

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

Майозайм, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

Алглюкозидаза альфа представляет собой рекомбинантную форму человеческой кислой α -глюкозидазы и производится биотехнологическим методом при помощи клеточной культуры яичника китайского хомячка (CHO), трансфицированной кДНК-вектором с последующей хроматографической очисткой препарата.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: алглюкозидаза альфа

1 флакон содержит 50 мг алглюкозидазы альфа.

1 мл восстановленного раствора содержит 5 мг алглюкозидазы альфа.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Компактная масса (лиофилизат) или порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат Майозайм показан в качестве средства длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе (недостаточность кислой α -глюкозидазы).

Препарат Майозайм может применяться у взрослых и детей любого возраста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Майозайм должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами с болезнью Помпе или другими наследственными метаболическими или нервно-мышечными заболеваниями.

Следует регулярно оценивать реакцию пациента на лечение, основываясь на подробном анализе всех клинических проявлений заболевания.

Никаких особенностей действия лекарственного препарата при первом применении или отмене не установлено. При возникновении вопросов по поводу первого применения препарата Майозайм или при его отмене пациент должен проконсультироваться с врачом.

Если пациент пропустил применение одной или нескольких доз препарата Майозайм или у него возникли какие-либо вопросы, то ему необходимо проконсультироваться с врачом.

Режим дозирования

Рекомендованный режим дозирования алглукозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Специальные рекомендации по препарату Майозайм для пожилых пациентов отсутствуют.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Оценка безопасности и эффективности препарата Майозайм у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилась, и, соответственно, рекомендаций об особом режиме дозирования препарата для таких пациентов нет.

Дети

Режим дозирования у детей совпадает с режимом дозирования у взрослых.

Способ применения

Препарат Майозайм назначают в виде внутривенной инфузии.

Инфузии следует проводить с постепенным увеличением скорости введения препарата, начиная с 1 мг/кг/ч и постепенно увеличивая дозу на 2 мг/кг/ч каждые 30 минут, в отсутствие связанных с инфузией реакций, до достижения максимальной скорости 7 мг/кг/ч.

Для получения информации по восстановлению и разведению лекарственного препарата см. раздел 6.6.

4.3. Противопоказания

Угрожающая жизни гиперчувствительность (анафилактическая реакция) к алглукозидазе альфа или к одному из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1., в случае если повторная инфузия препарата дала неблагоприятный результат.

Ограничения по применению препарата при беременности и в период грудного вскармливания приведены в разделе 4.6.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при повторном введении препарата Майозайм пациентам, у которых развивались нежелательные реакции (НР) во время инфузии или в течение 2 часов после нее (реакции на инфузию), особенно анафилактические.

Гиперчувствительность/анафилактические реакции

При проведении инфузий препарата Майозайм у пациентов с младенческой формой болезни Помпе и у пациентов с поздним началом заболевания сообщалось о серьезных и угрожающих жизни анафилактических реакциях, включающих анафилактический шок и (или) остановку сердца. Некоторые из этих реакций были опосредованы IgE. Вследствие возможности развития тяжелых реакций на инфузию препарата Майозайм (которые могут проявляться в виде бронхоспазма, стерторозного дыхания, свистящего дыхания, угнетения дыхания, апноэ, стридора, одышки, пониженного насыщения крови кислородом, остановки сердца, артериальной гипотензии, брадикардии, тахикардии, цианоза, вазоконстрикции, гиперемии, боли и дискомфорта в области грудной клетки, чувства стеснения в горле, ангионевротического отека, отека глотки, отека лица, периферического отека, крапивницы и сыпи) должны быть подготовлены соответствующие средства медицинского обеспечения, включающие оборудование для сердечно-легочной реанимации, особенно при введении пациентам с гипертрофией миокарда и со сниженной функцией дыхания. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности и анафилактических реакций необходимо немедленно прекратить инфузию препарата Майозайм и начать проводить соответствующую терапию. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты по проведению интенсивной терапии анафилактических реакций.

Реакции на инфузию

В клинических исследованиях приблизительно у половины пациентов с младенческой формой и у 28 % пациентов с поздним началом болезни Помпе, получавших препарат Майозайм, развились реакции на инфузию. Реакции на инфузию определяются как любые нежелательные явления, возникшие во время инфузии или в течение нескольких часов после нее. Большинство реакций оценивались как реакции легкой или умеренной степени тяжести; некоторые из них были отнесены к тяжелым реакциям.

У пациентов с младенческой формой болезни Помпе, получавших более высокую дозу (40 мг/кг), отмечалась тенденция к увеличению числа симптомов при развитии реакции на инфузию. Было показано, что у пациентов с инфантильной формой болезни Помпе, у которых появились высокие титры антител IgG, был высокий риск более частого появления реакций на инфузию.

Пациенты с острыми заболеваниями (например, пневмония, сепсис) во время введения препарата имели более высокий риск появления реакций на инфузию. Необходимо уделять должное внимание клиническому состоянию пациента перед введением препарата Майозайм. Необходим тщательный контроль состояния пациентов.

У пациентов в случае развития реакций на инфузию (и, в частности, анафилактических реакций) при повторном назначении препарата Майозайм терапия должна проводиться с

осторожностью (см. разделы 4.3. и 4.8.). Легкие и преходящие эффекты могут не требовать проведения терапии или прекращения инфузии. Снижение скорости инфузии, временное прерывание инфузии или премедикация антигистаминными, жаропонижающими препаратами и (или) глюкокортикостероидами эффективно купируют большинство реакций. В случае развития тяжелых реакций, следует рассмотреть возможность немедленного прекращения инфузии алглюкозидазы альфа и проведения реанимационных мероприятий, на этот случай должно иметься оборудование, необходимое для сердечно-легочной реанимации.

Реакции на инфузию могут развиваться в любой момент в период проведения инфузии препарата Майозайм, чаще всего в течение 2 часов после нее, и они наиболее вероятны при высокой скорости инфузии. У некоторых пациентов реакции на инфузию развивались даже после проведения премедикации.

У пациентов с болезнью Помпе в поздней стадии могут быть нарушены функции сердца и дыхательной системы, что может предрасполагать к более высокому риску появления тяжелых осложнений реакций на инфузию. Эти пациенты должны подвергаться тщательному контролю во время введения препарата Майозайм.

Иммуногенность

Влияние образования антител IgG на безопасность и эффективность алглюкозидазы альфа оценивали в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В клинических исследованиях у большинства пациентов антитела IgG к алглюкозидазе альфа и сероконверсия обычно развивались в течение первых 3 месяцев терапии. Таким образом, образование антител IgG ожидается у большинства пациентов, получающих алглюкозидазу альфа. В целом, не наблюдалось корреляции между началом развития реакций на инфузию и временем образования антител IgG. Реакции на инфузию могут возникать при любом уровне титра антител, однако наблюдалась тенденция к более частым реакциям на инфузию на фоне более высокого титра антител IgG. Клиническое влияние на эффективность является многофакторным, однако появление высокого стойкого титра антител IgG является определяющим фактором.

