

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: себелипаза альфа*.

Каждый мл концентрата содержит 2 мг себелипазы альфа.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 20 мг себелипазы альфа.

*Производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК с использованием яичного белка трансгенных кур *Gallus*.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий — 33 мг в каждом флаконе (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная до слегка опалесцирующей, от бесцветной до светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком жидкость без видимых посторонних частиц. Могут присутствовать полупрозрачные белковоподобные частицы.

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

Препарат Канума показан для проведения длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) у пациентов всех возрастов с дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Канума должно проводиться под руководством опытного врача, хорошо знакомого с принципами ведения пациентов с ДЛКЛ, прочими метаболическими нарушениями или хроническими болезнями печени. Препарат Канума должен вводиться подготовленным медицинским работником, умеющим оказывать медицинскую помощь при неотложных состояниях.

Режим дозирования

Важно начать лечение препаратом как можно раньше после установления диагноза ДЛКЛ.

Для получения информации о превентивных мерах и мониторингу реакций гиперчувствительности см. раздел 4.4. При развитии реакции гиперчувствительности должны проводиться соответствующие профилактические меры медицинской помощи в соответствии с терапевтическими стандартами.

Пациенты с быстро прогрессирующим ДЛКЛ в первые 6 месяцев жизни

Рекомендуемая начальная доза для младенцев (младше 6 месяцев) с быстро прогрессирующим ДЛКЛ составляет 1 мг/кг или 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю, в зависимости от клинического состояния пациента. Следует рассмотреть более высокую начальную дозу 3 мг/кг, исходя из тяжести состояния ребенка и быстроты прогрессирования заболевания.

Увеличение дозы следует рассматривать на основании недостаточного ответа на терапию по клиническим и биохимическим критериям, включая, например, замедленный рост (особенно по оценке окружности средней части плеча, (ОСП)), ухудшение биохимических маркеров (например, печеночных трансаминаз, ферритина, С-реактивного белка и показателей коагуляции), стойкую или ухудшающуюся органомегалию, частые интеркуррентные инфекции и стойкое ухудшение других симптомов (например, со стороны желудочно-кишечного тракта):

- в случае недостаточного клинического ответа следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 3 мг/кг;
- дальнейшее увеличение дозы до 5 мг/кг следует рассматривать в случае сохраняющегося недостаточного клинического ответа.

Дальнейшие коррекции дозы, такие как уменьшение дозы или увеличение интервала между дозами, можно проводить индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтических целей. В клинических исследованиях оценивали дозы от 0,35 до 5 мг/кг 1 раз в неделю, при этом один пациент получал более высокую дозу, составившую 7,5 мг/кг 1 раз в неделю. Дозы выше 7,5 мг/кг не изучались.

Дети и взрослые с ДЛКЛ

Рекомендуемая доза для детей и взрослых, у которых не выявлен быстро прогрессирующий ДЛКЛ в возрасте до 6 месяцев, составляет 1 мг/кг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 2 недели. Увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели следует рассматривать на основании

недостаточного ответа на терапию согласно клиничко-биохимическим критериям, в том числе, например, замедленный рост, стойкие или ухудшающиеся биохимические маркеры (например, показатели поражения печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ)), показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ)), стойкая или ухудшающаяся органомегалия и стойкое ухудшение других симптомов (например, желудочно-кишечные симптомы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность препарата Канума у пациентов старше 65 лет не оценивалась, поэтому какие-либо рекомендации по альтернативной дозировке у таких пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике себелипазы альфа, коррекции дозы препарата Канума у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике себелипазы альфа, коррекции дозы препарата Канума у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Пациенты с избыточной массой тела

Оценка безопасности и эффективности себелипазы альфа у таких пациентов не проводилась, в связи с чем, в настоящее время рекомендаций по альтернативному режиму дозирования для пациентов с избыточной массой тела нет.

Дети

Назначение себелипазы альфа детям грудного возраста с подтвержденной полиорганной недостаточностью проводят на усмотрение лечащего врача.

Способ применения

Препарат Канума предназначен только для внутривенного введения.

Весь объем инфузии следует вводить приблизительно в течение 2 часов. После определения переносимости препарата пациентами, получающими дозу 1 мг/кг, может быть рассмотрен переход на проведение инфузии в течение 1 часа. В случае повышения дозы длительность инфузии может быть увеличена.

Препарат Канума следует вводить через фильтр 0,2 мкм.

