

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нексвизазим, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

Авалглюкозидаза альфа – это кислая альфа-глюкозидаза человека, продуцируемая в клетках яичников китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary - CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Она последовательно конъюгирована приблизительно с 7 гексаманнозными структурами (каждая из которых содержит две концевые маннозо-6-фосфатные (М6Р) части) с остатками окисленной сиаловой кислоты в молекуле, тем самым увеличивая уровни бис-М6Р.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: авалглюкозидаза альфа

Каждый флакон содержит 100 мг авалглюкозидазы альфа.

После восстановления каждый флакон содержит общий извлекаемый объем восстановленного раствора 10,0 мл.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 10 мг авалглюкозидазы альфа.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Компактная масса или порошок от белого до светло-жёлтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Нексвизайм (авалглюкозидаза альфа) показан в качестве средства длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у детей от 6 месяцев, подростков и взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе (недостаточность кислой альфа-глюкозидазы).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Нексвизайм должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами с болезнью Помпе или другими наследственными метаболическими или нейромышечными заболеваниями.

Режим дозирования

Пациентам можно проводить премедикацию антигистаминными, жаропонижающими средствами и/или кортикостероидами для предотвращения развития или уменьшения выраженности аллергических реакций.

Рекомендованный режим дозирования авалглюкозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели.

Коррекция дозы для пациентов с МБП

Для пациентов с младенческой формой болезни Помпе (МБП), у которых наблюдается отсутствие улучшения или недостаточный ответ со стороны сердца, дыхательной системы и (или) двигательной активности при применении препарата в дозе 20 мг/кг, следует рассмотреть возможность повышения дозы до 40 мг/кг 1 раз каждые 2 недели при отсутствии проблем по безопасности (например, реакций гиперчувствительности тяжелой степени, анафилактических реакций или риска перегрузки жидкостью).

У пациентов с непереносимостью терапии авалглюкозидазой альфа в дозе 40 мг/кг 1 раз каждые 2 недели (например, при реакциях гиперчувствительности тяжелой степени, анафилактических реакциях или риске перегрузки жидкостью) дозу препарата следует снижать до 20 мг/кг 1 раз каждые 2 недели (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Оценка безопасности и эффективности применения препарата Нексвизайм у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась, поэтому специальные рекомендации по режиму дозирования для этой группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой степени коррекция дозы не требуется.

Оценка безопасности и эффективности применения препарата Нексвизайм у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью не проводилась, поэтому специальные рекомендации по режиму дозирования для этой группы пациентов отсутствуют (см. раздел 5.2).

Дети (пациенты в возрасте 6 месяцев и младше)

Безопасность и эффективность применения авалглюкозидазы альфа у детей в возрасте 6 месяцев и младше еще не установлены. Нет доступных данных о пациентах в возрасте 6 месяцев и младше.

Способ применения

Препарат Нексвизайм назначают в виде внутривенной инфузии.

Инфузионный раствор должен вводиться постепенно в зависимости от реакции пациента и его состояния. Рекомендуется проводить инфузии с начальной скоростью 1 мг/кг/ч и постепенно увеличивать скорость каждые 30 минут, если отсутствуют признаки инфузионных реакций (ИР), в соответствии с таблицей 1. Перед увеличением скорости инфузии на каждом этапе следует оценивать основные показатели жизнедеятельности.

Таблица 1: График скорости инфузии.

Рекомендуемая доза		Скорость инфузии (мг/кг/ч)					Приблизительная продолжительность (ч)
		Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 5	
20 мг/кг		1	3	5 ^a	7 ^a	—	4 – 5
40 мг/кг	4-этапный процесс	1	3	5	7	—	7
	5-этапный процесс ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^aУ пациентов с массой тела 1,25 – 5 кг, которым показано применение в рекомендуемой дозе 20 мг/кг, инфузию можно проводить при максимальной скорости 4,8 мг/кг/ч.

