

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зенпозайм, 20 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: олипудаза альфа*.

Каждый флакон содержит 20 мг олипудазы альфа.

После восстановления каждый флакон содержит 4 мг олипудазы альфа на 1 мл.

*Олипудаза альфа – рекомбинантная кислая сфингомиелиназа человека, которую продуцируют в линии клеток яичника китайского хомячка (CHO – Chinese Hamster Ovary) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Твердая пористая масса в виде таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зенпозайм показан к применению у детей и взрослых в качестве ферментозаместительной терапии для длительного лечения проявлений, не относящихся к центральной нервной системе, дефицита кислой сфингомиелиназы типа A/B или B (болезни Ниманна-Пика типа A/B или B).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно проводиться под тщательным контролем врача, имеющего опыт лечения болезни Ниманна-Пика типа A/B или B или других наследственных нарушений обмена веществ. Инфузию препарата Зенпозайм должен выполнять медицинский работник, имеющий доступ к соответствующему медицинскому оборудованию и препаратам для лечения потенциальных тяжелых реакций, таких как серьезные системные реакции гиперчувствительности. Лечение препаратом Зенпозайм необходимо всегда начинать с фазы повышения дозы, за которой следует фаза поддерживающей дозы. Информацию, в случае пропуска дозы, см. ниже.

Во избежание ошибок, связанных с дозированием, включая передозировку (см. раздел 4.9.), необходимо следовать всем инструкциям по дозированию и применению (см. ниже), а также инструкции по приготовлению и обращению с препаратом (см. раздел 6.6.).

Режим дозирования

Быстрый метаболизм накопленного сфингомиелина (СМ) под действием препарата Зенпозайм приводит к образованию провоспалительных продуктов распада, которые могут вызывать реакции, связанные с инфузией, и (или) кратковременное повышение уровня печеночных ферментов (печеночных трансаминаз). Режим повышения дозы может минимизировать большинство этих нежелательных реакций (см. раздел 5.3.).

Доза препарата Зенпозайм рассчитывается исходя из фактической массы тела у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≤ 30 или оптимальной массы тела у пациентов с ИМТ > 30 (см. подраздел «Пациенты с ИМТ > 30 »).

Взрослые

Фаза повышения дозы

Рекомендуемая начальная доза препарата Зенпозайм составляет 0,1 мг/кг* для взрослых пациентов (см. также подраздел о пропущенных дозах для получения дополнительной информации), а затем дозу следует увеличить в соответствии с режимом повышения дозы, представленным в таблице 1.

Таблица 1. Режим повышения дозы у взрослых

Взрослые пациенты (в возрасте ≥ 18 лет)	
Первая доза (день 1/неделя 0)	0,1 мг/кг*
Вторая доза (неделя 2)	0,3 мг/кг*
Третья доза (неделя 4)	0,3 мг/кг*
Четвертая доза (неделя 6)	0,6 мг/кг*
Пятая доза (неделя 8)	0,6 мг/кг*
Шестая доза (неделя 10)	1 мг/кг*
Седьмая доза (неделя 12)	2 мг/кг*
Восьмая доза (неделя 14)	3 мг/кг* (рекомендуемая поддерживающая доза)

* Для пациентов с ИМТ ≤ 30 будет использоваться фактическая масса тела. Для пациентов с ИМТ > 30 будет использоваться оптимальная масса тела, как описано ниже.

Фаза поддерживающей терапии

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Зенпозайм составляет 3* мг/кг каждые 2 недели.

* Для пациентов с ИМТ ≤ 30 будет использоваться фактическая масса тела. Для пациентов с ИМТ > 30 будет использоваться оптимальная масса тела, как описано ниже.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Зенпозайм были установлены у детей с дефицитом кислой сфингомиелиназы (см. раздел 5.1.).

Фаза повышения дозы

Рекомендуемая начальная доза препарата Зенпозайм составляет 0,03 мг/кг* для пациентов детского возраста, а затем дозу следует увеличить в соответствии с режимом повышения дозы, представленным в таблице 2:

Таблица 2. Режим повышения дозы у детей

Дети (в возрасте от 0 до <18 лет)	
Первая доза (день 1/неделя 0)	0,03 мг/кг*
Вторая доза (неделя 2)	0,1 мг/кг*
Третья доза (неделя 4)	0,3 мг/кг*
Четвертая доза (неделя 6)	0,3 мг/кг*
Пятая доза (неделя 8)	0,6 мг/кг*

Шестая доза (неделя 10)	0,6 мг/кг*
Седьмая доза (неделя 12)	1 мг/кг*
Восьмая доза (неделя 14)	2 мг/кг*
Девятая доза (неделя 16)	3 мг/кг* (рекомендуемая поддерживающая доза)

* Для пациентов с ИМТ ≤ 30 будет использоваться фактическая масса тела. Для пациентов с ИМТ > 30 будет использоваться оптимальная масса тела, как описано ниже.

Сведения о контроле уровня печеночных трансаминаз представлены в разделе 4.2.

Фаза поддерживающей терапии

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Зенпозайм составляет 3 мг/кг* каждые 2 недели.

* Для пациентов с ИМТ ≤ 30 будет использоваться фактическая масса тела. Для пациентов с ИМТ > 30 будет использоваться оптимальная масса тела, как описано ниже.

Пациенты с ИМТ > 30

У пациентов взрослого и детского возраста с ИМТ > 30 массу тела, которая используется для расчета дозы лекарственного препарата Зенпозайм, оценивают следующим образом (для фаз повышения дозы и поддерживающей терапии).

Масса тела (кг), используемая для расчета дозы = $30 \times (\text{фактический рост в м})^2$

Пример:

Для пациента с: ИМТ = 38
 масса тела 110 кг
 рост 1,70 м.

Применяемую дозу следует рассчитывать на основе массы тела: $30 \times 1,7^2 = 86,7$ кг.

Пропуск дозы

Доза считается пропущенной, если ее не ввели в течение 3 дней от запланированной даты. При пропуске следующую дозу препарата Зенпозайм следует ввести как можно скорее, как описано в таблице 3. После этого введение препарата следует выполнять каждые 2 недели с даты последней дозы.

Таблица 3. Рекомендации по дозам при пропуске доз препарата Зенпозайм

Пропуск нескольких доз подряд	Во время фазы повышения дозы	Во время фазы поддерживающей терапии
При пропуске 1 инфузии	Вводят последнюю переносимую дозу перед возобновлением повышения дозы в соответствии со схемой повышения дозы у взрослых (таблица 1) или у детей (таблица 2).	Вводят поддерживающую дозу и соответствующим образом корректируют график лечения.
При пропуске 2 инфузий подряд	Вводят на 1 дозу ниже последней переносимой дозы (при минимальной дозе 0,3 мг/кг) перед возобновлением повышения дозы в соответствии с таблицей 1 или таблицей 2.	Вводят на 1 дозу ниже поддерживающей дозы (т. е. 2 мг/кг). Затем для последующих инфузий применяют поддерживающую дозу (3 мг/кг) каждые 2 недели.
При пропуске 3 или более инфузий подряд	У взрослых пациентов, которые не завершили режим повышения дозы, возобновляют режим повышения дозы, начиная с 0,1 мг/кг, в соответствии с таблицей 1.	Возобновляют повышение дозы, начиная с 0,3 мг/кг в соответствии с таблицей 1 или таблицей 2. У взрослых пациентов, пропустивших поддерживающую

	У пациентов детского возраста, которые не завершили курс повышения дозы, возобновляют режим повышения дозы, начиная с 0,03 мг/кг, в соответствии с таблицей 2.	дозу в течение длительного периода времени, в течение которого сфингомиелин мог повторно накопиться, лечащий врач должен рассмотреть возможность возобновления терапии, начиная с 0,1 мг/кг, с последующим повышением дозы в соответствии с таблицей 1. У пациентов детского возраста, пропустивших поддерживающую терапию в течение длительного периода времени, в течение которого сфингомиелин мог повторно накопиться, лечащий врач должен рассмотреть возможность возобновления терапии, начиная с 0,03 мг/кг, с последующим повышением дозы в соответствии с таблицей 2.
--	---	--

*При следующей плановой инфузии после пропущенной дозы, если вводимая доза составляет 0,3 или 0,6 мг/кг, эту дозу следует ввести 2 раза, как указано в таблице 1 и таблице 2.