Инструкцию по разведению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к себелипазе альфа, или к яйцам, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

У пациентов, получавших препарат Канума, сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая случаи анафилаксии. В связи с чем должна быть доступна соответствующая неотложная медицинская помощь. В случае развития подобных реакций необходимо незамедлительно прекратить введение препарата Канума и начать соответствующее терапевтическое лечение. При этом необходимо следовать текущим медицинским стандартам неотложной помощи.

Следует оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска повторного введения препарата Канума после развития тяжелой аллергической реакции перед следующим применением препарата. Применительно к пациентам, испытавшим в ходе инфузии аллергические реакции, при следующем введении препарата необходимо проявлять осторожность.

Меры по борьбе с реакциями гиперчувствительности могут включать временное прекращение инфузии, снижение ее скорости и/или введение антигистаминных препаратов, антипиретиков и/или глюкокортикостероидов. При временной остановке инфузии она может быть затем возобновлена с меньшей скоростью, с последующим ее увеличением в соответствии с переносимостью. Превентивное лечение антипиретиками и/или антигистаминными препаратами может предупредить последующие реакции в случаях, когда потребовалось симптоматическое лечение.

В случаях выраженной реакции на инфузию, а также когда терапевтический эффект недостаточен, пациенты должны быть протестированы на наличие антител.

Лекарственный препарат может содержать следы белка куриного яйца. Пациенты с выявленными аллергическими реакциями на куриное яйцо были исключены из клинических исследований.

После первой инфузии себелипазы альфа, включая первую инфузию после увеличения дозы, пациенты должны находиться под наблюдением не менее 1 часа с целью мониторинга за состоянием и выявлением симптомов и признаков анафилаксии или выраженной реакции гиперчувствительности.

Иммуногенность

Как и в случае применения любых белковых препаратов, существует потенциальный риск иммуногенности. В клинических программах себелипазы альфа для определения потенциальной иммуногенности у пациентов обычно определяли наличие антител к лекарственному препарату (АЛП) – к себелипазе альфа. У АЛП-положительных пациентов определяли также активность ингибирующих антител. Наличие активности ингибирующих антител в клинических исследованиях определяли в некоторые временные точки после начала лечения. В целом, связь между наличием АЛП/нейтрализующих антител и связанными реакциями гиперчувствительности или субоптимальным клиническим ответом не установлена.

В клинических исследованиях у 3 пациентов, гомозиготных по делеции, затрагивающей оба аллеля генов лизосомной кислой липазы А (LIPA) и холестерин-25-гидроксилазы, обнаружена активность ингибирующих антител, связанная с субоптимальным клиническим ответом. Эти пациенты получали иммуномодулирующую терапию в виде монотерапии или в комбинации с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) или костного мозга (ТКМ), что в результате привело к улучшению клинического ответа на терапию себелипазой альфа.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 33 мг натрия на флакон и вводится с 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл) для инфузий. Эти факторы необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным потреблением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по взаимодействию не проводились. Поскольку себелипаза альфа представляет собой рекомбинантный человеческий белок, цитохром P450-опосредованные или другие взаимодействия маловероятны.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинических исследований по эффективности и безопасности применения себелипазы альфа у беременных не проводилось.

Исследования на животных не указывают на наличие прямого или косвенного негативного действия с точки зрения репродуктивной токсичности. В целях предосторожности следует, по возможности, избегать применения препарата Канума во время беременности.

Лактация

Данных о проникновении себелипазы альфа в грудное молоко человека нет. Следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо прекратить терапию препаратом Канума с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для женщины.

Фертильность

Клинические данные о воздействии себелипазы альфа на фертильность отсутствуют. Исследования на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

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

Препарат Канума оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На фоне применения себелипазы альфа сообщалось о развитии нежелательных реакций в виде головокружения, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Приведенные ниже данные отражают экспозицию себелипазы альфа у 125 пациентов в дозах от 0,35 мг/кг 1 раз в 2 недели до 7,5 мг/кг 1 раз в неделю в клинических исследованиях (см. раздел 5.1), с продолжительностью лечения от 1 дня до 60,5 месяцев (5 лет).

Из 106 детей и взрослых, включенных в клинические исследования, 102 (96,2 %) получали себелипазу альфа со средней продолжительностью лечения 33 месяца (6, 59 месяцев).