^bУ пациентов с МБП при отсутствии улучшения дозу рекомендуется повышать до 40 мг/кг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов с массой тела 1,25–5 кг инфузию можно проводить при максимальной скорости 9,6 мг/кг/ч.

В случае развития анафилаксии, реакции гиперчувствительности тяжелой степени или тяжелых ИР необходимо немедленно прекратить применение препарата Нексвизайм и начать соответствующее лечение. В случае развития реакций гиперчувствительности легкой или средней степени или ИР, скорость инфузии может быть снижена или инфузия может быть временно приостановлена и/или начато соответствующее лечение (см. раздел 4.4).

Симптомы могут сохраняться, несмотря на временное прекращение инфузии; поэтому лечащему врачу следует подождать в течение не менее 30 минут, пока симптомы реакции не исчезнут, прежде чем принять решение о полном прекращении инфузии в этот день. Если симптомы исчезли, инфузию возобновляют на 30 минут, используя в два раза более низкую (либо еще более низкую) скорость относительно скорости, при которой развились реакции, с последующим увеличением скорости инфузии на 50 % в течение 15–30 минут. Если симптомы не развиваются повторно, скорость инфузии увеличивают до скорости, при которой наблюдались реакции, и рассматривают вопрос о продолжении дальнейшего постепенного увеличения скорости, пока не будет достигнута максимальная скорость.

Инфузии в домашних условиях

Вопрос о проведении инфузии препарата Нексвизайм в домашних условиях может быть рассмотрен для пациентов, которые хорошо переносят инфузии и у которых в течение нескольких месяцев отсутствуют сведения о развитии ИР средней или тяжелой степени. Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях должно приниматься после оценки и соответствующей рекомендации лечащего врача. При оценке пациента на соответствие критериям для проведения инфузии в домашних условиях необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания, имеющиеся у пациента, и его способность соблюдать требования к проведению инфузии в домашних условиях. Следует учитывать следующие критерии:

- У пациента не должно быть продолжающихся сопутствующих заболеваний, которые по мнению врача могут повлиять на способность пациента переносить инфузию.
- Состояние стабильно с медицинской точки зрения. Перед началом инфузий в домашних условиях необходимо провести комплексную оценку состояния здоровья пациента.
- До принятия решения о назначении проведения инфузий в домашних условиях пациент должен получать инфузии препарата Нексвизайм в условиях стационара в течение нескольких месяцев под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами с болезнью Помпе. Тщательное документирование переносимости инфузий без развития ИР или с развитием ИР легкой степени, которые поддавались контролю с помощью премедикации, является обязательным условием для принятия взвешенного решения относительно назначения проведения инфузий в домашних условиях.
- Пациент должен быть готов и способен выполнять инфузии и соблюдать условия и правила проведения инфузий в домашних условиях.

- Ресурсы, оборудование и процедуры для проведения инфузий в домашних условиях, включая обучение, должны иметься в наличии и быть доступными для медицинских работников. Медицинский работник должен быть доступен для связи во время проведения инфузии, а также определенное время после завершения инфузии, в зависимости от переносимости инфузии пациентом, продемонстрированной до начала проведения инфузий в домашних условиях.

Если у пациента наблюдается развитие нежелательных реакций во время проведения инфузии в домашних условиях, следует немедленно остановить процесс инфузии и начать соответствующее лечение (см. раздел 4.4). Может возникнуть необходимость в проведении последующих инфузий стационаре или в других подходящих амбулаторных условиях до тех пор, пока не исчезнут развившиеся нежелательные реакции. Дозу и скорость инфузии нельзя изменять без консультации лечащего врача.

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

4.3. Противопоказания

Угрожающая жизни реакция гиперчувствительности к авалглюкозидазе альфа или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, в случае если при проведении повторной инфузии препарата был получен неблагоприятный результат (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для лучшей прослеживаемости биологических лекарственных препаратов название и номер серии вводимого препарата должны быть четко записаны.

Реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию)

У пациентов, получавших Нексвизайм, наблюдались реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.8).