Мониторинг уровня печеночных трансаминаз

Уровни печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) должны быть получены до начала лечения и контролироваться на всех этапах фазы повышения дозы (см. раздел 4.4.). Если уровень трансаминаз до инфузии превышает исходный уровень и превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2 раза, дозу препарата Зенпозайм можно скорректировать (повторить или уменьшить предыдущую дозу в соответствии с режимом) или лечение может быть временно прекращено в соответствии со степенью повышения трансаминаз. Если пациенту требуется корректировка дозы или прерывание лечения, при возобновлении лечения необходимо следовать режиму повышения дозы, описанному в таблице 1 и таблице 2 для взрослых и детей соответственно, а также рекомендациям на случай пропуска доз (см. подраздел «Пропущенная доза»).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не рекомендуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не рекомендуется коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не рекомендуется коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени (см. раздел 5.2.).

Информационная карта пациента

Врач, назначающий препарат Зенпозайм, должен проинформировать пациента о предостережениях, приведенных в информационной карте, расположенной на отрезной части листка-вкладыша. Врач выдает информационную карту каждому пациенту.

Способ применения

Препарат Зенпозайм предназначен только для внутривенного введения. Введение препарата Зенпозайм должен проводить медицинский работник каждые 2 недели. Инфузии следует проводить поэтапно, предпочтительно с помощью инфузионного насоса.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата перед введением приведена в разделе 6.6.

После восстановления и разведения раствор вводят в виде внутривенной инфузии. Скорость инфузии следует постепенно увеличивать только при отсутствии инфузионных реакций (в случае инфузионных реакций см. раздел 4.4.). Скорость инфузии и ее продолжительность (+/-5 мин) для каждого этапа подробно описаны в таблице 4 и таблице 5:

Таблица 4. Скорость инфузии и ее продолжительность у взрослых пациентов

Доза (мг/кг)	Скорость инфузии и ее продолжительность				Приблизительное время продолжительности инфузии
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	
0,1	20 мл/ч в течение 20 минут	60 мл/ч в течение 15 минут	Н/П	Н/П	35 минут
от 0,3 до 3	3,33 мл/ч в течение 20 минут	10 мл/ч в течение 20 минут	20 мл/ч в течение 20 минут	33,33 мл/ч в течение 160 минут	220 минут

Н/П – не применимо

Таблица 5. Скорость инфузии и ее продолжительность у детей

Доза (мг/кг)	Скорость инфузии и ее продолжительность				Приблизительное время продолжительности инфузии
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	
0,03	0,1 мг/кг/ч в течение всего периода инфузии	Н/П	Н/П	Н/П	18 минут
0,1	0,1 мг/кг/ч в течение 20 минут	0,3 мг/кг/ч до окончания инфузии	Н/П	Н/П	35 минут
0,3	0,1 мг/кг/ч в течение 20 минут	0,3 мг/кг/ч в течение 20 минут	0,6 мг/кг/ч до окончания инфузии	Н/П	60 минут
0,6	0,1 мг/кг/ч в течение 20 минут	0,3 мг/кг/ч в течение 20 минут	0,6 мг/кг/ч в течение 20 минут	1 мг/кг/ч до окончания инфузии	80 минут
1					100 минут
2					160 минут
3					220 минут

Н/П – не применимо

Во время инфузии следует контролировать такие признаки и симптомы инфузионных реакций как головная боль, крапивница, пирексия, тошнота и рвота, а также другие признаки или симптомы гиперчувствительности. В зависимости от степени тяжести симптомов инфузию следует замедлить, приостановить или прекратить, и при необходимости начать соответствующее медикаментозное лечение.

В случае развития тяжелой гиперчувствительности и (или) анафилактической реакции

следует немедленно прекратить лечение препаратом Зенпозайм (см. раздел 4.4.).

В конце инфузии (после того, как шприц или инфузионный пакет опустеет), инфузионную линию следует промыть 9 мг/мл (0,9 %) раствором натрия хлорида, используя ту же скорость, которая была установлена на последнем этапе инфузии.

4.3. Противопоказания

Жизнеугрожающие реакции гиперчувствительности (такие как анафилактическая реакция) к олигудазе альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживание

Для улучшения процессов отслеживания биологических лекарственных препаратов необходимо регистрировать наименование и номер серии вводимого препарата.

Проникновение через гематоэнцефалический барьер

Предполагается, что препарат Зенпозайм не проникает через гематоэнцефалический барьер или не модулирует проявления заболевания, относящиеся к ЦНС.

Инфузионные реакции (ИР)

При проведении клинических исследований ИР наблюдались примерно у 60 % пациентов, получавших препарат Зенпозайм. Эти ИР включали в себя реакции гиперчувствительности и реакции острой фазы (см. раздел 4.8.). Наиболее частыми ИР были головная боль, крапивница, пирексия, тошнота и рвота (см. раздел 4.8.). ИР обычно развивались в период между началом инфузии и в течение 24 часов после завершения инфузии.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксия

У пациентов, получавших препарат Зенпозайм, наблюдались реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.8.). При проведении клинических исследований реакции гиперчувствительности наблюдались у 9 (22,5 %) взрослых и 9 (45 %) детей, в том числе у одного ребенка развилась анафилаксия.

Реакции гиперчувствительности легкой и средней степени тяжести, которые наблюдались более чем у одного взрослого пациента, включали в себя крапивницу, эритему, зуд, сыпь и ангионевротический отек (см. раздел 4.8.). У детей реакции гиперчувствительности легкой и средней степени тяжести, которые наблюдались более чем у одного пациента, включали в себя крапивницу, эритему, сыпь и зуд (см. раздел 4.8.).

Лечение

Следует осуществлять наблюдение за пациентами во время инфузии и в течение соответствующего периода времени после нее на основе клинической оценки. Следует проинформировать пациентов о потенциальных симптомах реакций гиперчувствительности/анафилаксии и о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае возникновения симптомов. Лечение ИР должно быть основано на степени тяжести признаков и симптомов и может включать в себя временное прекращение инфузии препарата Зенпозайм, снижение скорости инфузии и (или) соответствующее медикаментозное лечение.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности или анафилаксии следует незамедлительно прекратить применение препарата Зенпозайм и начать соответствующее медикаментозное лечение. Пациенту, у которого в ходе клинического исследования развилась анафилаксия, была назначена специфическая десенсибилизация, которая

позволила пациенту возобновить лечение препаратом Зенпозайм в рекомендуемой поддерживающей дозе. Следует учитывать риски и пользу при повторном применении препарата Зенпозайм после развития анафилаксии или реакций гиперчувствительности тяжелой степени. В случае повторного введения препарата Зенпозайм таким пациентам следует соблюдать особую осторожность и обеспечивать возможность проведения соответствующих реанимационных мероприятий.