Младенческая форма болезни Помпе: у пациентов, получавших более высокую дозу (40 мг/кг), наблюдалась тенденция к развитию более высоких титров антител IgG. Кроме того, было показано, что статус перекрестно-реактивного иммунологического материала (CRIM – Cross Reactive Immunologic Material) связан с иммуногенностью и ответом пациентов на ФЗТ. Отрицательный статус CRIM, указывающий на отсутствие эндогенных ферментов, является одним из факторов риска развития высоких и стойких титров антител IgG. Этот риск выше у пациентов с отрицательным статусом CRIM по сравнению с

пациентами с положительным статусом и является фактором, способствующим неблагоприятному исходу. Однако высокие и стойкие титры антител IgG также наблюдались у ограниченного числа пациентов с положительным статусом CRIM, которые, как правило, имели очень низкий уровень эндогенного фермента.

Пациенты с болезнью Помпе с поздним началом: у большинства из них наблюдалась либо стабилизация, либо снижение титра антител с течением времени. Развитие высокого стойкого титра антител IgG наблюдается у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом нечасто. Таким образом, у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом влияние антител IgG более ограничено.

У некоторых IgG-положительных пациентов с младенческой формой болезни Помпе и с болезнью Помпе с поздним началом в клинических исследованиях, данные которых были ретроспективно оценены на наличие ингибирующих антител, был получен положительный результат на ингибирование активности и (или) захвата ферментов *in vitro*. Однако клиническая значимость этого ингибирования *in vitro* неясна.

Титры антител IgG следует контролировать в зависимости от клинического фенотипа. Рекомендуется взятие исходных образцов сыворотки крови до первой инфузии. У пациентов с младенческой формой болезни Помпе рекомендуется регулярный мониторинг в течение первого года лечения (например, каждые 3 месяца), а затем – мониторинг в зависимости от клинических исходов и уровня титра антител. У пациентов с болезнью Помпе с поздним началом образование антител следует оценивать в течение 6 месяцев, а последующий мониторинг проводить по клиническим показаниям, исходя из безопасности и эффективности.

У небольшого числа пациентов были выявлены антитела IgE к алглюкозидазе альфа, и у некоторых из них наблюдались анафилактические реакции.

У пациентов, у которых были отмечены реакции гиперчувствительности, можно также провести исследование на антитела IgE к алглюкозидазе альфа и другим медиаторам анафилаксии. Пациенты, у которых появились антитела IgE к алглюкозидазе альфа, имеют более высокий риск появления реакций на инфузию при повторном назначении препарата Майозайм (см. раздел 4.8.). Таким образом, за этими пациентами необходимо внимательнее наблюдать при введении препарата Майозайм. У некоторых пациентов с положительной реакцией на антитела IgE повторная инфузия препарата Майозайм проводилась благополучно при более низкой скорости инфузии и более низкой начальной дозировке. Такие пациенты продолжали получать препарат Майозайм под тщательным клиническим наблюдением.

Иммуноопосредованные реакции

Тяжелые кожные реакции, вероятно иммуноопосредованные, описывались при применении алглюкозидазы альфа, они включали язвенные и некротические поражения кожи (см. раздел 4.8.). При анализе биоптата кожи у одного пациента было обнаружено скопление антител против рекомбинантной кислой α -глюкозидазы (КАГ) в очаге поражения. Нефротический синдром был отмечен у некоторых пациентов с болезнью Помпе, получавших алглюкозидазу альфа и имевших высокие титры антител IgG ($\geq 102\ 400$) (см. раздел 4.8.). У этих пациентов при биопсии почек были выявлены отложения иммунных комплексов. Состояние пациентов улучшилось после прерывания терапии. Таким образом, рекомендуется периодически проводить анализ мочи у пациентов с высокими титрами антител IgG.

При применении алглюкозидазы альфа должен проводиться контроль на наличие признаков и симптомов системных иммуноопосредованных реакций, в которые вовлекается кожа и другие органы. При появлении таких реакций встает вопрос о прекращении применения алглюкозидазы альфа и начале соответствующего лечения. Должны быть учтены риски и польза повторного назначения алглюкозидазы альфа после иммуноопосредованной реакции. У некоторых пациентов повторное назначение алглюкозидазы альфа дало благоприятный эффект, и они продолжали получать данный препарат под строгим клиническим наблюдением.

Иммуномодуляция

Данные по иммуногенности у CRIM-отрицательных пациентов с младенческой формой болезни Помпе, полученные в ходе клинических исследований и опубликованные в научной литературе, указывают на то, что индукция иммунной толерантности (ИИТ) у пациентов, ранее не получавших лечение алглюкозидазой альфа (профилактическая ИИТ), может быть эффективной в отношении предотвращения или снижения риска развития высокоустойчивого титра антител (HSAT) к алглюкозидазе альфа. Данные, полученные от небольшого числа предварительно леченных пациентов с HSAT (с или без ингибирующей активности), свидетельствуют об ограниченном эффекте лечения. Наилучший ответ на лечение наблюдался у более молодых пациентов на менее поздней стадии заболевания, получивших профилактическую ИИТ до развития HSAT, указывая на то, что раннее начало ИИТ может улучшить клинические исходы. В некоторых ситуациях схемы ИИТ должны подбираться индивидуально в зависимости от потребностей пациента.

У пациентов с болезнью Помпе имеется риск развития инфекций дыхательных путей вследствие прогрессирования заболевания с вовлечением дыхательных мышц. Пациенты с болезнью Помпе, получающие иммуносупрессивную терапию, могут иметь еще более высокий риск развития тяжелых инфекций дыхательных путей, поэтому таких пациентов

следует наблюдать особенно тщательно. У некоторых из этих пациентов отмечались жизнеугрожающие респираторные инфекции (включая случаи с летальным исходом).

Аритмия сердца и внезапная смерть во время проведения общей анестезии для установки центрального венозного катетера

У пациентов с младенческой формой болезни Помпе и гипертрофией сердца следует соблюдать осторожность при проведении общей анестезии для установки центрального венозного катетера или при выполнении других хирургических вмешательств, так как проведение общей анестезии у этих пациентов ассоциировалось с развитием аритмии сердца, включая желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию и брадикардию, которая приводила к остановке сердца, летальному исходу или требовала восстановления сердечной деятельности или дефибрилляции.

