақтық таныту керек.

Альдуразиммен® емдеудің басында немесе үзілген емді жаңартқан жағдайда инфузиямен байланысты реакциялардың потенциалды туындау мүмкіндігін жоққа шығару үшін инфузияны бастағанға дейін шамамен 60 минут бұрын премедикация (гистаминге қарсы препараттармен және/немесе антипиретиктермен) жүргізу ұсынылады. Клиникалық көрсетілімдер болғанда Альдуразим® инфузиясымен жалғасатын дәрі-дәрмектік премедикация жүргізуге болады.

Әлсіз немесе орташа ИБР болғанда гистаминге қарсы препараттармен және парацетамолмен/ибупрофенмен емдеу мүмкіндігін және/немесе препаратты енгізу жылдамдығын реакцияны туындатқан енгізу жылдамдығының жартысына дейін төмендетуді қарастыру керек. Бір реттік ауыр ИБР болғанда инфузия симптомдар жоғалғанға дейін тоқтатылуы тиіс, бұл ретте гистаминге қарсы препараттар және парацетамол/ибупрофен қолдануға болады. Инфузияны реакция туындаған енгізу жылдамдығы 1/2- 1/4 дейін төмендеген препаратты енгізу жылдамдығымен жаңартуға болады.

Қайталанған орташа ИБР немесе бір ғана ауыр ИБР кейін емді жаңарту әрекеті кезінде премедикация (гистаминге қарсы препараттармен және парацетамолмен/ибупрофенмен және/немесе кортикостероидтармен) қолдану, сондай-ақ препарат инфузиясының жылдамдығын алдыңғы реакцияны туындатқан 1/2 – 1/4 жылдамдыққа дейін төмендету қажет.

Көктамыр ішіне қолданылатын кез келген ақуыздық препарат сияқты аллергиялық типтегі ауыр аса жоғары сезімталдық реакциялары болуы мүмкін. Егер мұндай реакциялар туындаса Альдуразим® инфузиясын тоқтатып, тиісті ем бастау қажет. Шұғыл ем жүргізгенде қолданыстағы медициналық стандарттарды қолдану қажет.

Қосымша заттар

Осы дәрілік зат құрамында натрий бар, сондай-ақ натрий хлоридінің 0.9% ерітіндісінде сұйылтады (Қолдану тәсілі бөл.қар.). Бұл фактіні бақыланатын натрийге қатысты диетадағы пациенттерде ескеру керек.

Жүктілік пен лактация кезеңі

Жүкті әйелдер үшін әлеуетті қауіп белгісіз, сондықтан Альдуразим® аса қажеттілік туындаған (нақты көрсетілім болған және ана мен бала үшін пайда/қауіп арақатынасын тексерген) жағдайлардан басқа кездері жүкті әйелдерге қолданылмауы тиіс.

Ларонидаза емшек сүтімен бөлініп шығады, сондықтан Альдуразиммен® емдеуді уақытында аналар қолданған кезде бала емізуді тоқтата тұру керек.

Фертильділігі

Ларонидазаның фертильділікке ықпалы туралы клиникалық деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабылетіне әсер ету ерекшеліктері

Дәрілік заттың жағымсыз әсерлерін ескере отырып көлік құралдарын және басқадай қауіпті механизмдерді басқарған кезде сақ болу керек.

Артық дозалануы

Артық дозалануы жағдайлары туралы хабарланбаған.

Шығарылу түрі мен қаптамасы

5 мл препараттан резеңке тығынмен тығындалып, силиконмен қапталған және сырт етіп жабылатын қалпақшалы алюминий қалпақшамен қаусырылған 1 типті түссіз шыны құтыларда.

1 құтыдан мемлекеттік және орыс тілдеріндегі қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

Тоңазытқышта 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Препараттың сұйылтылған ерітіндісі дайындалғаннан кейін бірден пайдаланылуы тиіс. Егер препарат дайындалғаннан кейін бірден пайдаланылмаған болса, онда ерітіндіні 2 - 8°C температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады.

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Биомарин Фармасьютикал Инк.,
46 Гали Драйв, Новато, Калифорния, 94949, АҚШ

Қаптаушы

Джензайм Лтд., 37 Холландз Роуд, Хаверхилл, Саффолк СВ9 8PU,
Ұлыбритания

Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі

Джензайм Еуропа Б.В., Нидерланды

Қазақстан Республикасының аумағында өнімнің (тауардың) сапасы жөнінде тұтынушылардан шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«ВИВА Фарм» ЖШС

2-ші Остроумов көшесі, 33, Алматы қаласы, ҚР
тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56;
e-mail: pv@vivapharm.kz