При развитии ИР легкой или средней степени тяжести можно снизить скорость инфузии или временно приостановить инфузию, увеличить продолжительность каждого этапа отдельной инфузии и (или) снизить дозу препарата Зенпозайм. Если пациенту требуется снизить дозу, повторное повышение дозы должно соответствовать режиму, описанному в таблице 1 для взрослых и таблице 2 для детей (см. раздел 4.2.).

Перед лечением пациенты могут применять антигистаминные препараты, жаропонижающие средства и (или) глюкокортикоиды для профилактики или снижения выраженности аллергических реакций.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований сообщалось о появлении у взрослых и детей антител к препарату (АТП), вызванных лечением (см. раздел 4.8.). ИР и реакции гиперчувствительности могут возникать независимо от появления АТП. Большинство ИР и реакций гиперчувствительности были легкой или умеренной степени тяжести и поддавались лечению стандартными клиническими методами.

Для пациентов, у которых наблюдалась тяжелая реакция гиперчувствительности на олипудазу альфа, можно рассмотреть возможность проведения анализа на АТП IgE.

Хотя в клинических исследованиях не сообщалось об утрате эффективности, анализ на АТП IgG может быть рассмотрен в случае утраты ответа на терапию.

Временное повышение уровня печеночных трансаминаз

Временные повышения уровня печеночных трансаминаз (АЛТ или АСТ) в течение 24–48 часов после инфузий были зарегистрированы у 4 взрослых и 7 детей во время фазы повышения дозы при применении препарата Зенпозайм во время проведения клинических исследований (см. раздел 4.8.). Ко времени следующей запланированной инфузии повышенные уровни печеночных трансаминаз в целом возвращались к уровням, наблюдаемым до инфузии препарата Зенпозайм.

Следует определить уровень печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) в течение 1 месяца до начала лечения препаратом Зенпозайм (см. раздел 4.2.). Во время фазы повышения дозы или при возобновлении лечения после пропуска доз необходимо определить уровни печеночных трансаминаз за 72 часа до проведения следующей запланированной инфузии препарата Зенпозайм. Если во время фазы повышения дозы исходный уровень печеночных трансаминаз или уровень печеночных трансаминаз до инфузии превышает ВГН более чем в 2 раза, то необходимо дополнительно измерить уровень печеночных трансаминаз в течение 72 часов после окончания инфузии. Если уровни печеночных трансаминаз перед инфузией превышают исходный уровень и верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 2 раза, дозу препарата Зенпозайм можно скорректировать (повторить или уменьшить предыдущую дозу в соответствии с режимом), либо лечение может быть временно приостановлено на основании результатов клинической оценки (см. раздел 4.2.).

При достижении рекомендованной поддерживающей дозы анализ на печеночные трансаминазы может быть проведен в рамках рутинного клинического лечения дефицита кислой сфингомиелиназы.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит 3,02 мг натрия на флакон, что эквивалентно 0,15 % от рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) максимального суточного потребления натрия для взрослого человека или подростка (2 г) и $\leq 0,38\%$ от максимального суточного потребления натрия для детей младше 16 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия не проводили. В связи с тем, что олипудаз альфа является рекомбинантным белком человека, лекарственных взаимодействий, опосредованных цитохромом P450, не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Перед началом лечения препаратом Зенпозайм рекомендуется провести тест на беременность.

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время лечения, а также в течение 14 дней после приема последней дозы препарата Зенпозайм.

Беременность

Данные о применении препарата Зенпозайм у беременных женщин ограничены. Результаты исследований на животных продемонстрировали неблагоприятное токсическое воздействие на внутриутробное развитие (см. раздел 5.3.). Препарат Зенпозайм не рекомендуется применять в период беременности и у женщин с детородным потенциалом, которые не используют эффективные методы контрацепции, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск, в том числе для плода.

Лактация

Данные о присутствии олипудазы альфа в грудном молоке у человека отсутствуют. Данных о присутствии олипудазы альфа в грудном молоке у животных недостаточно. Нельзя исключить риск для новорожденных/грудных детей. Препарат Зенпозайм не рекомендуется применять во время грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск, в том числе для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Клинические данные о возможном влиянии препарата Зенпозайм на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Данные, полученные при проведении исследований на животных, не свидетельствуют о каком-либо влиянии на фертильность самцов или самок мышей (см. раздел 5.3.).

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

Исследования с целью оценки влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. В связи с тем, что при проведении клинических исследований сообщалось о гипотензии, считается, что применение препарата Зенпозайм может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы в виде экстрасистол на фоне кардиомиопатии в анамнезе у 1 (2,5 %) взрослого пациента, а также у детей в виде анафилактической реакции, крапивницы, сыпи, реакции гиперчувствительности и повышения уровня аланинаминотрансферазы – у 1 (5 %) пациента каждая. Частота развития серьезных ИР, связанных с гиперчувствительностью, у детей была выше, чем у взрослых.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) были головная боль (31,7 %), крапивница (26,7 %), пирексия (25 %), тошнота (20 %), рвота (16,7 %), боль в животе (16,7 %), зуд (13,3 %), миалгия (13,3 %), сыпь (11,7 %), боль в верхней части живота (10 %), эритема (10 %) и повышение уровня С-реактивного белка (11,7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Объединенный анализ безопасности из 4 клинических исследований (исследование переносимости у взрослых пациентов, ASCEND, ASCEND-Peds и расширенное исследование пациентов детского и взрослого возраста) включал в себя в общей сложности 60 пациентов (40 взрослых и 20 детей), получавших препарат Зенпозайм в дозах до 3 мг/кг каждые 2 недели.

Медиана продолжительности воздействия составила 4,95 года (диапазон: от 0,4 до 9,6 лет) у взрослых пациентов и 6,15 лет (диапазон: от 4,3 до 8,2 лет) у детей.

Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 1 (2,5 %) взрослого пациента и 4 (20 %) детей. У взрослого пациента наблюдалось явление в виде экстрасистол на фоне кардиомиопатии в анамнезе. У детей серьезными нежелательными реакциями были анафилактическая реакция, крапивница, сыпь, гиперчувствительность и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Один взрослый пациент прекратил участие в исследовании из-за рецидивирующих нежелательных явлений в виде сыпи.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (которые развивались у ≥ 10 % пациентов, получавших препарат Зенпозайм) были головная боль (31,7 %), крапивница (26,7 %), пирексия (25 %), тошнота (20 %), боль в животе (16,7 %), рвота (16,7 %), зуд (13,3 %), миалгия (13,3 %), сыпь (11,7 %), боль в верхней части живота (10 %), эритема (10 %) и повышенный уровень С-реактивного белка (11,7 %). Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших препарат Зенпозайм, в объединенном анализе безопасности клинических исследований перечислены в таблице 6.

Нежелательные реакции приведены в таблице 6 по системно-органным классам и частоте развития.