Соответствующие меры медицинской помощи, включая оборудование для сердечно-легочной реанимации, в особенности для пациентов с гипертрофией сердца и пациентов со значительной степенью нарушения дыхательной функции, должны быть в непосредственной доступности при применении препарата Нексвизайм.

При развитии гиперчувствительности тяжелой степени или анафилаксии применение препарата Нексвизайм следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение. Следует учитывать риски и пользу повторного применения препарата Нексвизайм после развития анафилаксии или реакции гиперчувствительности тяжелой степени. Некоторым

пациентам была проведена повторная инфузия с более низкой скоростью введения при использовании дозы ниже рекомендованной. Для пациентов с гиперчувствительностью тяжелой степени может быть рассмотрена процедура десенсибилизации к препарату Нексвизайм. Если принято решение о повторном введении препарата, следует соблюдать особую осторожность и обеспечить возможность проведения соответствующих реанимационных мероприятий. Как только пациент сможет переносить инфузию, дозу можно увеличить до рекомендованной.

Если развиваются реакции гиперчувствительности легкой или средней степени, скорость инфузии можно уменьшить или временно приостановить инфузию.

Инфузионные реакции

При проведении клинических исследований сообщалось, что развитие ИР наблюдалось в любое время в процессе и/или в течение нескольких часов после инфузии препарата Нексвизайм, при этом развитие ИР было более вероятным при более высокой скорости инфузии (см. раздел 4.8).

Пациенты в острой фазе основного заболевания во время выполнения инфузии препарата Нексвизайм могут быть подвержены повышенному риску развития ИР. У пациентов с болезнью Помпе на поздней стадии может наблюдаться нарушение сердечной и дыхательной функции, что подвергает их повышенному риску развития тяжелых осложнений ИР. Антигистаминные препараты, жаропонижающие средства и/или кортикостероиды можно использовать с целью предотвращения развития или уменьшения выраженности ИР. Тем не менее, ИР могут развиваться у пациентов даже после проведения предварительного лечения.

При развитии ИР тяжелой степени, следует рассмотреть возможность немедленного прекращения введения препарата Нексвизайм и начать соответствующее лечение. Следует учитывать преимущества и риски повторного введения препарата Нексвизайм после развития тяжелой ИР. Некоторым пациентам была проведена повторная инфузия с более низкой скоростью введения при использовании дозы ниже рекомендованной. Как только пациент сможет переносить инфузию, дозу можно увеличить до рекомендованной. Если ИР легкой или средней степени развиваются независимо от проведения предварительного лечения, уменьшение скорости инфузии или временное прекращение инфузии может облегчить симптомы (см. раздел 4.8).

Иммуногенность

Связанные с лечением антитела к лекарственному препарату (АТЛП) были зарегистрированы как у пациентов, ранее не получавших ФЗТ (95 %), так и у пациентов, получивших ФЗТ (62 %) (см. раздел 4.8).

ИР и реакции гиперчувствительности могут развиваться независимо от наличия АТЛП.

Большинство ИР и реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени, и их лечили в соответствии с рекомендациями стандартной клинической практики. При проведении клинических исследований образование АТЛП не оказывало влияния на клиническую эффективность (см. раздел 4.8).

Если у пациента отсутствует ответ на терапию, можно рассмотреть возможность проведения исследования на АТЛП. Проведение иммунологических исследований на развитие нежелательных явлений, включая IgG и IgE АТЛП, может быть рассмотрено для пациентов, у которых есть риск развития аллергической реакции или имеется информация о предшествующей анафилактической реакции на применение алглюкозидазы альфа.

Риск острой сердечно-дыхательной недостаточности

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Нексвизайм у пациентов с риском развития перегрузки жидкостью или у пациентов с заболеванием дыхательной системы в острой фазе или с нарушением сердечной и/или дыхательной функции, которым показано ограничение потребления жидкости. Эти пациенты могут подвергаться риску серьезных осложнений со стороны сердечной или дыхательной системы во время проведения инфузии. При проведении инфузии препаратом Нексвизайм должен быть обеспечен мониторинг состояния пациента и доступ к необходимой медицинской помощи. Некоторым пациентам может потребоваться более продолжительное наблюдение с учетом их индивидуальных потребностей.