Острая сердечная и дыхательная недостаточность

У нескольких пациентов с младенческой формой болезни Помпе и гипертрофией сердца после инфузии алглюкозидазы альфа наблюдалась острая сердечно-дыхательная недостаточность, потребовавшая интубации и введения инотропных препаратов, что вероятно было вызвано скоплением жидкости в результате внутривенного введения алглюкозидазы альфа. Информацию о соответствующих объемах инфузии см. в разделе 4.2. и разделе 6.6. (подраздел «Инструкция по восстановлению и разведению препарата»).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследования взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводились. Так как алглюкозидаза альфа является рекомбинантным белком человека, маловероятно, что она включается в опосредованные цитохромом P450 взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Вследствие отсутствия исследований несовместимости препарат Майозайм нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Следует сообщить лечащему врачу или провизору, если Вы принимаете, недавно принимали или должны принимать любые другие препараты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ограниченные данные из пострегистрационных отчетов и опубликованных описаний случаев применения алглюкозидазы альфа у беременных женщин не выявил риск выкидыша, связанного с препаратом Майозайм, или неблагоприятных исходов для матери или плода. В пострегистрационном периоде отмечались случаи развития диафрагмальной грыжи, дефекта межпредсердной перегородки и сохранения общего артериального ствола,

однако связь между применением препарата Майозайм и развитием этих явлений неизвестна. Расчетный фоновый риск развития серьезных врожденных дефектов и выкидыша в указанной популяции неизвестен. Все случаи беременности имеют фоновый риск развития врожденных дефектов, выкидыша или других нежелательных исходов.

Вопрос о продолжении лечения болезни Помпе во время беременности необходимо решать в индивидуальном порядке, с учетом всех данных беременной женщины. При отсутствии лечения возможно ухудшение симптомов заболевания у беременных женщин.

В ходе исследований влияния алглюкозидазы альфа на репродуктивную функцию беременных мышей и кроликов не было получено данных, которые свидетельствовали бы о том, что алглюкозидаза альфа оказывает токсическое воздействие на эмбрион или плод. В ходе проведения итогового исследования воздействия препарата на эмбриофетальное развитие у кроликов было зарегистрировано несколько случаев выкидыша и преждевременных родов.

Лактация

Алглюкозидаза альфа может экскретироваться в грудное молоко. Однако риски, связанные с применением препарата у детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в препарате Майозайм и любые потенциальные нежелательные эффекты для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, от приема препарата Майозайм или патологического состояния матери.

У кормящих грудью женщин следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания и рекомендовать им сцеживать и утилизировать грудное молоко во время лечения и в течение 24 часов после введения препарата Майозайм, чтобы минимизировать воздействие препарата на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Ограниченный объем данных клинических исследований, пострегистрационных отчетов и опубликованных описаний случаев применения алглюкозидазы альфа у пациентов мужского и женского пола не выявил риска для фертильности и репродуктивной функции. Доклинические исследования не выявили влияния алглюкозидазы альфа на спаривание и фертильность у животных.

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

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. В день проведения внутривенной инфузии следует

соблюдать особую осторожность в связи с возможным головокружением.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Младенческая форма болезни Помпе

Наиболее частыми побочными реакциями являлись реакции на инфузию. В ходе двух клинических исследований продолжительностью 52 недели у пациентов с младенческой формой болезни Помпе реакции на инфузию были зарегистрированы примерно у 50 % пациентов, получавших алглюкозидазу альфа. Большинство из этих реакций были легкой или умеренной степени тяжести, при этом реакции на инфузию, наблюдавшиеся более чем у 1 пациента в ходе проведения клинических исследований и реализации программы исследований с расширенным доступом, включали сыпь, приливы крови, крапивницу, гипертермию, кашель, тахикардию, снижение насыщения крови кислородом, рвоту, тахипноэ, ажитацию, повышение артериального давления, цианоз, гипертензию, гипотензию, раздражительность, бледность кожных покровов, зуд, позывы к рвоте, дрожь, тремор, бронхоспазм, эритему, отек лица, чувство жара, головную боль, гипергидроз, повышенное слезотечение, сетчатое ливедо, тошноту, периорбитальный отек, беспокойство, свистящее дыхание. Тяжелые реакции на инфузию, наблюдавшиеся более чем у 1 пациента, включали гипертермию, снижение насыщения крови кислородом, тахикардию, цианоз и гипотензию.

Пациенты с поздним началом болезни Помпе

В плацебо контролируемом исследовании продолжительностью 78 недель 90 пациентов с поздним началом болезни Помпе в возрасте от 10 до 70 лет получали препарат Майозайм или плацебо с рандомизацией в соотношении 2:1. В общем, число пациентов, у которых были отмечены нежелательные реакции, было сопоставимо в двух группах. Большинство обычно наблюдаемых нежелательных реакций были реакциями на инфузию. У незначительно большего числа пациентов в группе, получавшей препарат Майозайм, чем в группе плацебо, были отмечены реакции на инфузию (28 % по сравнению с 23 %). Большинство этих реакций были несерьезными, легкой или средней степени тяжести, и они разрешались самостоятельно. Реакции на инфузию, наблюдавшиеся не менее чем у 5 % пациентов, получавших алглюкозидазу альфа, включали головную боль, тошноту, головокружение, крапивницу, сыпь, дискомфорт в области грудной клетки, анафилаксию, рвоту, гипергидроз, приливы крови, повышенное артериальное давление.

Серьезными нежелательными реакциями, описанными у 4 пациентов, получавших препарат Майозайм, были ангионевротический отек, ощущение дискомфорта в грудной клетке, чувство стеснения в горле, боль за грудиной несердечного генеза и

суправентрикулярная тахикардия. У двух из них реакции были IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности.

Нежелательные реакции, отмеченные не менее чем у 2 пациентов, приведены в Таблице 1.

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Нежелательные реакции (описанные не менее чем у 2 пациентов) и нежелательные реакции, описанные на пострегистрационном этапе, выявленные при использовании программ расширенного доступа или в неконтролируемых клинических исследованиях в соответствии с системно-органным классом и частотой возникновения: 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 установить невозможно). Вследствие малого количества пациентов нежелательные реакции, описанные у 2 пациентов, были классифицированы как частые. В каждой группе по частоте нежелательные реакции приведены согласно уменьшению их серьезности.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (Термин предпочтительного употребления)		Другие нежелательные реакции ⁴
		Младенческая форма болезни Помпе ¹	Болезнь Помпе с поздним началом ²	
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто		Гиперчувствительность	
Психические нарушения	Часто	Ажитация		
	Частота неизвестна			Ажитация Беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Тремор	Головокружение Парестезия Головная боль ³	
	Частота неизвестна			Тремор Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна			Конъюнктивит
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Тахикардия		
	Часто	Цианоз		
	Частота неизвестна			Остановка сердца Брадикардия Тахикардия Цианоз
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы крови		
	Часто	Гипертензия	Приливы крови	

		ия Бледность кожных покровов		
	Частота неизвестна			Гипертензия Гипотензия Вазоконстрикция Бледность кожных покровов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Тахипноэ Кашель		
	Часто		Чувство стеснения в горле	
	Частота неизвестна			Остановка дыхания Апноэ Респираторный дистресс-синдром Бронхоспазм Свистящее дыхание Отек глотки Диспноэ Тахипноэ Чувство стеснения в горле Стридор Кашель
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Очень часто	Рвота		
	Часто	Позывы к рвоте Тошнота	Диарея Рвота Тошнота ³	
	Частота неизвестна			Боль в животе Позывы к рвоте
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Крапивни ца Сыпь		
	Часто	Эритема Макуло- папулезна я сыпь Макулезн ая сыпь Папулезн ая сыпь Зуд	Крапивница Папулезная сыпь Зуд Гипергидроз	