Частоту развития определяют следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

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

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

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 6. Нежелательные реакции, которые развились у пациентов, получавших препарат Зенпозайм, согласно результатам объединенного анализа завершенных клинических исследований

Системно-органный класс	Частота	
	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны		Анафилаксия и

Системно-органный класс	Частота	
	Очень часто	Часто
иммунной системы		гиперчувствительность
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	
Нарушения со стороны органа зрения		Гиперемия глаза, дискомфорт в глазах, зуд в глазах
Нарушения со стороны сердца		Пальпитация, тахикардия
Нарушения со стороны сосудов		Приливы крови, приливы жара, гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка, отек глотки, отечность глотки, чувство стеснения в горле, свистящее дыхание, раздражение гортани, раздражение в горле
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, боль в животе, боль в верхней части живота	Диарея, дискомфорт в животе, боль в желудочно-кишечном тракте
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Боль в области печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница, зуд, сыпь, эритема	Фиксированная эритема, макулезная сыпь, папулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, эритематозная сыпь, зудящая сыпь, кореподобная сыпь, макулы, папулы, ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Артралгия, боль в спине, боль в костях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия	Усталость, озноб, астения, боль, боль в месте введения катетера, реакция в месте введения катетера, зуд в месте введения катетера, отечность в месте введения катетера
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенный уровень С-реактивного белка	Повышенный уровень АЛТ, АСТ, ферритина в сыворотке крови, повышение температуры тела, аномальный уровень С-реактивного белка

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции (ИР), включая реакции гиперчувствительности/анафилактические реакции

ИР были зарегистрированы у 23 из 40 (57,5 %) взрослых и у 13 из 20 (65 %) детей. Симптомы ИР, которые наблюдались как минимум у 3 взрослых пациентов ($\geq 7,5$ %), включали в себя головную боль (25 %), тошноту (17,5 %), крапивницу (17,5 %), миалгию (12,5 %), артралгию (10 %), пирексию (10 %), зуд (10 %), рвоту (7,5 %), боль в животе (7,5 %), эритему (7,5 %) и утомляемость (7,5 %). Симптомы ИР, которые наблюдались как

минимум у двух детей ($\geq 10\%$), включали в себя пирексию (40 %), крапивницу (40 %), рвоту (30 %), повышенный уровень С-реактивного белка (20 %), головную боль (20 %), тошноту (20 %), эритему (15 %), сыпь (15 %), повышенный уровень ферритина в сыворотке крови (15 %), боль в животе (10 %) и зуд (10 %). ИР обычно развивались в период между началом инфузии и в течение 24 часов после завершения инфузии. Большинство ИР были оценены как реакции легкой или средней степени тяжести.

В клинических исследованиях у 18 (30 %) пациентов, у 9 (22,5 %) взрослых и у 9 (45 %) детей, наблюдались ИР, связанные с гиперчувствительностью. Наиболее частыми симптомами ИР, связанных с гиперчувствительностью, были крапивница (25 %), зуд (10 %), эритема (10 %) и сыпь (8,3 %).

У одного ребенка при проведении клинических исследований развилась тяжелая анафилактическая реакция. Кроме того, у 16-месячного пациента с дефицитом кислой сфингомиелиназы типа А (болезнью Ниманна-Пика типа А), получавшего препарат Зенпозайм независимо от программы клинических исследований, развились 2 анафилактические реакции. У обоих пациентов были обнаружены антитела IgE к олипудазе альфа.

У 2 взрослых и 3 детей симптомы ИР были связаны с изменениями лабораторных показателей (например, С-реактивного белка, уровня ферритина), которые указывали на реакцию острой фазы согласно данным исследователя. Все события могут быть управляемы, как и другие ИР.

Повышение уровня печеночных трансаминаз

У некоторых пациентов, получавших препарат Зенпозайм, во время фазы повышения дозы при проведении клинических исследований, наблюдалось транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ или АСТ) в течение 24–48 часов после инфузии. Ко времени следующей запланированной инфузии повышенные уровни печеночных трансаминаз в целом возвращались к уровням, наблюдаемым до инфузии препарата Зенпозайм.

В целом, после 52 недель лечения препаратом Зенпозайм среднее значение АЛТ снизилось на 46,9 %, а среднее значение АСТ – на 40,2 % по сравнению с исходным уровнем. У всех 16 взрослых пациентов с исходно повышенным уровнем АЛТ уровень АЛТ был в пределах нормы, и у 10 из 12 взрослых пациентов с исходно повышенным уровнем АСТ уровень АСТ находился в пределах нормы.

Иммуногенность

У 19 из 40 (47,5 %) взрослых пациентов и у 15 из 20 (75 %) детей, получавших препарат Зенпозайм, образовались антитела к препарату (АТП) в процессе лечения. Медиана времени до сероконверсии с момента первой инфузии препарата Зенпозайм составляла приблизительно 52 недели у взрослых и 12 недель у детей. У большинства пациентов с АТП (16 из 19 взрослых и 11 из 15 детей) наблюдался низкий ответ АТП (≤ 400). У остальных 3 из 19 взрослых и 4 из 15 детей наблюдался промежуточный ответ АТП. Медиана пика титра АТП у взрослых и детей была 200. У 8 из этих 19 взрослых пациентов с АТП и у 9 из 15 детей с АТП были обнаружены нейтрализующие антитела (НАТ), которые ингибировали активность олипудазы альфа. Только у 2 взрослых и 3 детей развились НАТ в более чем одной временной точке. Ни у одного из взрослых или детей не развились НАТ, которые бы ингибировали клеточное поглощение олипудазы альфа. У одного ребенка развилась анафилактическая реакция и образовались АТП IgE и IgG с пиком титра 1600. Измерение уровня титра АТП IgE может рассматриваться для пациентов, которые перенесли тяжелую реакцию гиперчувствительности на олипудазу альфа. Влияния АТП на фармакокинетику и эффективность препарата Зенпозайм у взрослых и детей не наблюдалось. Среди пациентов, у которых образовались АТП в ходе лечения, наблюдалась более высокая доля пациентов с ИР, возникшими в ходе лечения, включая реакции гиперчувствительности (70,6 % по

сравнению с 46,2 %). Все ИР были управляемыми и не привели к прекращению лечения.

Дети

За исключением более высокой частоты развития ИР, связанных с гиперчувствительностью, у детей и взрослых профиль безопасности препарата Зенпозайм был схожим.

Длительное применение

В целом, картина нежелательных явлений, наблюдаемых у взрослых и детей, при длительном применении препарата соответствовала картине, которая наблюдалась в первый год лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Сотрудникам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата, включая сообщения о неэффективности лекарственного препарата, выявленные на территории государства-члена, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В фазе повышения дозы отмечалось ограниченное количество случаев передозировки препаратом Зенпозайм у детей. У некоторых из этих пациентов отмечались серьезные нежелательные реакции, в том числе летальный исход, в течение 24 часов после начала лечения. Основные клинические проявления включали в себя дыхательную недостаточность, гипотензию, выраженные повышения уровней ферментов в функциональных пробах печени и желудочно-кишечное кровотечение.

Лечение

Специфический антидот при передозировке препаратом Зенпозайм неизвестен. При передозировке инфузию необходимо незамедлительно прекратить, а пациента следует наблюдать в стационаре в отношении развития ИР, в том числе реакций острой фазы. Указания по лечению нежелательных реакций, связанных с препаратом Зенпозайм, представлены в разделах 4.4. и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы, ферменты.

Код АТХ: A16AB25.

Механизм действия

Олипудаза альфа – это рекомбинантная кислая сфингомиелиназа человека, которая снижает накопление сфингомиелина (СМ) в органах пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность применения препарата Зенпозайм оценивали в 3 клинических исследованиях (исследование ASCEND у взрослых пациентов, исследование ASCEND-Peds у детей и расширенное исследование у взрослых пациентов и детей), в которых в целом принял участие 61 пациент с дефицитом кислой сфингомиелиназы.