Медиана продолжительности лечения 19 детей грудного возраста, включенных в клинические исследования, составила 35,5 месяцев (от 1 дня до 60 месяцев).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными у 4 % пациентов в клинических исследованиях, были симптомы, связанные с анафилаксией. Симптомы включали дискомфорт в грудной клетке, гиперемию конъюнктивы, одышку, гиперемию, отек век, ринорею, тяжелую дыхательную недостаточность, тахикардию, тахипноэ, раздражение, покраснение, зуд, крапивницу, стридор, гипоксию, бледность и диарею.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены данные по нежелательным реакциям у детей грудного возраста, получавших себелипазу альфа в клинических исследованиях. В таблице 2 представлены данные по нежелательным реакциям у детей и взрослых, получавших себелипазу альфа в клинических исследованиях. Возможные на фоне применения себелипазы альфа нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$) и часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$). Нежелательные реакции сгруппированы по частоте и в каждой группе представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 1

**Зарегистрированные нежелательные реакции у детей грудного возраста,
получавших себелипазу альфа (N = 19 пациентов)**

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Термин предпочтительного употребления MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность ^а Анафилактическая реакция ^б
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Отек века
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Нарушение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Рвота Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь Пятнисто-папулезная сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка Гипертермия

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Термин предпочтительного употребления MedDRA
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Наличие специфических антител к себелипазе альфа Повышение температуры тела Снижение сатурации кислорода Повышение артериального давления Повышение частоты сердечных сокращений Повышение частоты дыхательных движений

^a Может включать: раздражительность, возбуждение, рвоту, крапивницу, экзему, зуд, бледность и гиперчувствительность к лекарственному препарату.

^b Наблюдалось у 3 пациентов грудного возраста, получавших лечение в клинических исследованиях. На основании термина предпочтительного употребления «анафилактическая реакция» и применения критериев Самсона для выявления симптомов, соответствующих анафилаксии.

Таблица 2

Зарегистрированные нежелательные реакции у детей и взрослых, получавших себелипазу альфа (N = 106 пациентов)

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Термин предпочтительного употребления MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность ^b
	Часто	Анафилактическая реакция ^a
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия Гиперемия кожи
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Боль в животе Диарея

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Термин предпочтительного употребления MedDRA
	Часто	Вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь Папулезная сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость Лихорадка
	Часто	Дискомфорт в грудной клетке Уплотнение в месте инфузии ^в
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение температуры тела

^а Наблюдалось у 2 пациентов, получавших лечение в клинических исследованиях. На основании термина предпочтительного употребления «анафилактическая реакция» и применения критериев Самсона для выявления симптомов, соответствующих анафилаксии.

^б Может включать: озноб, экзему, отек гортани, тошноту, кожный зуд, крапивницу.

^в Включает: экстравазацию, боль и крапивницу в месте инфузии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях у 5 из 125 (4 %) пациентов, получавших себелипазу альфа, включая 3 из 19 (16 %) детей грудного возраста и 2 из 106 (2 %) детей и взрослых, отмечали серьезные симптомы, соответствующие анафилаксии на себелипазу альфа. Анафилаксия развивалась во время проведения инфузии, не позже, чем через год после начала лечения.

В клинических исследованиях у 59 из 125 (47 %) пациентов, получавших себелипазу альфа, включая 13 из 19 (68 %) детей грудного возраста и 46 из 106 (43 %) детей и взрослых, зарегистрирована, как минимум, 1 реакция гиперчувствительности (выявленная с использованием валидированного, заранее определенного набора терминов, сгруппированных для выявления возможных реакций гиперчувствительности). Симптомы, которые соответствуют или могут быть связаны с реакцией гиперчувствительности и возникли у двух или более пациентов, включали, помимо прочего, боль в животе, возбуждение, бронхоспазм, озноб, диарею, отек века, экзему, отек лица, артериальную гипертензию, раздражительность, отек гортани, отек губ, тошноту, отеки, бледность, зуд, лихорадку/повышение температуры тела, сыпь, тахикардию, крапивницу и рвоту. Большинство реакций развились во время инфузии или в течение 4 часов с момента завершения инфузии.

Транзиторная гиперлипидемия

Согласно известному механизму действия препарата, после начала лечения препаратом Канума наблюдался бессимптомный подъем уровней холестерина и триглицеридов, циркулирующих в кровотоке. Эти подъемы обычно возникали в течение первых 2–4 недель и ослаблялись в течение дальнейших 8 недель лечения препаратом Канума.

Иммуногенность

Как и все препараты белковой природы, препарат обладает потенциальной иммуногенностью. У пациентов обнаруживали АЛП к себелипазе альфа. По сравнению с популяцией детей и взрослых, в популяции детей грудного возраста (10/19 пациентов) чаще были положительные результаты анализа на АЛП.