	Частота неизвестна			Периорбитальный отек Сетчатое ливедо Слезотечение Сыпь Эритема Гипергидроз
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто		Мышечный спазм Мышечные подергивания Миалгия	
	Частота неизвестна			Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна			Нефротический синдром Протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Гипертермия		
	Часто	Раздражительность Озноб	Гипертермия Ощущение дискомфорта за грудиной Периферический отек Локальный отек Повышенная усталость ³ Чувство жара	
	Частота неизвестна			Боль за грудиной Отек лица Чувство жара Гипертермия Озноб Ощущение дискомфорта за грудиной Раздражительность Снижение температуры периферических частей тела Боль в месте инфузии Реакция в месте инфузии Отек в месте введения Уплотнения в месте инфузии Экстравазация в месте инфузии
Лабораторные и инструментальные	Очень часто	Снижение насыщения крови		

ные данные		кислородо м		
	Часто	Повышен ие частоты сердечны х сокращен ий Повышен ие артериаль ного давления Повышен ие температу ры тела	Повышение артериального давления	
	Частота неизвестна			Снижение насыщения крови кислородом Повышение частоты сердечных сокращений

¹ Реакции были отмечены у 39 пациентов с младенческой формой болезни Помпе в 2 клинических исследованиях.

² Реакции были отмечены у 60 пациентов с поздним началом болезни Помпе в плацебо контролируемом клиническом исследовании.

³ Реакции отмечались чаще в группе плацебо, чем в группе, получавшей препарат Майозайм у пациентов с поздним началом болезни Помпе.

⁴ Другие нежелательные реакции, описанные на пострегистрационном этапе, выявленные при использовании программ расширенного доступа или в неконтролируемых клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

У небольшого числа пациентов (<1 %) в клинических исследованиях и при оценке пострегистрационного опыта применения развились анафилактический шок и (или) остановка сердца во время инфузии препарата Майозайм, что потребовало реанимационных мероприятий. Реакции, как правило, возникали сразу после начала инфузии. У пациентов отмечалась совокупность признаков и симптомов, в основном со стороны дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, отеки и (или) кожные проявления (бронхоспазм, свистящее дыхание, остановка дыхания, угнетение дыхания, апноэ, стрidor, одышка, снижение насыщения крови кислородом, остановка сердца, артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия, цианоз, сужение сосудов, приливы

крови, боль и дискомфорт в области грудной клетки, чувство стеснения в горле, ангионевротический отек, отек глотки, отек лица, периферический отек, крапивница, сыпь) (см. раздел 4.4., подраздел «Реакции на инфузию»).

Помимо реакций на инфузию, о которых сообщалось в ходе проведения клинических исследований и программы клинических исследований с расширенным доступом, после регистрации лекарственного препарата в мировой научной литературе были найдены сообщения о следующих реакциях на инфузию, в том числе зарегистрированных в ходе продолжающихся клинических исследований: конъюнктивит, периферический/локальный отек, боль в животе, артралгия, синкопе (обморок), сонливость. У пациентов с высоким титром антител IgG ($\geq 102\ 400$) нежелательные лекарственные реакции также включали протеинурию и нефротический синдром.

У некоторых пациентов, получавших лечение алглюкозидазой альфа, отмечались периодически возникающие реакции, включающие гриппоподобный синдром или сочетание таких симптомов как лихорадка, озноб, миалгия, артралгия, боли и повышенная утомляемость, возникающие после инфузии и обычно продолжающиеся в течение нескольких дней. У большинства пациентов отмечался благоприятный эффект при повторных инфузиях алглюкозидазы альфа с применением меньших доз и (или) с предварительным применением противовоспалительных препаратов и (или) глюкокортикостероидов; пациенты продолжали получать лечение под тщательным клиническим наблюдением.

У пациентов с реакциями на инфузию средней и тяжелой степени или при рецидивирующих реакциях на инфузию проводилась оценка наличия специфических антител IgE к алглюкозидазе альфа; у некоторых пациентов наблюдалась положительная реакция, включая некоторых из тех, у кого была отмечена анафилактическая реакция.

Нефротический синдром, а также тяжелые реакции со стороны кожи, вероятно иммуноопосредованные, описывались при применении алглюкозидазы альфа, они могли включать язвенные и некротические поражения кожи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

тел./факс: +375 17 242 00 29.

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях применялись дозы до 40 мг/кг массы тела. Существует вероятность развития реакций на инфузию при использовании более высоких доз или более высокой скорости инфузии относительно тех, что рекомендованы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ферментное средство.

Код АТХ: A16AB07

Болезнь Помпе

Болезнь Помпе – это редкая прогрессирующая метаболическая миопатия, заканчивающаяся смертельным исходом, в мире ее частота составляет около 1 случая на 40 000. Другие названия болезни Помпе: болезнь накопления гликогена II типа (GSD-II), дефицит кислой мальтазы (AMD) и гликогеноз II типа. Болезнь Помпе относится к лизосомальным болезням накопления, так как она возникает в результате дефицита природной лизосомальной гидролазы, КАГ, которая обеспечивает распад гликогена до глюкозы. Недостаток этого фермента вызывает накопление гликогена в различных тканях, особенно в сердце, дыхательных и скелетных мышцах, приводя к развитию гипертрофической кардиомиопатии и прогрессирующей мышечной слабости, включая нарушение функции дыхания.

Клинический спектр проявлений болезни Помпе характеризуется ее различными формами

– от быстро прогрессирующей младенческой, или инфантильной (появление симптомов в течение первого года жизни, прогнозируемая продолжительность жизни очень коротка), до медленно прогрессирующей формы с поздним началом заболевания.

Младенческая форма болезни Помпе характеризуется массивным отложением гликогена в сердце и скелетных мышцах, что всегда приводит к развитию быстро прогрессирующей кардиомиопатии, генерализованной мышечной слабости и гипотонии. Развитие двигательных навыков часто полностью останавливается, или в случае достижения определенного этапа их развития, они впоследствии утрачиваются. Смерть возникает главным образом из-за сердечной и (или) дыхательной недостаточности до достижения возраста 1 года.

В ретроспективном исследовании естественного течения болезни у пациентов с младенческой формой болезни Помпе (n=168) средний возраст начала появления симптомов составлял 2,0 месяца, а средний возраст смертельного исхода составлял 9,0 месяцев. Коэффициент выживаемости по Каплан – Майеру в возрасте 12, 24 и 36 месяцев составлял 26 %, 9 % и 7 % соответственно.

Был описан нетипичный, более медленно прогрессирующий вариант младенческой формы болезни Помпе, характеризующийся менее тяжелой кардиомиопатией и поэтому – более длительной продолжительностью жизни.

Клинические проявления болезни Помпе с поздним началом впервые могут появляться в период новорожденности, детского, подросткового возраста или даже во взрослом возрасте. Эта форма болезни прогрессирует намного медленнее, чем младенческая форма. Обычно она характеризуется наличием остаточной активности КАГ, достаточной для предупреждения развития кардиомиопатии, однако некоторые изменения со стороны сердца были описаны приблизительно у 4 % пациентов с болезнью Помпе с поздним началом.