Клиническое исследование при участии взрослых пациентов

Исследование ASCEND – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II/III фазы у взрослых пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы типа A/B и B (болезнью Ниманна-Пика типа A/B и B) с повторным применением препарата. Всего 36 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Зенпозайм или плацебо. Лечение проводили в обеих группах в виде в/в инфузии 1 раз в 2 недели. У пациентов, получавших препарат Зенпозайм, доза была увеличена с 0,1 мг/кг до целевой дозы 3 мг/кг. Исследование было разделено на 2 последовательных периода: рандомизированный плацебо-контролируемый двойной слепой период первичного анализа, который длился до 52-й недели, а затем – дополнительный период лечения продолжительностью до 4 лет.

Пациенты, рандомизированные в группу плацебо в рамках периода первичного анализа, переходили на лечение активным препаратом в дополнительный период лечения для достижения целевой дозы 3 мг/кг, в то время как пациенты в исходной группе применения препарата Зенпозайм продолжали лечение без изменений.

У пациентов, включенных в исследование, исходно наблюдалась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLco) ≤ 70 % относительно прогнозируемого нормального значения, объем селезенки, в 6 раз или более превышающий нормальный размер (НР) согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), и показатель в 5 раз и более выше нормы по шкале, связанной с оценкой спленомегалии. В целом, демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов в двух группах лечения на исходном уровне были сопоставимыми. Медиана возраста пациентов составляла 30 лет (диапазон: 18–66 лет). Средний (стандартное отклонение, СО) возраст при постановке диагноза дефицита кислой сфингомиелиназы составил 18 (18,4) лет. На исходном уровне неврологические проявления наблюдались у 9 из 36 взрослых пациентов (25 %), что соответствовало клиническому диагнозу дефицита кислой сфингомиелиназы типа A/B. У остальных 27 пациентов клинический диагноз соответствовал дефициту кислой сфингомиелиназы типа B.

Это исследование включало в себя 2 отдельные первичные конечные точки оценки эффективности: доля изменения (%) DLco (в процентах от нормы) и объема селезенки (в НР), измеренного согласно данным МРТ, в течение 52 недель терапии относительно исходного уровня.

Дополнительные конечные точки для оценки эффективности включали в себя долю (%) изменения объема печени (в НР) и количества тромбоцитов в течение 52 недель терапии относительно исходного уровня. Также оценивали фармакодинамические параметры (уровни церамида и лизосфингомиелина [деацилированная форма СМ]).

В группе применения препарата Зенпозайм наблюдалось улучшение среднего изменения (%) прогнозируемого показателя DLco ($p = 0,0004$) и объема селезенки ($p < 0,0001$), а также

среднего объема печени ($p < 0,0001$) и количества тромбоцитов ($p = 0,0185$) по сравнению с группой плацебо в течение 52 недель периода первичного анализа. На 26-й неделе лечения (первая оценка конечной точки после введения дозы) наблюдалось значительное улучшение среднего изменения (%) прогнозируемого показателя DLco, объема селезенки, объема печени и количества тромбоцитов. Результаты периода первичного анализа 52-й неделе указаны в таблице 7.

Таблица 7. Средние (СО) значения для конечных точек эффективности на исходном уровне и среднее (СОш) изменение (%), рассчитанное методом наименьших квадратов после 52 недель терапии

	Плацебо (n = 18)	Зенпозайм (n = 18)	Различие [95 % ДИ]	P-значение*
Первичные конечные точки				
Среднее (%) прогнозируемое значение DLco на исходном уровне	48,5 (10,8)	49,4 (11)	Н/П	Н/П
Изменение (%) прогнозируемого значения DLco на 52-й неделе относительно исходного уровня	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Средний объем селезенки (НР) на исходном уровне	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	Н/П	Н/П
Изменение (%) объема селезенки на 52-й неделе относительно исходного уровня	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	< 0,0001
Вторичные конечные точки				
Средний объем печени (НР) на исходном уровне	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	Н/П	Н/П
Изменение (%) объема печени на 52-й неделе относительно исходного уровня	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	< 0,0001
Среднее число тромбоцитов ($10^9/л$) на исходном уровне	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	Н/П	Н/П
Изменение (%) числа тромбоцитов на 52-й неделе относительно исходного уровня	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,7) [2,6, 26,1]	0,0185

*Является статистически значимым после поправки на множественность

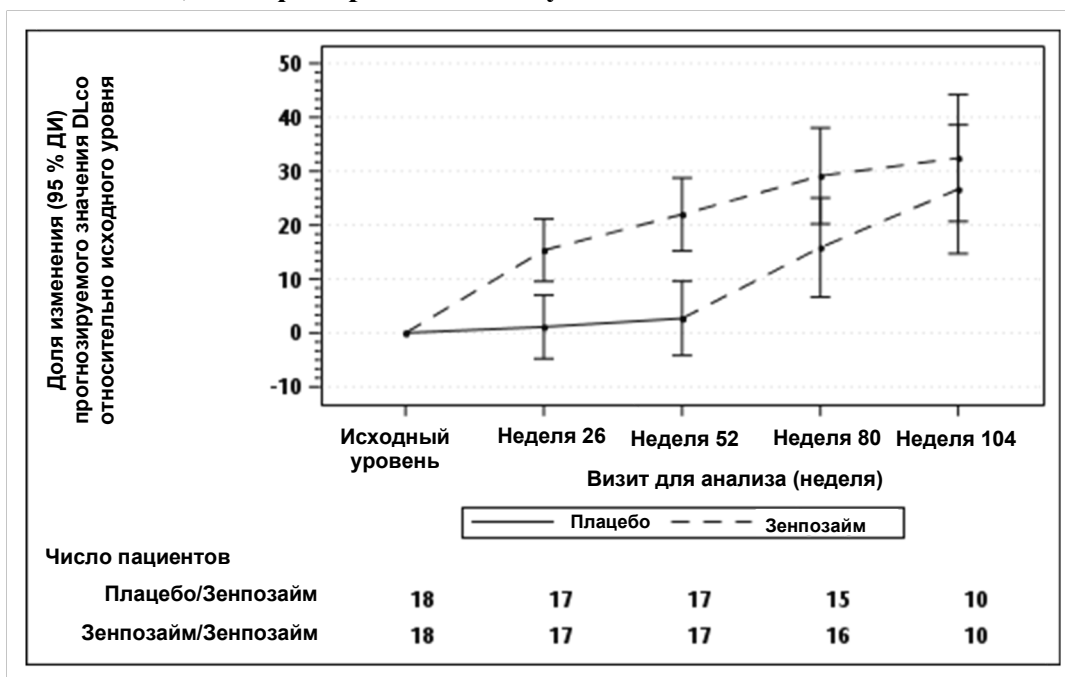
СО (Standart deviation) – стандартное отклонение, СОш (Standart error) – стандартная ошибка, НР – нормальный размер, ДИ – доверительный интервал, Н/П – не применимо

Кроме того, уровень лизосфингомиелина в плазме крови, который был исходно значительно повышен у пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы, значительно снизился, что отражает снижение содержания сфингомиелина в тканях. Среднее изменение (%) уровня лизосфингомиелина в плазме крови с исходного (до начала инфузии) уровня до 52-й недели (СОш), полученное методом наименьших квадратов (НК), составило -77,7 % (3,9) по сравнению с -5 % (4,2) в группе лечения препаратом Зенпозайм и в группе плацебо соответственно. Содержание сфингомиелина в печени, согласно результатам гистопатологической оценки, снизилось на 92 % (СОш: 8,1) относительно исходного

уровня до 52-й недели в группе лечения препаратом Зенпозайм (по сравнению с +10,3 % (СОш: 7,8) в группе плацебо).