Среди 125 пациентов с ДЛКЛ, включенных в клинические исследования, у 19 из 125 (15,0 %) пациентов обнаруживали АЛП в какой-либо момент времени после начала лечения себелипазой альфа (9 детей и взрослых и 10 пациентов грудного возраста). В популяции детей и взрослых с ДЛКЛ образование АЛП было временным, с обычно низкими титрами АЛП. Постоянный положительный результат анализа на АЛП наблюдался у всех 10 детей грудного возраста, а высокий титр АЛП — у трех из 10 детей грудного возраста. Среди этих 19 пациентов у 11 (58 %) также отмечено наличие активности ингибирующих антител (NAbs) в любой момент времени после исходного уровня.

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 союз.

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях изучали дозы себелипазы альфа до 7,5 мг/кг 1 раз в неделю. Специфических признаков и симптомов передозировки на фоне применения более высоких доз выявлено не было.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB14.

Механизм действия

Себелипаза альфа является рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазой (rhLAL), очищенной от яичного белка трансгенных кур, с той же аминокислотной последовательностью, что и у нативного человеческого фермента. Очищенная себелипаза альфа является гликопротеином с 6 N-связанными участками гликозилирования. Гликаны себелипазы альфа состоят преимущественно из N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и N-связанных структур, заканчивающихся маннозными, а также манноза-6-фосфатными фрагментами. Описанные N-гликановые структуры облегчают поглощение макрофагами белка в клетках с помощью маннозных или манноза-6-фосфатных рецепторов.

Себелипаза альфа связывается с рецепторами клеточной мембраны через гликаны, экспрессирующиеся на белке, и в последующем поглощается лизосомами. Себелипаза альфа катализирует лизосомный гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов до свободного холестерина, глицерина и свободных жирных кислот. Замещение ферментной активности лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) ведет к снижению удельной доли жира в ткани печени и нормализации уровня трансаминаз в крови, а также восстанавливает метаболизм эфиров холестерина и ТГ в лизосомах, что приводит к снижению уровней ХС-ЛПНП и холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-ЛПнВП), ТГ, и росту

уровня ХС-ЛПВП. Улучшение роста и развития организма происходит в результате уменьшения накопления липидов в стенке кишечника и, как следствие, улучшения всасываемости питательных веществ.

Фармакодинамические эффекты

Себелипаза альфа — рекомбинантная лизосомная кислая липаза, фермент, который применяется в качестве ЗФТ, с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при ДЛКЛ.

ДЛКЛ — это редкое заболевание, со значимыми функциональными нарушениями и высокой смертностью, которое поражает людей от младенческого до взрослого возраста.

ДЛКЛ у младенцев представляет собой неотложное состояние с быстрым прогрессированием заболевания в течение нескольких недель, обычно приводящее к летальному исходу в первые 6 месяцев жизни. ДЛКЛ является аутосомно-рецессивной лизосомной болезнью накопления, характеризующейся генетическим дефектом, приводящим к заметному снижению или потере активности фермента ЛКЛ.

Дефицит ЛКЛ приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и ТГ в лизосомах разных популяций клеток, органов и системах органов, включая гепатоциты и макрофаги.

В печени это накопление приводит к гепатомегалии, повышенному содержанию жиров, повышению уровня трансаминаз, сигнализирующему о хроническом повреждении печени, и к прогрессированию фиброза, развитию цирроза и осложнений терминальной стадии заболевания печени. ДЛКЛ в селезенке приводит к развитию спленомегалии, анемии и тромбоцитопении. Накопление липидов в стенке кишечника приводит к нарушению всасывания питательных веществ и задержке роста. Обычно развивается дислипидемия с увеличением уровней ХС-ЛПНП и ТГ и снижением уровня ХС-ЛПВП в сочетании с увеличением содержания жира в печени и повышением уровня трансаминаз. Кроме поражения печени, у пациентов с ДЛКЛ наблюдается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и быстрое развитие атеросклероза.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования у детей с впервые выявленным дефицитом лизосомной кислой липазы

Исследование LAL-CL03

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании LAL-CL03 изучались эффективность и безопасность себелипазы альфа у 9 пациентов с ДЛКЛ с нарушением развития или другими признаками быстро прогрессирующего заболевания, в том числе с

быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью и тяжелой гепатоспленомегалией в возрасте от 1 до 6 месяцев. Пациенты получали терапию препаратом Канума в дозе 0,35 мг/кг 1 раз в неделю в течение 2 недель, затем 1 мг/кг 1 раз в неделю. В зависимости от клинического ответа на проводимую терапию, через 1 месяц дозировка препарата была увеличена до 3 мг/кг 1 раз в неделю, разрешалось увеличение дозы себелипазы альфа до 5 мг/кг 1 раз в неделю. Результат эффективности терапии препаратом показал, что выживаемость пациентов, получавших лечение препаратом Канума, улучшилась по сравнению с пациентами с ДЛКЛ со сходными клиническими симптомами, не получавшими терапию.