Сердечная аритмия и внезапная смерть во время общей анестезии при установке центрального венозного катетера

Следует соблюдать осторожность при проведении общей анестезии для установки центрального венозного катетера или для других хирургических вмешательств у пациентов с МБП с гипертрофией сердца.

Проведение общей анестезии пациентам с гликогенозом II типа с МБП и гипертрофией сердца ассоциировалось с сердечной аритмией, включая желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию и брадикардию, которая приводила к остановке сердца, летальному исходу или требовала восстановления сердечной деятельности или дефибрилляции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось. Так как авалглюкозидаза альфа является рекомбинантным белком человека, маловероятно, что она включается в опосредованные цитохромом P450 взаимодействия с другими

лекарственными препаратами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Нексвизайм у беременных женщин отсутствуют. Результаты исследований на животных не указывают на непосредственное неблагоприятное воздействие препарата на репродуктивную функцию. Считается, что косвенные эффекты, наблюдаемые при воздействии на плод у мышей, связаны с анафилактическим ответом на авалглюкозидазу альфа (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека не установлен. Данные, позволяющие сделать вывод о безопасности применения препарата Нексвизайм в период беременности отсутствуют. Препарат Нексвизайм следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск, в том числе для плода.

Лактация

Данные о присутствии препарата Нексвизайм в грудном молоке или о влиянии препарата Нексвизайм на выработку молока или влиянии на младенца отсутствуют. Данные, позволяющие сделать вывод о безопасности применения препарата Нексвизайм в период грудного вскармливания, отсутствуют. Препарат Нексвизайм следует использовать во время грудного вскармливания, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск, в том числе для ребенка, который находится на грудном вскармливании (см. раздел 5.3).

Фертильность

Данные клинических исследований о влиянии препарата Нексвизайм на фертильность у человека отсутствуют. Результаты исследований на животных (мышях) не свидетельствовали об ухудшении фертильности самцов или самок (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Нексвизайм может оказывать несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В связи с тем, что головокружение, гипотензия и сонливость были отнесены к ИР, в день проведения инфузии такие реакции могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.6).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов, получавших препарат Нексвизайм, включали респираторный дистресс-синдром и озноб у 1,4 %

пациентов и головную боль, одышку, гипоксию, отек языка, тошноту, зуд, крапивницу, изменение цвета кожи, чувство дискомфорта в груди, пирексию, повышение или снижение артериального давления, повышение температуры тела, учащение пульса и снижение насыщения кислородом у 0,7 % пациентов. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 60,6 % пациентов, анафилаксия – у 2,8 %, ИР – у 39,4 % пациентов. В общей сложности 4,9 % пациентов, получавших препарат Нексвизайм в клинических исследованиях, полностью прекратили лечение; 2,8 % пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений, которые считались связанными с применением препарата, таких как респираторный дистресс-синдром, дискомфорт в груди, головокружение, кашель, тошнота, приливы, гиперемия глаз и эритема.

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) ($> 5\%$) были зуд (13,4 %), тошнота (12 %), головная боль (10,6 %), сыпь (10,6 %), крапивница (8,5 %), озноб (7,7 %), повышенная утомляемость (7,7 %) и эритема (5,6 %).