17 из 18 пациентов, ранее получавших плацебо, и 18 из 18 пациентов, ранее получавших Зенпозайм в течение 52 недель (период первичного анализа), начали или продолжили лечение препаратом Зенпозайм, соответственно, в течение 4 лет. Устойчивое влияние применения препарата Зенпозайм на конечные точки эффективности до 104-й недели представлено на рисунках 1 и 2 и в таблице 8.

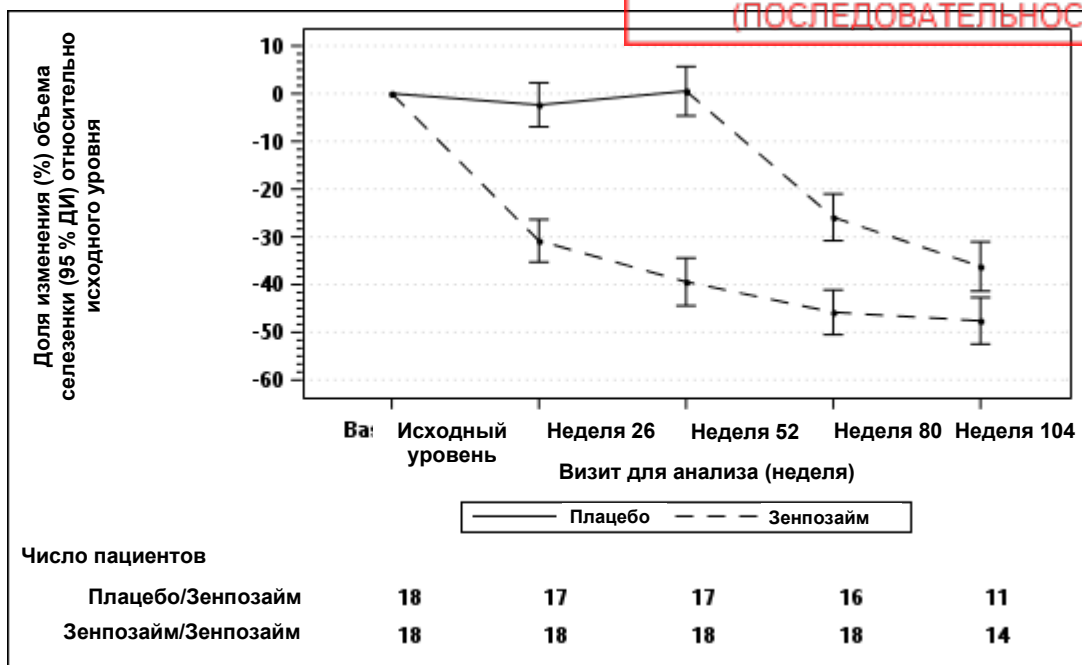
Рисунок 1. График средних значений, полученных методом НК (95 % ДИ) для доли изменения (%) прогнозируемого значения DLco относительно исходного уровня до 104-й недели, модифицированная популяция ITT



Вертикальные полосы представляют собой 95 % ДИ для средних значений, полученных методом наименьших квадратов. Средние значения, полученные методом наименьших квадратов, и 95 % ДИ основаны на смешанной модели для повторных измерений с использованием данных до недели 104.

Пациенты в группе плацебо/Зенпозайм получали плацебо до недели 52, и после этого переходили на препарат Зенпозайм. Модифицированная популяция ITT (modified intent-to-treat population) – популяция пациентов, получивших по меньшей мере 1 инфузию (частичную или полную)

Рисунок 2. График средних значений, полученных методом НК (95 % ДИ) для доли изменения (%) объема селезенки (НР) относительно исходного уровня до 104-й недели, модифицированная популяция ITT



Вертикальные полосы представляют собой 95 % ДИ для средних значений, полученных методом наименьших квадратов. Средние значения, полученные методом наименьших квадратов, и 95 % ДИ основаны на смешанной модели для повторных измерений с использованием данных до недели 104. Пациенты в группе плацебо/Зенпозайм получали плацебо до недели 52, и после этого переходили на препарат Зенпозайм.

Таблица 8. Среднее изменение (%) (СОш), полученное методом НК, относительно исходного уровня на неделе 104 для объема печени (НР) и количества тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) у пациентов, получавших препарат Зенпозайм в течение 104 недель

	Группа применения олипудазы альфа	
	неделя 52 (начало дополнительного периода лечения)	неделя 104
N	17	14
Изменение (%) объема печени (CO)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Изменение (%) числа тромбоцитов (CO)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N — число пациентов

Расширенное исследование при участии взрослых

Пять взрослых пациентов, которые участвовали в открытом исследовании с повышением дозы у пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы, продолжили лечение в рамках открытого дополнительного исследования и получали препарат Зенпозайм в течение периода до >7 лет. У взрослых при проведении исследования наблюдалось стойкое улучшение (в %) прогнозируемого показателя DLco, объема селезенки и печени и количества тромбоцитов относительно исходного уровня (см. таблицу 9).

Таблица 9. Среднее изменение (%) (CO) параметров эффективности от исходного уровня до месяца 78

	Месяц 78 (N=5)
Изменение (%) прогнозируемого показателя DLco (CO)	55,3 % (48,1)
Изменение (%) объема селезенки (CO)	-59,5 % (4,7)
Изменение (%) объема печени (CO)	-43,7 % (16,7)
Изменение (%) количества тромбоцитов (CO)	38,5 % (14,7)

N — число пациентов

Дети

Исследование ASCEND-Peds (клиническое исследование I/II фазы) – многоцентровое открытое исследование применения повторных доз для оценки безопасности и переносимости препарата Зенпозайм, вводимого в течение 64 недель детям в возрасте <18 лет с дефицитом кислой сфингомиелиназы типа В и А/В (болезнью Ниманна-Пика типа В и А/В). Кроме того, на неделе 52 оценивали конечные точки эффективности, связанные с органомегалией, функциями легких и печени и линейным ростом.

В целом 20 пациентов (4 подростка в возрасте от 12 до <18 лет, 9 детей в возрасте от 6 до <12 лет и 7 младенцев/детей в возрасте до 6 лет) получали препарат Зенпозайм при применении режима повышения дозы с 0,03 мг/кг до достижения целевой дозы 3 мг/кг. Лечение проводили в виде в/в инфузии один раз в 2 недели в течение периода до 64 недель.

У пациентов, включенных в исследование, объем селезенки в 5 раз или более превышал нормальный размер (НР) согласно данным МРТ. Пациенты были распределены по возрасту от 1,5 до 17,5 лет, причем оба пола были представлены в равных долях.

Средний (СО) возраст при постановке диагноза дефицита кислой сфингомиелиназы составил 2,5 (2,5) года. На исходном уровне неврологические проявления наблюдались у 8 из 20 детей (40 %), что соответствовало клиническому диагнозу дефицита кислой сфингомиелиназы типа А/В (болезни Ниманна-Пика типа А/В). У остальных 12 пациентов клинический диагноз соответствовал дефициту кислой сфингомиелиназы типа В (болезни Ниманна-Пика типа В).

В результате лечения препаратом Зенпозайм наблюдалось улучшение среднего (%) изменения прогнозируемого значения DLco, объема селезенки и печени, количества тромбоцитов и прогрессирования линейного роста (согласно Z-оценкам роста) на неделе 52 относительно исходного уровня (см. таблицу 10).