В исследовании LAL-CL03 6 из 9 младенцев, получавших препарат Канума, дожили до 12 месяцев и более (67 % 12-месячная выживаемость, 95 % доверительный интервал (ДИ): от 30 % до 93 %). При продолжении лечения после 12-месячного возраста 1 пациент умер в возрасте 15 месяцев. В исторической когорте 0 из 21 пациентов пережили 8-месячный возраст (0 % 12-месячная выживаемость, 95 % ДИ: от 0 % до 16 %).

Применение себелипазы альфа привело к увеличению набора массы тела; улучшения были отмечены в первые несколько недель лечения и сохранялись до конца исследования. На 240-й неделе по сравнению с исходным уровнем наблюдалось увеличение среднего перцентиля массы тела к возрасту с 12,74 до 43,17 %, а средняя концентрация сывороточного альбумина увеличилась с 26,9 до 31,98 г/л. Увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в неделю привело к дополнительному улучшению набора массы тела, к улучшениям в течении лимфаденопатии, и увеличению уровня сывороточного альбумина.

Исследование LAL-CL08

В многоцентровом, открытом исследовании LAL-CL08 изучались эффективность и безопасность себелипазы альфа у 10 детей в возрасте 8 месяцев и младше с подтвержденным диагнозом быстро прогрессирующего ДЛКЛ, требующего срочного вмешательства, включая (но не ограничиваясь): выраженное увеличение объема живота и гепатомегалию, задержку физического развития, нарушение свертываемости крови, анемию тяжелой степени и/или наличие родного брата или сестры с быстро прогрессирующим течением ДЛКЛ. Все пациенты получали терапию препаратом Канума в дозе 1 мг/кг 1 раз в неделю. В зависимости от клинического ответа доза препарата была увеличена до 3 мг/кг 1 раз в неделю через 4 недели; затем до 5 мг/кг 1 раз в неделю и до 7,5 мг/кг 1 раз в неделю у одного пациента.

Эффективность показала, что оценка Каплана-Мейера процентного соотношения (95 % ДИ) пациентов, доживших до возраста 12, 18, 24 и 36 месяцев, составила 90 % (55,5–

99,7 %), 80 % (44,4–97,5 %), 80 % (44,4–97,5 %) и 75 % (34,9–96,8 %), соответственно.

Снижение уровней АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и общего билирубина, а также повышение уровня сывороточного альбумина наблюдались в общей популяции исследования, с медианой изменения от исходного уровня до последней оценки, равной -34,5 ед./л, -66,67 МЕ/л, -63,64 мкмоль/л и 33,33 г/л, соответственно.

Наблюдалось постепенное увеличение роста и массы тела. Медиана изменений по сравнению с исходным уровнем по Z-значениям соотношения массы тела и роста (ИМТ) снижалась до 4-й недели включительно. Начиная с 24-й недели, наблюдались стойкие улучшения. На 144-й неделе медиана изменений (диапазон) по Z-значению для ИМТ составила 3,07 (-1,0, 5,3) от исходного уровня.

Дети и взрослые с дефицитом лизосомной кислой липазы

Исследование LAL-CL02

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LAL-CL02, изучались эффективность и безопасность себелипазы альфа у 66 детей и взрослых с ДЛКЛ в возрасте от 4 до 58 лет, со значениями АЛТ $\geq 1,5$ относительно верхней границы нормы (ВГН). Пациенты получали терапию либо лекарственным препаратом Канума в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели, либо плацебо в течение 20 недель в двойном слепом периоде.

Статистически значимое улучшение по множественным конечным точкам наблюдалось в группе пациентов, проходивших лечение препаратом Канума по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, на момент завершения 20-недельного двойного слепого периода исследования. Абсолютное снижение среднего уровня АЛТ составило 57,9 Ед/л (-53 %) в группе, проходивших лечение препаратом Канума, и 6,7 Ед/л (-6 %) в группе, получавших плацебо.