У пациентов с болезнью Помпе с поздним началом обычно отмечается прогрессирующая миопатия, главным образом проксимальных мышц пояса верхних и нижних конечностей, а также различной степени нарушения функции дыхания, в конечном итоге прогрессирующие до абсолютной потери трудоспособности и (или) необходимости проводить искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Период прогрессирования заболевания очень variabelен и его нельзя спрогнозировать: у некоторых пациентов рано возникают нарушения функции скелетных и дыхательных мышц, что приводит к потере способности передвигаться и к дыхательной недостаточности; у других прогрессирование происходит медленнее, и еще есть группа пациентов, у которых отмечается несоответствие прогрессирования заболевания при сравнении изменений со стороны скелетных и

дыхательных мышц.

Механизм действия

Предполагается, что препарат Майозайм восстанавливает активность лизосомальной КАГ, приводя к стабилизации или восстановлению функций сердца и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Вследствие наличия гематоэнцефалического барьера и размера молекулы фермента, маловероятен захват алглюкозидазы альфа на уровне центральной нервной системы.

Клиническая эффективность и безопасность

Младенческая форма болезни Помпе; клиническое исследование с участием пациентов в возрасте 6 месяцев и младше

Безопасность и эффективность препарата Майозайм была оценена в базовом ретроспективном рандомизированном открытом исследовании у 18 пациентов с младенческой формой заболевания, не требующих дыхательной поддержки, в возрасте 6 месяцев и младше на момент начала проведения терапии. Ретроспективная группа, не получавшая терапии, была подобрана в соответствии с базовой исследуемой группой, ее данные были взяты из ретроспективного исследования с изучением естественного течения болезни (n=42) у пациентов с младенческой формой болезни Помпе. Пациенты были рандомизированы для получения 20 мг/кг либо 40 мг/кг препарата однократно один раз в две недели в течение 52 недель. После 52 недель 16 из этих 18 пациентов были включены в фазу продолжения клинического исследования для последующего получения терапии в той же дозе, и общая продолжительность терапии составила около трех лет (150 недель).

Первичной конечной точкой была доля живых пациентов, не находящихся на ИВЛ. Однако выживаемость у пациентов, не находящихся на ИВЛ, не регистрировалась в ретроспективном когортном исследовании, поэтому сравнить эти конечные точки не представлялось возможным. После 52 недель терапии все 18 пациентов, получавших препарат Майозайм, были живы, а 15 из них были живы и не находились на ИВЛ, в то время как в ретроспективном когортном исследовании живым в возрасте 18 месяцев был только 1 из 42 пациентов. Два пациента умерли и не вошли в продолжение клинического исследования. По прошествии 104 недель терапии все 16 пациентов, вошедших в фазу продолжения клинического исследования, были живы, а 10 из этих 16 не находились на ИВЛ. В конце исследования (индивидуальная продолжительность терапии пациента колебалась от 60 до 150 недель; средний период последующего наблюдения составил 119 недель) 14 из 16 пациентов были живы, а 9 из 16 пациентов были живы и не находились на ИВЛ. Один пациент умер после окончания исследования, а другой – после выхода из исследования.

Сравнение кривых выживаемости с момента постановки диагноза относительно ретроспективной группы пациентов с естественным течением болезни, не получавших терапию, было проведено с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Пациенты, получавшие препарат Майозайм, продемонстрировали увеличение продолжительности жизни в сравнении с пациентами, не получавшими терапию (см. таблицу 2).

Таблица 2. Результаты оценки конечной точки выживаемости с помощью регрессионной модели Кокса

Пациенты, получавшие лечение	Данные группы сравнения из ретроспективного исследования	Конечная точка	Отношение рисков эффективности и терапии	95 % доверительный интервал	p-величина
N=18	N=42	Выживаемость	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001
Примечание. Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, включающие терапию как изменяемую во времени ковариату, а также возраст постановки диагноза и возраст появления симптомов заболевания. В начале исследования возраст пациентов составлял 6 месяцев и младше. Пациенты из группы ретроспективного исследования, не получавшие терапию, родились в 1993 году и позже.					

Эхокардиографические показатели кардиомиопатии улучшились, что проявлялось уменьшением массы левого желудочка (МЛЖ). По прошествии 52 недель терапии МЛЖ снизилась, по сравнению с исходной, у всех 14 пациентов и была в нормальных пределах у 3 из этих 14 пациентов. После первого года (от 64 до 130 недель) терапии МЛЖ также снизилась у 8 пациентов. На 104 неделе терапии имелись в наличии результаты оценки 8 пациентов, у 5 из которых она уменьшилась до нормальных пределов.

Как было определено по баллам развития двигательных функций согласно возрастным эквивалентам Шкалы развития двигательных функций у новорожденных Альберта (AIMS), у 7 из 18 пациентов в период исследования было отмечено усиление развития двигательных навыков, а к моменту последней оценки в исследовании они уже самостоятельно ходили (индивидуальная продолжительность терапии у пациентов колебалась от 52 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 94 недели). У других 4 пациентов в период исследования было отмечено увеличение двигательных навыков, а на момент последней оценки, проводимой в исследовании, они уже могли самостоятельно сидеть (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 78 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 110 недель), хотя функционально они не использовали ноги. У оставшихся 7 пациентов не было отмечено клинически значимого

улучшения двигательных навыков или они были не способны поддерживать увеличение числа двигательных навыков, у них было отмечено ограниченное число движений на момент оценки в конце исследования (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 52 до 142 недель; средний период последующего наблюдения составил 103 недели).

По прошествии 52 недель терапии у 14 из 18 пациентов (77,8 %) сохранились или улучшились показатели отношения массы тела к возрасту (выше 3-го перцентиля), у 14 из 15 (93,3 %) они были выше 3-го перцентиля по длине тела, а у 12 из 15 (80,0 %) они были выше 3-го перцентиля по показателю окружности головы. На втором году терапии у 15 из 17 пациентов отмечалось продолжающееся улучшение показателей отношения массы тела к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 78 до 142 недель; средний период последующего наблюдения составил 111 недель); у 10 из 16 пациентов отмечалась положительная динамика показателя отношения длины тела к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 90 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 113 недель), а у 11 из 15 пациентов отмечалось последующее улучшение показателей отношения окружности головы к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 90 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 110 недель). На 104-й неделе терапии у всех 13 пациентов (данные для которых были известны) сохранились или улучшились показатели отношения массы тела к возрасту (выше 3-го перцентиля), у всех 12 пациентов (данные для которых были известны) результаты были выше 3-го перцентиля по длине тела и у всех 12 пациентов они были выше 3-го перцентиля по окружности головы.

Анализ эффективности не выявил значимых различий между 2 группами дозирования относительно выживаемости, выживаемости без нахождения на ИВЛ и выживаемости без использования вентиляции легких, снижения МЛЖ, увеличения показателей роста и приобретения двигательных навыков. На основе этих результатов рекомендована доза 20 мг/кг 1 раз в две недели.