Таблица 10. Среднее изменение (%) (СОш), рассчитанное методом наименьших квадратов, или изменение (СО) показателей относительно исходного уровня на 52-й неделе (все возрастные когорты)

	Значение на исходном уровне (n = 20)	Неделя 52 (n = 20)
Среднее прогнозируемое (%) значение DLco	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Изменение (%) прогнозируемого значения DLco*		32,9 (8,3)
95 % ДИ		[13,4, 52,]
Средний объем селезенки (НР)	19,00 (8,8)	9,2 (3,9)
Изменение (%) объема селезенки (НР)		-49,2 (2,0)
95 % ДИ		[-53,4, -45,0]
Средний объем печени (НР)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Изменение (%) объема печени (НР)		-40,6 (1,7)
95 % ДИ		[-44,1, -37,1]
Среднее число тромбоцитов (10 ⁹ /л)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Изменение (%) числа тромбоцитов		34,0 (7,6)
95 % ДИ		[17,9, 50,1]
Средние Z-оценки роста	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Изменение Z-оценок роста		0,6 (0,4)
95 % ДИ		[0,38, 0,73]

*DLco оценивали у 9 детей в возрасте ≥ 5 лет, которые смогли пройти тест; изменение Z-показателей роста оценивали у 19 детей.

СО (Standard deviation) – стандартное отклонение, СОш (Standard error) – стандартная ошибка, НР – нормальный размер, ДИ – доверительный интервал

Кроме того, средние уровни церамида и лизосфингомиелина в плазме до инфузии, рассчитанные методом НК, снизились на 57 % (СОш: 5,1) и 87,2 % (СОш: 1,3) соответственно по сравнению с исходным уровнем после 52 недель лечения.

Влияние препарата Зенпозайм на объемы селезенки и печени и Z-оценки роста были сходными во всех возрастных когортах детей, включенных в исследование.

Расширенное исследование при участии детей

20 детей из исследования ASCEND-Peds продолжили лечение в рамках открытого расширенного исследования и получали препарат Зенпозайм в течение периода до >5 лет.

У детей при проведении исследования наблюдалось стойкое улучшение параметров эффективности (прогнозируемого показателя DLco (%), объема селезенки и печени, количества тромбоцитов, Z-показателей роста и костного возраста) к 48-му месяцу (см. таблицу 11).

Таблица 11. Среднее изменение (%) или изменение (СО) параметров эффективности от исходного уровня к 48 месяцу (все возрастные когорты)

	Месяц 48
N	5
Доля изменения (%) прогнозируемого значения DLco (CO)	60,3 (58,5)
N	7
Доля изменения (%) объема селезенки (CO)	-69,1 (4,1)
N	7
Доля изменения (%) объема печени (CO)	-55,4 (11,0)
N	5
Доля изменения (%) числа тромбоцитов (CO)	35,8 (42,4)
N	5
Изменение Z-показателей роста (CO)	2,3 (0,8)
N	7
Изменение костного возраста (месяцы) (CO)	18,5 (19,0)

N – количество пациентов

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику (ФК) олипудазы альфа оценивали у 49 взрослых пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы из всех клинических исследований, которые получали препарат однократно или многократно. При дозе 3 мг/кг, вводимой один раз в 2 недели, средняя максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой зависимости «концентрация-время» ($AUC_{0-\tau}$) при равновесном состоянии составили 30,2 мкг/мл (коэффициент вариации – 17 %) и 607 мкг × ч/мл (коэффициент вариации – 20 %) соответственно.

Абсорбция

Препарат Зенпозайм вводят внутривенно, поэтому абсорбция отсутствует.

Распределение

Средний расчетный объем распределения олипудазы альфа составляет 13,1 л (коэффициент вариации – 18 %).

Биотрансформация

Олипудаз альфа – это рекомбинантный фермент человека, который, как ожидается,

выводится из организма посредством протеолитической деградации на небольшие пептиды и аминокислоты.

Элиминация

Средний клиренс олипудазы альфа составляет 0,331 л/ч (коэффициент вариации – 22 %). Средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) варьировался от 31,9 до 37,6 часа.

Линейность/нелинейность

У олипудазы альфа наблюдалась линейная фармакокинетика в диапазоне доз от 0,03 до 3 мг/кг. После повышения дозы с 0,1 до поддерживающей дозы 3 мг/кг, вводимой 1 раз в 2 недели, наблюдалось минимальное накопление олипудазы альфа в плазме крови.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Клинически значимых различий в фармакокинетике олипудазы альфа у пациентов с нарушением функции почек легкой степени не наблюдалось. О влиянии нарушения функции почек средней и тяжелой степени на фармакокинетику олипудазы альфа неизвестно. Не ожидается, что элиминация олипудазы альфа будет осуществляться почками. Таким образом, не ожидается, что нарушение функции почек будет влиять на фармакокинетику олипудазы альфа.

Печеночная недостаточность

Олипудаз альфа – это рекомбинантный белок, элиминация которого, как ожидается, происходит в результате протеолитической деградации. Таким образом, не ожидается, что нарушение функции печени будет влиять на фармакокинетику олипудазы альфа.

Лица пожилого возраста

О фармакокинетике олипудазы альфа у пациентов пожилого возраста имеются ограниченные данные (только 2 пациента в возрасте от 65 до 75 лет были включены в клинические исследования с применением препарата Зенпозайм).

Пол

Клинически значимых различий в фармакокинетике олипудазы альфа в зависимости от пола не наблюдалось.

Расовая принадлежность

Имеется ограниченная информация о фармакокинетике олипудазы альфа у этнических групп, не принадлежащих к европеоидной расе.

Дети

Фармакокинетику олипудазы альфа оценивали у 20 пациентов, которые включали в себя 4 подростков, 9 детей и 7 детей младшего возраста/младенцев (таблица 12). Экспозиция олипудазы альфа была ниже у детей по сравнению со взрослыми пациентами. Однако эти различия не считались клинически значимыми.

Таблица 12. Среднее значение (коэффициент вариации, %) фармакокинетических показателей олипудазы альфа после введения препарата в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели у подростков, детей и детей младшего возраста/младенцев с дефицитом кислой сфингомиелиназы

Возрастная группа	Возраст (лет)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-\tau}$ (мкг × ч/мл)
Подростки (n = 4)	12 < 18	27,5 (8 %)	529 (7 %)
Дети (n = 9)	6 < 12	24,0 (10 %)	450 (15 %)
Дети младшего	< 6	22,8 (8 %)	403 (11 %)

возраста/младенцы (n = 7)			
------------------------------	--	--	--

Ретроспективные оценки воздействия в равновесном состоянии с использованием популяционного ФК анализа представлены в виде описательной статистики.

AUC_{0-τ} – площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; n – общее число пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований свидетельствуют об отсутствии особой опасности для человека на основе результатов исследований фармакологической безопасности, токсичности однократных доз и токсичности многократных доз, проведенных на животных дикого типа (мыши, крысы, кролики, собаки и обезьяны) при введении доз, в 10 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека. Исследования по оценке мутагенного и канцерогенного потенциала олипудазы альфа не проводились.

У мышей с нокаутом гена кислой сфингомиелиназы (линия ASMKO) (модель заболевания для дефицита кислой сфингомиелиназы) наблюдалась смертность после однократного введения дозы, в $\geq 3,3$ раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека, в качестве внутривенной болюсной инъекции. Однако результаты исследований с применением повторных доз свидетельствовали о том, что применение олипудазы альфа в режиме повышения дозы вплоть до самой высокой испытанной дозы, в 10 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека, не приводило к смерти, связанной с исследуемым соединением, и уменьшало степень тяжести других проявлений токсичности.