Из 26 пациентов с парными биопсиями печени, у 63 % (10/16) пациентов, получавших лечение препаратом Канума, было зафиксировано снижение выраженности стеатоза печени (как минимум 5 % снижение), что измерялось методом морфометрии по сравнению с 40 % (4/10) пациентов на плацебо. Это различие не было статистически значимым.

Открытый период

65 из 66 пациентов вошли в открытый период (до 130 недель) с введением препарата Канума в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. У пациентов, получавших препарат Канума в ходе двойного слепого периода, сохранялось снижение уровней АЛТ, достигнутое во время первых 20 недель лечения, и наблюдалось дальнейшее улучшение липидных показателей, включая уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП.

У пациентов, получавших плацебо во время двойного слепого периода, начало лечения препаратом Канума во время открытого периода дало быстрое улучшение уровней АЛТ и липидных показателей, включая уровни ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, аналогично пациентам, рандомизированным исходно для получения Канумы во время двойного слепого периода.

Исследование LAL-CL01/LAL-CL04

В отдельном открытом исследовании (LAL-CL01/LAL-CL04) у взрослых пациентов с ДЛКЛ, улучшение показателей уровня сывороточных трансаминаз и липидов сохранялось в течение 260-недельного периода лечения. 8 из 9 пациентов перешли из исследования LAL-CL01 через 4 недели лечения (0,35 мг/кг 1 раз в неделю, 1 мг/кг 1 раз в неделю или 3 мг/кг 1 раз в неделю) в исследование LAL-CL04 (1 мг/кг или 3 мг/кг 1 раз в 2 недели), при этом 5 пациентов получали дозировку 1 мг/кг 1 раз в 2 недели и 3 пациента — дозировку 3 мг/кг 1 раз в неделю. Повышение уровней сывороточных трансаминаз и ХС-ЛПНП и снижение уровня ХС-ЛПВП наблюдалось в период, когда пациенты не получали лечение себелипазой альфа.

Исследование LAL-CL06

В многоцентровом, открытом исследовании LAL-CL06 изучались эффективность и безопасность себелипазы альфа у 31 ребенка и взрослого с ДЛКЛ, включая пациентов, которые не подходили для предшествующих клинических исследований. Как минимум, 4 пациента в исследовании должны были быть в возрасте от 2 до 4 лет.

Пациенты получали терапию препаратом Канума в начальной дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. 11 из 13 пациентов, у которых произошло увеличение дозировки, получили увеличение исходной дозировки с 1 мг/кг 1 раз в 2 недели до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели и 4 из этих пациентов получили дальнейшее увеличение дозировки до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Активность сывороточных трансаминаз (АЛТ/АСТ) была повышена на исходном уровне примерно у 75 % пациентов, и примерно у половины пациентов концентрация была > 1,5 раза относительно ВГН. Снижение уровней АЛТ и АСТ было очевидным на 4-й неделе и сохранялось во время длительного лечения себелипазой альфа, со средними изменениями от исходного уровня на 144-й неделе, составившими -40,3 ед./л (-32,0 %) и -42,2 ед./л (34,2 %) соответственно.

Кратковременное повышение уровней ОХС, ХС-ЛПнВП и ХС-ЛПНП наблюдалось вскоре после начала лечения (4-я неделя), а затем, к следующей оценке на 8-й неделе, наблюдалось их снижение ниже исходного уровня. Продолжение длительной терапии себелипазой альфа привело к улучшению липидного профиля сыворотки крови, при этом средние изменения

уровней ХС-ЛПНП, ТГ и ХС-ЛПнВП на 144-й неделе по сравнению с исходным уровнем составили -54,2, -47,5 и -63,7 мг/дл, соответственно. Средние значения процентного изменения составили -31,2, -19,1 и -30,3 %, соответственно. Наблюдалось повышение ХС-ЛПВП со средним повышением от исходного уровня к 144-й неделе на 10,2 мг/дл и средним значением процентного увеличения на 39,7 %.

Данные биопсии печени у детей и взрослых

Биоптаты печени 59 пациентов, включенных в исследования LAL-CL02 и LAL-CL06, были оценены независимым патологом в центральном учреждении, который не знал о сроках исследования и назначенном лечении.

Биопсию печени оценивали по шкале фиброза Исхак у 59 пациентов исходно и у 38 пациентов через 12 месяцев (то есть через 12 месяцев лечения себелипазой альфа). У 36 пациентов имелись показатели по шкале Исхак как исходно, так и на 12-м месяце.