Младенческая форма болезни Помпе; клиническое исследование у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 3,5 лет

Второе открытое клиническое исследование, также оценивающее безопасность и эффективность препарата Майозайм у 21 пациента с преобладанием атипичного варианта инфантильной формы болезни Помпе, возраст которых колебался от 6 месяцев до 3,5 лет на момент начала терапии. Пациенты получали препарат Майозайм в дозе 20 мг/кг 1 раз в две недели в течение 52 недель, за исключением 8 пациентов, получавших 40 мг/кг после не менее 26 недель терапии. По прошествии 52 недель все пациенты продолжили лечение,

общая длительность которого составила более 3 лет (168 недель с медианой в 121 неделю).

Первичной конечной точкой в базовом исследовании был процент выживших пациентов. По прошествии 52 недель терапии 16 из 21 пациента (76,2 %), получавших терапию препаратом Майозайм, были живы. После 104-й недели терапии 14 из 21 пациента были живы (66,7 %), а 1 пациент был жив, но прекратил участие в исследовании. Такие пропорции сохранялись до конца исследования (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 1 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 109 недель). В группе ретроспективного исследования, не получавшей терапию, 5 из 47 пациентов (данные для которых были известны) (10,6 %) были живы в возрасте 30 месяцев (2,5 года).

Выживаемость у пациентов, получавших терапию, была сравнена с выживаемостью в сходной группе ретроспективного исследования, не получавшей терапию с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (см. таблицу 3).

Таблица 3. Результаты оценки конечной точки – выживаемости с помощью регрессионной модели

Пациенты, получавшие лечение	Данные группы сравнения из ретроспективного исследования	Конечная точка	Отношение рисков эффективности и терапии	95 % доверительный интервал	р-величина
N=21	N=48	Выживаемость	0,301	(0,112, 0,804)	<0,0166
Примечание. Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, включающие терапию как изменяемую во времени ковариату, а также возраст постановки диагноза и возраст появления симптомов заболевания. В начале исследования возраст пациентов составлял от 6 месяцев до 3,5 лет. Пациенты из группы ретроспективного исследования, не получавшие терапию, родились в 1995 году и позже.					

Дополнительные данные по эффективности показали, что из 16 пациентов, которые на исходном уровне не находились на ИВЛ, остались таковыми и после 104 недель терапии. 9 оставшихся пациентов либо умерли (5 пациентов), либо находились на ИВЛ (4 пациента). У всех 5 пациентов, у которых проводилась инвазивная ИВЛ на исходном уровне, сохранялась потребность в ее продолжении на протяжении всего исследования (4 пациента остались живыми после 104 недель, 1 пациент умер).

По прошествии 52 недель терапии МЛЖ снизилась по сравнению с исходным уровнем у всех 12 пациентов (данные для которых были известны) и была в нормальных пределах у 6 из этих 12 пациентов. После первого года (от 58 до 168 недель) терапии МЛЖ также снизилась у 9 из 12 пациентов (данные для которых были известны). На 104-й неделе

терапии результаты оценки МЛЖ были доступны только для 10 пациентов, у 9 из которых она снизилась до границ нормы.

По прошествии 52 недель терапии у 3 из 8 пациентов было отмечено усиление развития двигательных навыков по сравнению с исходным уровнем, что было определено по исходным баллам и баллам оценки возрастного эквивалента по сравнению с исходным уровнем по AIMS.

У 6 из 11 пациентов (данные для которых были известны) продолжали улучшаться характеристики двигательной активности и по прошествии 52 недель (индивидуальная продолжительность терапии у пациента колебалась от 58 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 121 неделю), включая 3 пациентов, способных ходить, и 3 пациентов, способных только сидеть к последнему визиту исследования. Оставшиеся 5 пациентов не показали каких-либо значимых изменений в развитии двигательных навыков по прошествии 52 недель (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 104 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 140 недель), включая 4 пациентов без значимых двигательных навыков в любом из оцениваемых положений и 1 пациента, способного только сидеть на момент последнего визита исследования.

Подавляющее большинство пациентов с младенческой формой болезни Помпе, получавших терапию препаратом Майозайм, продемонстрировали улучшение функции сердца, а также стабилизацию и улучшение показателей роста. Однако ответная реакция на лечение в отношении двигательной активности и функции дыхания была более разнообразной. Пациенты с младенческой формой болезни Помпе, у которых было отмечено улучшение двигательных навыков, обладали более сохранной двигательной функцией и меньшим содержанием гликогена в четырехглавой мышце в начале исследования. Необходимо отметить, что большая доля пациентов с лучшими исходами по двигательной активности продемонстрировали стабилизацию или улучшение показателей роста (масса тела), в то время как у большинства пациентов, несмотря на исходные характеристики и изменение показателей двигательной активности, наблюдалось обратное развитие кардиомиопатии согласно Z-показателю МЛЖ.

Большинство результатов показали, что ранняя постановка диагноза и лечение на ранней стадии заболевания могут являться критическими точками для достижения лучших исходов у пациентов с младенческой формой болезни Помпе.

Болезнь Помпе с поздним началом; базовое клиническое исследование

Безопасность и эффективность препарата Майозайм была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 90 пациентов с болезнью Помпе с поздним началом, возраст которых колебался от 10 до 70 лет в начале терапии; все они

ранее не получали ФЗТ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали соответственно препарат Майозайм 20 мг/кг (n=60) или плацебо (n=30) 1 раз в две недели в течение 78 недель (18 месяцев).

Комбинированной первичной точкой оценки эффективности была способность пройти определенное расстояние (метры) за 6 минут (тест 6-минутной ходьбы, 6MWT) и % предполагаемой ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) в положении сидя. После 78 недель пациенты, получавшие препарат Майозайм, продемонстрировали улучшение показателей ходьбы на расстояние по данным 6MWT и стабилизацию функции легких по данным % предполагаемой ФЖЕЛ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Расстояние, пройденное за 6 минут, в среднем увеличилось на 15,0 метров у пациентов, получавших препарат Майозайм, и снизилось в среднем на 7,5 метра у пациентов, получавших плацебо, что указывало на статистическую достоверность эффекта терапии препаратом Майозайм в сравнении с плацебо ($p=0,0283$). % предполагаемой ФЖЕЛ изменился в среднем на 0,0 у пациентов, получавших препарат Майозайм, и снизился в среднем на 3 % у пациентов, получавших плацебо, указывая на статистическую значимость эффекта проводимой терапии ($p=0,0026$). Результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Изменения по сравнению с исходным уровнем: оценка эффективности в плацебо-контролируемом исследовании

		Майозайм (N = 60)	Плацебо (N = 30)
Расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы (метров)			
До проведения лечения (исходный уровень)	Среднее ± СКО Медиана	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78 неделя/последнее наблюдение	Среднее ± СКО Медиана	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Изменения на 78 неделе/при последнем наблюдении по сравнению с исходным уровнем*	Среднее ± СКО Медиана	26,08 ± 64,41 15,0	-4.87 ± 45,24 -7.5
Критерий Вилкоксона- Манна-Уитни	p-величина	0,0283	
Форсированная жизненная емкость легких (% предполагаемой нормы)			
До проведения лечения (исходный уровень)	Среднее ± СКО Медиана	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78 неделя/последнее наблюдение	Среднее ± СКО Медиана	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Изменения на 78 неделе/при последнем наблюдении по сравнению с исходным уровнем*	Среднее ± СКО Медиана	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Критерий Вилкоксона- Манна-Уитни	p-величина	0,0026	
*Один пациент, для которого не было получено данных после оценки на исходном уровне, был исключен из анализов.			