При ежедневном введении беременным мышам олипудазы альфа на уровне экспозиции, сопоставимом с экспозицией у человека при рекомендуемой поддерживающей терапевтической дозе и частоте, наблюдалась повышенная частота экзэнцефалии. Этот показатель незначительно превышал исторические контрольные данные. Значимость этого наблюдения для человека неизвестна. Ежедневное внутривенное введение олипудазы альфа беременным кроликам не приводило к порокам развития плода или отклонениям при экспозиции, значительно превышающей экспозицию у человека при рекомендуемой поддерживающей терапевтической дозе и частоте.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат
 Динатрия гидрофосфата гептагидрат
 Сахароза
 L-метионин

6.2. Несовместимость

В связи с тем, что исследования совместимости не проводились, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

5 лет

Восстановленный лекарственный препарат

После восстановления стерильной водой для инъекций была подтверждена химическая, физическая и микробиологическая стабильность при использовании в течение до 24 часов при температуре 2-8 °С или 12 часов при комнатной температуре (до 25 °С).

С микробиологической точки зрения, восстановленный лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был использован для немедленного разведения, время и условия хранения при использовании до разведения являются ответственностью медицинского работника и обычно не должны превышать 24 часа при температуре 2-8 °С или 12 часов при комнатной температуре (до 25 °С).

Разведенный лекарственный препарат

После разведения 9 мг/мл (0,9 %) раствором натрия хлорида была продемонстрирована химическая, физическая и микробиологическая стабильность при использовании в диапазоне концентраций от 0,1 мг/мл до 3,5 мг/мл в течение до 24 часов при температуре 2-8 °С и в течение 12 часов (включая время инфузии) при хранении при комнатной температуре (до 25 °С).

С микробиологической точки зрения, разведенный раствор препарата следует использовать немедленно. Если препарат не был использован сразу после разведения, время и условия хранения являются ответственностью медицинского работника и обычно не должны превышать 24 часа при температуре 2-8 °С, а затем 12 часов (включая время инфузии) при комнатной температуре (до 25 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 20 мг лиофилизированного лекарственного препарата во флакон из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла I-го класса вместимостью 20 мл, укупоренный пробкой силиконизированной хлорбутиловой эластомерной и обжатый колпачком алюминиевым, снабженным отрывным пластиковым диском. По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Флаконы предназначены исключительно для однократного применения.

Инфузии следует проводить поэтапно, предпочтительно с помощью инфузионного насоса.

Приготовление раствора для дозирования

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует восстановить стерильной водой для инъекций, разбавить раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, а затем ввести путем внутривенной инфузии.

Этапы восстановления и разведения следует выполнять в асептических условиях. Во время приготовления раствора для инфузии не следует использовать фильтрующие устройства. Следует избегать образования пены на этапах восстановления и разведения.

Этапы приготовления раствора для инфузии:

1. Определяют количество флаконов, подлежащих восстановлению, исходя из массы тела пациента и назначенной дозы(см. раздел 4.2.).

Масса тела пациента (кг) × доза (мг/кг) = доза для пациента (в мг). Доза для пациента (в мг), разделенная на 20 мг/флакон = количество флаконов для восстановления. Если количество флаконов представляет собой дробное число, его округляют до следующего целого числа.

2. Достают необходимое количество флаконов из холодильника и оставляют на 20-30 минут, чтобы дать им нагреться до комнатной температуры.
3. Восстанавливают содержимое каждого флакона, вводя по 5,1 мл стерильной воды для инъекций во флакон с использованием методики медленного добавления жидкости по капле по внутренней стенке флакона.
4. Каждый флакон осторожно наклоняют и поворачивают. Из каждого флакона получается прозрачный бесцветный раствор с концентрацией 4 мг/мл.
5. Визуально проверяют восстановленный раствор во флаконах на наличие механических включений и изменения цвета. Раствор препарата Зенпозайм должен быть прозрачным и бесцветным. Не следует использовать флаконы с раствором, содержащим механические включения, или с раствором с изменением цвета.
6. Из соответствующего количества флаконов отбирают объем восстановленного раствора, соответствующий назначенной дозе, и разводят раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, в шприце или инфузионном пакете в зависимости от объема инфузии (рекомендуемый общий объем инфузии в зависимости от возраста и (или) массы тела пациента см. в таблице 13):

Таблица 13. Рекомендуемые объемы инфузии

	Масса тела от ≥ 3 кг до <10 кг	Масса тела от ≥10 кг до <20 кг	Масса тела ≥ 20 кг (дети (<18 лет))	Взрослые (≥18 лет)
Доза (мг/кг)	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)
0,03	Фактический объем будет зависеть от массы тела	Фактический объем будет зависеть от массы тела	5	Н/П
0,1	Фактический объем будет зависеть от массы тела	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

Н/П – не применимо

- Для приготовления инфузий с фактическим конечным объемом инфузии в зависимости от массы тела у детей (см. таблицу 13):
 - Готовят раствор для инфузии с концентрацией 0,1 мг/мл, набирая 0,25 мл (1 мг) восстановленного раствора, приготовленного на этапе 3, и 9,75 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в пустой шприц вместимостью 10 мл.
 - Рассчитывают объем (мл), необходимый для получения дозы для пациента (мг).
Пример: $0,3 \text{ мг} \div 0,1 \text{ мг/мл} = 3 \text{ мл}$
- Инструкция по разведению для получения инфузии общим объемом от 5 до 20 мл с использованием шприца:
 - Медленно вводят необходимый объем восстановленного раствора по внутренней стенке шприца.

- Медленно добавляют необходимое количество раствора натрия хлорида с концентрацией 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций для получения необходимого общего объема инфузии (избегая образования пены внутри шприца).
 - Инструкция по разведению для получения инфузии общим объемом от 50 мл с использованием инфузионного пакета:
 - Пустой инфузионный пакет:
 - В стерильный инфузионный пакет соответствующего размера медленно вводят восстановленный раствор, полученный на этапе 3.
 - Медленно добавляют необходимое количество раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций для получения необходимого общего объема инфузии (избегая образования пены внутри пакета).
 - Предварительно наполненный инфузионный пакет:
 - Из инфузионного пакета, предварительно наполненного раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, отбирают объем физиологического раствора для получения окончательного объема инфузии, указанного в таблице 13.
 - Медленно добавляют необходимое количество восстановленного раствора, полученного на этапе 3, в инфузионный пакет (избегая образования пены внутри пакета).
7. Осторожно переворачивают шприц или инфузионный пакет для перемешивания. Не встряхивать! Так как это раствор белка, незначительная флоккуляция (описываемая как наличие тонких полупрозрачных волокон) иногда возникает после разведения.
8. Во время введения разведенный раствор следует отфильтровать через встроенный фильтр с низкой степенью связывания с белками с диаметром пор 0,2 мкм.
9. После завершения инфузии инфузионную линию следует промыть раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, используя ту скорость инфузии, которая была установлена на последнем этапе инфузии.

Утилизация

Утилизацию неиспользованного лекарственного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с требованиями национального законодательства.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Санофи Б.В.
Адрес: Паашевельвег, 25, 1105 ВР Амстердам

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Санофи Россия»
Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22,
Телефон: +7 (495) 721-14-00;
Электронная почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004749)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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