Исходно у 3 из 59 пациентов (5 %) показатель по шкале Исхак составил 0 баллов (отсутствие фиброза), у 15 пациентов (25 %) показатель по шкале Исхак составил 6 баллов, что указывает на подтвержденный или прогрессирующий цирроз. На 12-й месяц наблюдалось улучшение показателя по шкале Исхак, когда у 9 из 38 пациентов (24 %) показатель составил 0 баллов, а у 7 пациентов (18 %) — 6. В целом, на 12-й месяц у 31 из 36 пациентов (86,1 %) зарегистрировано улучшение или отсутствие ухудшения показателя по шкале Исхак. На 12-й месяц у 10 пациентов (28 %) наблюдалось уменьшение показателя по шкале Исхак на ≥ 2 балла по сравнению с исходным уровнем, включая переход от стадии 2 к стадии 0, от стадии 3 к стадиям 1 и 0, от стадии 5 до стадии 0 (снижение на >3 балла) и от стадии 6 к стадиям 4 и 3. У этих 10 пациентов со снижением показателя по шкале Исхак на ≥ 2 балла также имелись существенные улучшения других, связанных с исследованием, показателей, например, уровней АЛТ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПнВП за тот же период времени.

С учетом критериев соответствия ожидалось, что большее число пациентов в исследовании LAL-CL06 должны были иметь цирроз и более тяжело контролируемое заболевание, нежели пациенты в исследовании LAL-CL02, из-за более продвинутой стадии заболевания печени на исходном уровне. Результаты биопсии печени в исследованиях LAL-CL02 и LAL-CL06 соответствовали друг другу. На исходном уровне в обоих исследованиях у большинства пациентов был микровезикулярный стеатоз (57 из 59, 97 %), в том числе у 45 из 59 пациентов (76 %) со значением 4 (шкала от 0 до 4, тяжелая степень определяется как значение, равное 4, и эквивалентна > 66 % пораженных/замещенных соединительной

тканью гепатоцитов), как и ожидалось при наличии основного заболевания. На 12-м месяце доля пациентов с микровезикулярным стеатозом тяжелой степени уменьшилась: 17 из 38 пациентов (45 %) имели > 66 % пораженных/замещенных гепатоцитов (4 балла).

Педиатрическая популяция

На момент введения первой дозы 88 из 125 пациентов (70 %), получавших себелипазу альфа во время клинических исследований, были детского и подросткового возраста (от 1 месяца до 18 лет).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика себелипазы альфа у детей и взрослых была определена с помощью популяционного фармакокинетического анализа 102 пациентов с ДЛКЛ, получавших внутривенные инфузии себелипазы альфа в 4 клинических исследованиях LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06 (таблица 3).

Прогнозируемые фармакокинетические параметры и параметры экспозиции себелипазы альфа по результатам клинических исследований представлены (по возрастным группам) в таблице 3.

Таблица 3

Средние (SD) прогнозируемые фармакокинетические параметры и параметры экспозиции после повторного введения себелипазы альфа в дозе 1 мг/кг пациентам с ДЛКЛ, по возрастным группам

Показатель	Возраст < 4 лет (N = 5)	Возраст от 4 до 12 лет (N = 32)	Возраст от 12 до 18 лет (N = 34)	≥ 18 лет (N = 31)
CL (л/ч)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (л/ч)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (л)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (л)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{½β} (ч)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (нГ × ч/мл)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (нГ/мл)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Примечание:

Оценки получены по данным исследований LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06.

AUC_{ss} = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени в равновесном состоянии; CL = клиренс; $C_{max,ss}$ = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови в равновесном состоянии; $ФК$ = показатели фармакокинетики; Q = периферический клиренс; $t_{1/2\beta}$ = конечный период полувыведения; V_c = центральный объем распределения; V_{ss} = объем распределения в равновесном состоянии.

Линейность/нелинейность

Из-за ограниченности данных при более высокой экспозиции себелипазы альфа сделать вывод о линейности фармакокинетики невозможно. Накопления лекарственного препарата после введения в дозе 1 или 3 мг/кг 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели не наблюдается, хотя наблюдения за накоплением препарата при введении в дозе 3 мг/кг 1 раз в неделю основаны на ограниченном количестве пациентов. Накопления после введения 1 раз в неделю не ожидается из-за относительно быстрого выведения препарата.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

В ходе ковариационного анализа популяционной фармакокинетической модели себелипазы альфа было обнаружено, что возраст, пол и созревание фермента не оказывают значительного влияния на клиренс лекарственного средства (CL) и центральный объем распределения (V_c) себелипазы альфа. Масса тела и площадь поверхности тела определены как важные ковариаты показателя CL . Себелипаза альфа не исследовалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Информация о фармакокинетике себелипазы альфа в неевропеоидных этнических группах ограничена.