Болезнь Помпе с поздним началом; другие клинические исследования и анализы

Исследователями были также проведены три независимых открытых неконтролируемых исследования препарата Майозайм:

- одно исследование было проведено в Италии и включало 74 пациента с поздним началом заболевания с периодом последующего наблюдения, длящимся до 48 месяцев;
- одно исследование, проведенное в Германии, включало 38 пациентов с поздним началом болезни с периодом последующего наблюдения, длящимся 36 месяцев;
- одно исследование было проведено в Нидерландах и включало 69 пациентов с поздним началом заболевания с периодом последующего наблюдения, длящимся до 23 месяцев.

Эти три исследования препарата Майозайм (с периодом последующего наблюдения не

менее 3 лет в двух исследованиях и в среднем 23 месяца в другом исследовании) продемонстрировали стабилизацию или улучшение двигательной активности и стабилизацию функции дыхания.

В исследовании с 69 пациентами с поздним началом заболевания, проведенном в Нидерландах, применение препарата Майозайм привело к увеличению мышечной силы пациентов. Однако функция мышц улучшилась только у пациентов, не зависящих от инвалидного кресла, и у тех, у которых мышечная слабость была менее выражена.

В двух других открытых клинических исследованиях препарата Майозайм с периодом последующего наблюдения, длящимся до 24 месяцев, с участием десяти пациентов с тяжелой формой болезни Помпе с поздним началом (нарушение двигательной функции средней и тяжелой степени и ИВЛ) были показаны различные ответные реакции по показателям двигательной функции и функции дыхания, главным образом, в форме умеренного улучшения (AGLU03105, AGLU04107).

В открытом клиническом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Майозайм у 5 пациентов с болезнью Помпе с поздним началом, возраст которых находился в диапазоне от 5 до 15 лет на момент начала терапии (AGLU02804). Пациенты получали препарат Майозайм в дозе 20 мг/кг один раз в две недели в течение 26 недель. Все пациенты свободно передвигались и всем, за исключением одного пациента, не требовалось никакой дыхательной поддержки (1 пациенту требовалась неинвазивная вентиляция легких ночью). Из 3 пациентов со значительными изменениями со стороны легких на момент скрининга/исходного уровня (% предполагаемой форсированной жизненной емкости легких в положении сидя колебался от 58 до 67 %), у двух было продемонстрировано клинически значимое улучшение ФЖЕЛ (+11,5 % и +16,0 %) в положении сидя к 26 неделе. Оценка двигательной активности дала различные результаты.

Десять пациентов с прогрессирующей болезнью Помпе с поздним началом (т. е. 10/10 зависящих от инвалидного кресла, и 9/10 на вентиляции легких) в возрасте 9–54 лет получали терапию алглюкозидазой альфа в дозе 20–40 мг/кг 1 раз в 2 недели в течение различных периодов времени – от 6 месяцев до 2,5 лет. Улучшения со стороны легких, отмеченные у пациентов, включали явные улучшения ФЖЕЛ до 35 % у одного пациента и значимое снижение числа часов пребывания на вентиляции легких у 2 пациентов. У некоторых пациентов наблюдались положительные эффекты лечения в отношении двигательной активности, включая восстановление утраченных двигательных навыков. Только один пациент перестал быть зависимым от инвалидного кресла. В этой группе пациентов показатели ответной реакции в отношении двигательной функции также

варьировали.

5.2. Фармакокинетические свойства

Младенческая форма болезни Помпе

В базовом клиническом исследовании, включавшем 18 пациентов, проводилась оценка фармакокинетических свойств алглюкозидазы альфа у 15 пациентов с младенческой формой болезни Помпе (возраст всех пациентов составлял менее 6 месяцев на момент начала терапии), которые получали препарат в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг в форме инфузии длительностью, соответственно, около 4–6,5 часов.

Распределение и выведение

После первой и шестой инфузии препарата Майозайм средние максимальные концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) колебались от 178,2 до 263,7 мкг/мл в группах с дозами в 20 мг/кг и 40 мг/кг соответственно. Средняя площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{∞}) колебалась от 977,5 до 1872,5 мкг•час/мл, в группах с дозами 20 мг/кг и 40 мг/кг соответственно. Средний клиренс плазмы (CL) составил 21,4 мл/час/кг, а средний объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) был 66,2 мг/кг в обеих группах с небольшой вариабельностью между пациентами, составляющей 15 % и 11 % соответственно. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 2,75 часов в обеих группах.

Линейность / отсутствие линейности

Фармакокинетические свойства были пропорциональны дозе и не изменялись во времени. Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была также оценена в отдельном исследовании с участием 21 пациента с младенческой формой болезни Помпе (возраст всех пациентов составлял от 6 месяцев до 3,5 лет на момент начала терапии); пациенты получали алглюкозидазу альфа в дозе 20 мг/кг. У 12 пациентов (данные для которых были известны) показатели AUC_{∞} и $C_{\max}$ приблизительно соответствовали тем, которые наблюдались в группе с дозой 20 мг/кг в базовом исследовании. $T_{1/2}$, составляющий приблизительно 2–3 часа, также соответствовал этой группе пациентов.

Болезнь Помпе с поздним началом

Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была оценена в исследовании с участием 5 пациентов с поздним началом болезни Помпе в возрасте от 6 до 15 лет, получавших алглюкозидазу альфа в дозе 20 мг/кг 1 раз в 2 недели. Не было отмечено различий в фармакокинетических свойствах алглюкозидазы альфа у этих пациентов с поздним началом заболевания по сравнению с пациентами с младенческой формой болезни.

Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была исследована в популяционном анализе с участием 32 пациентов с поздним началом болезни Помпе из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, возраст которых находился в

диапазоне от 21 до 70 лет, которые получали препарат Майозайм 20 мг/кг один раз в две недели. AUC_{∞} и $C_{\max}$ были сходными при измерении на 0, 12 и 52-й неделе, указывая на то, что фармакокинетика алглукозидазы альфа не зависит от времени (таблица 5).