Себелипаза альфа является белком; ожидается, что в ходе метаболизма он будет расщепляться пептидным гидролизом. Следовательно, не ожидается, что нарушение функции печени будет влиять на фармакокинетику себелипазы альфа.

Почечная элиминация себелипазы альфа считается вторичным путем выведения препарата. Данные у пациентов с нарушенной функцией почек ограничены.

Иммуногенность

Как и в случае применения любых белковых препаратов, существует потенциальный риск развития иммуногенности.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях не было отмечено особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности многократных доз у крыс и обезьян или влияния на фертильность, эмбриофетальное, пери- и постнатальное развитие у крыс и кроликов. Исследования хронической токсичности на молодых яванских макаках показали отсутствие токсичности при дозах, в 3 раза превышающих рекомендованную дозу для грудных детей и в 10 раз превышающую рекомендуемую дозу для взрослых/детей. В исследованиях эмбриофетального развития крыс и кроликов при дозах, как минимум, в 10 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых/детей, а также в исследованиях фертильности и пери- и постнатального развития крыс при дозах, до 10 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых/детей, нежелательных результатов не выявлено.

Исследования по оценке мутагенного и канцерогенного потенциала себелипазы альфа на данный момент не выполнялись.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Тринатрия цитрат дигидрат

Лимонная кислота моногидрат

Человеческий сывороточный альбумин

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, так как исследования совместимости не проводились.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре 2–8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Препарат Канума представляет собой концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл.

По 10 мл концентрата во флакон из прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса 1, закупоренный резиновой пробкой, уплотненной алюминиевой крышкой с пластмассовым отрывающимся колпачком. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Каждый флакон препарата Канума предназначен только для однократного применения. Препарат Канума должен быть разведен 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл) для инфузий с соблюдением правил асептики.

Разведенный раствор вводится пациентам с помощью системы для инфузий с низким связыванием с белками, по возможности оснащенной проточным слабо связывающим белки фильтром с размером пор 0,2 мкм с площадью поверхности более 4,5 см², во избежание окклюзии фильтра.

Подготовка введения препарата Канума

Подготовку и введение препарата Канума следует проводить в соответствии со следующими этапами. Необходимо соблюдать правила асептики.

1. Определить количество флаконов, которые потребуется развести для инфузии, на основании массы тела пациента и назначенной дозы.
2. Дать флаконам с препаратом Канума достичь комнатной температуры (15–25 °С) перед разведением (примерно 30 минут) с целью минимизации возможности образования белковых частиц себелипазы альфа в растворе. Не следует оставлять флаконы при комнатной температуре на срок, превышающий 24 часа, перед разведением для инфузии. Флаконы не замораживать, не нагревать, не подвергать излучению микроволновой печи и защищать от света.
3. Не трясать. До разведения визуально изучить раствор во флаконе(ах); препарат должен соответствовать описанию (см. раздел 3). Не следует использовать препарат в случае изменения цвета, помутнения или наличия инородных механических включений.

Поскольку данный препарат представляет собой раствор белка, во флаконах могут присутствовать полупрозрачные белковоподобные частицы.

4. Медленно набрать до 10 мл раствора из каждого флакона и развести 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл) в соответствии с таблицей 4, в которой приведены рекомендованные суммарные объемы инфузии в зависимости от величины массы тела. Аккуратно перемешать. Не трясти.

Таблица 4

Рекомендованные объемы введения¹

Диапазон массы (кг)	Доза 1 мг/кг	Доза 3 мг/кг ²	Доза 5 мг/кг ³
	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)
1–2,9	4	8	12
3–5,9	6	12	20
6–10,9	10	25	50
11–24,9	25	50	150
25–49,9	50	100	250
50–99,9	100	250	500
100–120,9	250	500	600

- ¹ Объем инфузии должен быть основан на назначенной дозе и должен быть приготовлен с конечной концентрацией себелипазы альфа, равной 0,1–1,5 мг/мл.
- ² Для пациентов, у которых не достигается оптимальный клинический ответ при дозе 1 мг/кг.
- ³ Для пациентов с ДЛКЛ в течение первых 6 месяцев жизни, которые не достигают оптимального клинического ответа при дозе 3 мг/кг.

Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Алексион Юроп САС, 103–105, рю Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франция /
 Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

Республика Казахстан

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

Электронная почта: adverse.events.kz@astrazeneca.com

Сайт: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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