Таблица 5. Фармакокинетика алглукозидазы альфа после первой инфузии и после 12 и 52 недель терапии

Показатель	0 неделя	12 неделя	52 неделя
$C_{\max}$ (мкг/мл)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} (мкг•час/мл)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (мл/час/кг)	$8,1 \pm 1,8$	$8,9 \pm 2,3$	$8,2 \pm 2,4$
Vss (мл/кг)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Эффективный период полувыведения (час)	$2,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$

Нет данных о том, что наличие антител IgG к алглукозидазе альфа влияет на фармакокинетические свойства препарата. Более высокий средний клиренс, меньший показатель средней AUC_{∞} и меньшая средняя $C_{\max}$ наблюдались у 5 пациентов, у которых была выявлена положительная реакция на ингибирование захвата фермента клетками. Однако нет данных о явной связи ингибирования захвата и комбинированными первичными конечными точками эффективности.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Безопасность алглукозидазы альфа оценивали у разных видов лабораторных животных (мышей, крыс, собак, обезьян) при многократном введении, после введения однократной дозы и при продолжительном применении препарата.

Было проведено два исследования острой токсичности алглукозидазы альфа на крысах и собаках при применении алглукозидазы альфа в дозах 1, 10 и 100 мг/кг. В обоих исследованиях однократные дозы алглукозидазы альфа, как правило, хорошо переносились животными. У крыс нежелательных токсических эффектов алглукозидазы альфа при дозах до 100 мг/кг не наблюдалось. У двух из шести собак, которым вводили алглукозидазу альфа в дозе 10 мг/кг, а также у трех из шести собак, которым вводили алглукозидазу альфа в дозе 100 мг/кг, наблюдался тремор через 60 минут после введения дозы препарата. Ввиду небольшого числа подопытных животных этот эффект не поддавался интерпретации, поэтому его оценивали дополнительно в ходе проведения длительного токсикологического исследования на обезьянах.

Было проведено шесть исследований токсичности многократных доз алглукозидазы альфа. По результатам двух исследований подострой токсичности на крысах было установлено, что данный вид лабораторных животных особенно чувствителен к многократному

введению алглюкозидазы альфа, поэтому было проведено третье исследование подострой токсичности на мышах, в котором никаких неблагоприятных токсических эффектов не наблюдалось.

Исследование хронической токсичности было проведено на обезьянах. Ни в контрольных группах, ни в группе применения препарата в самой высокой дозе влияния на массу тела, прирост массы тела, абсолютные и относительные значения потребления корма, половое созревание, результаты поведенческих тестов, массу органов, показатели общего и биохимического анализа крови или гистопатологию не наблюдалось.

Исследования по оценке мутагенного и канцерогенного потенциала алглюкозидазы альфа не проводились.

Не было обнаружено значительных неблагоприятных результатов в исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития мышей.

Исследование репродуктивной токсичности на мышах показало, что алглюкозидаза альфа не влияет на онтогенетическое развитие.

Не было обнаружено значительных неблагоприятных результатов в отношении эмбриофетального развития у мышей и кроликов. В исследовании эмбриофетальной токсичности у кроликов после введения алглюкозидазы альфа (10–40 мг/кг/день) с одновременным введением дифенгидрамина наблюдалось связанное с лечением увеличение частоты аборт и ранних родов. Этот эффект частично объясняется токсичностью для матери, так как наблюдалось значительное снижение потребления корма и увеличения массы тела. Также не было выявлено негативного влияния на пре- и постнатальное развитие мышей.

В двух исследованиях фармакологической безопасности, проведенных на собаках и обезьянах, не выявлено нежелательных фармакодинамических эффектов на физиологические функции при дозах в терапевтическом диапазоне (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЭКГ, частота дыхания, ректальная температура).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Полисорбат 80

Натрия гидрофосфата гептагидрат

Натрия дигидрофосфата моногидрат

6.2. Несовместимость

Этот лекарственный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат в количестве, эквивалентном 50 мг активного вещества, во флакон из стекла I-го типа вместимостью 20 мл, укупоренный пробкой резиновой силиконизированной и обжатый колпачком алюминиевым шести – или восьмигранным с пластиковой крышкой. Флаконы с лиофилизатом помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем. По 1, 10 или 25 флаконов в пачке.

Примечание: допускается использование хлор- или бромбутиловых резиновых силиконизированных пробок, а также аналогичных пробок с фторполимерным покрытием на верхней поверхности пробки, не контактирующей с содержимым флакона.

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

Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Препарат Майозайм восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для в/в инъекций и затем вводят путем в/в инфузии. Восстановление и разведение должны проводиться в соответствии с принятыми нормами, главным образом в отношении асептики.

Вследствие белковой природы препарата может произойти образование механических включений в восстановленном растворе и в готовых пакетах для инфузии. Таким образом, для введения рекомендуется использовать проходной фильтр, обладающей низкой белковосвязывающей активностью. Было показано, что применение фильтра с диаметром пор 0,2 мкм приводит к удалению видимых частиц и не приводит к потерям белка или его активности.

На основании индивидуального для пациента режима дозирования (мг/кг) необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника для того, чтобы температура достигла значения комнатной (приблизительно в течение 30 минут). Каждый флакон препарата Майозайм предназначен

только для однократного применения.

Восстановление и разведение препарата должно проводиться в асептических условиях.

Восстановление

Содержимое каждого флакона препарата Майозайм (50 мг) восстанавливают добавлением 10,3 мл воды для инъекций. Добавляют воду для инъекций медленно, по каплям по стенке флакона, а не прямо на лиофилизат, после чего осторожно наклоняют флакон. Нельзя переворачивать, вращать или взбалтывать содержимое флакона. Объем восстановленного раствора составляет 10,5 мл с содержанием действующего вещества 5 мг/мл. По причине белковой природы препарата после восстановления лиофилизата в растворе могут быть видны частицы в форме тонких белых полос или прозрачных нитей. Необходимо провести визуальный контроль на наличие механических включений и изменения цвета. Если при промежуточном контроле были выявлены посторонние частицы, отличные от описанных выше, или в случае изменения цвета раствора, его нельзя использовать. pH восстановленного раствора – приблизительно 6,2.

После восстановления необходимо сразу же развести содержимое флаконов (см. ниже).

Разведение

Восстановленный раствор содержит 5 мг алглюкозидазы альфа в 1 мл. Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 10,0 мл (для дозировки 50 мг). Далее его необходимо развести следующим образом: медленно извлекается восстановленный раствор из каждого флакона до получения объема согласно необходимой пациенту дозе. Рекомендованная конечная концентрация алглюкозидазы в пакете для инфузии составляет от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл. Удалить воздух из пакета. Так же извлечь равный объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для в/в инъекций, который будет замещен восстановленным препаратом Майозайм. Медленно ввести восстановленный препарат Майозайм прямо в раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для в/в инъекций. Осторожно перевернуть или помять пакет для инфузий для смешивания разведенного раствора. Не взбалтывать и не трясти пакет для инфузий.

Рекомендуется начинать вводить раствор в течение 3-х часов после разведения. Общее время от момента восстановления и до завершения инфузии не должно превышать 24 часов. Весь неиспользованный препарат и остаточные материалы должны быть уничтожены в соответствии с установленными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Санофи Б.В.

адрес: Паашевельвег 25, 1105 BP 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

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

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

тел.: +375 (17) 329-0770

адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000136)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Майозайм доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org>