Объединенный анализ безопасности на основе данных 4 клинических исследований (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO и LTS13769/NEO-EXT) включал в общей сложности 142 пациента (118 взрослых и 24 пациента детского возраста) (1 пациент детского возраста был напрямую включен в открытый период продолжения лечения в рамках исследования 1), получавших препарат Нексвизайм. НЛР, зарегистрированные у пациентов, получавших препарат Нексвизайм в объединенном анализе данных клинических исследований, перечислены в таблице 2.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции по системно-органным классам представлены по категориям частоты развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В связи с небольшой популяцией пациентов, нежелательные реакции, развившиеся у двух пациентов, классифицированы как частые. В рамках каждой группы, выделенной в зависимости от частоты развития, нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 2: Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, получавших препарат Нексвизайм, согласно результатам объединенного анализа клинических исследований (N = 142)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция (Термин предпочтительного употребления)
инфекционные и паразитарные заболевания	нечасто	конъюнктивит
нарушения со стороны иммунной системы	очень часто	гиперчувствительность
	часто	анафилаксия
нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль
	часто	головокружение
	часто	тремор
	часто	сонливость
	часто	чувство жжения
	нечасто	парестезия
нарушения со стороны органа зрения	часто	гиперемия глаз
	часто	гиперемия конъюнктивы
	часто	зуд в глазах
	часто	отек век
	нечасто	повышенное слезоотделение
нарушения со стороны сердца	часто	тахикардия
	нечасто	желудочковая экстрасистолия
нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	часто	артериальная гипертензия
	часто	приливы (покраснение лица)
	часто	артериальная гипотензия
	часто	цианоз
	часто	приливы жара
	часто	бледность
нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель
	часто	одышка
	часто	респираторный дистресс-синдром
	часто	раздражение горла
	часто	боль в ротоглотке
	нечасто	учащенное дыхание
	нечасто	отек гортани
нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	тошнота
	часто	диарея
	часто	рвота
	часто	отечность губ
	часто	отечность языка
	часто	боль в животе
	часто	боль в верхних отделах живота
	часто	диспепсия

нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	нечасто	оральная гипестезия
	нечасто	оральная парестезия
	нечасто	дисфагия
	часто	зуд
	часто	сыпь
	часто	крапивница
	часто	эритема
	часто	ладонная эритема
	часто	гипергидроз
	часто	эритематозная сыпь
	часто	зудящая сыпь
	часто	бляшка на коже
	нечасто	ангионевротический отек
	нечасто	изменение цвета кожи
нарушения со стороны опорно - двигательной системы	часто	мышечные спазмы
	часто	миалгия
	часто	боль в конечности
общие расстройства и реакции в месте введения	часто	повышенная утомляемость
	часто	озноб
	часто	дискомфорт в груди
	часто	боль
	часто	гриппоподобное состояние
	часто	боль в месте инфузии
	часто	пирексия
	часто	астения
	часто	отек лица
	часто	ощущение холода
	часто	ощущение жара
	часто	медлительность
	нечасто	лицевая боль
	нечасто	гипертермия
	нечасто	экстравазация в месте инфузии
	нечасто	боль в суставе в области инфузии
	нечасто	сыпь в месте инфузии
	нечасто	реакция в месте инфузии
	нечасто	крапивница в месте инфузии
	нечасто	локализованный отек
	нечасто	периферический отек
лабораторные и инструментальные данные	часто	повышение артериального давления
	часто	снижение насыщения крови кислородом
	часто	повышение температуры тела
	нечасто	увеличение частоты сердечных сокращений

	нечасто	аномальные дыхательные шумы
	нечасто	повышение уровня компонента комплемента
	нечасто	повышение уровня иммунных комплексов

Таблица 2 включает нежелательные явления, связанные с лечением, которые считаются вызванными применением авалглюкозидазы альфа на основе ОХЛП алглюкозидазы альфа. В сравнительном исследовании EFC14028/COMET 100 пациентов с БППН в возрасте от 16 до 78 лет, которые ранее не получали ферментозаместительную терапию, получали либо 20 мг/кг препарата Нексвизайм (n = 51), либо 20 мг/кг алглюкозидазы альфа (n = 49). Во время двойного слепого периода с активным контролем длительностью 49 недель серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 2 % пациентов, получавших препарат Нексвизайм, и у 6,1 % пациентов, получавших алглюкозидазу альфа. В общей сложности 8,2 % пациентов, получавших алглюкозидазу альфа при проведении исследования, полностью прекратили лечение в связи с развитием нежелательных реакций; ни один из пациентов в группе, получавшей препарат Нексвизайм, не прекратил лечение полностью. Наиболее частыми НЛР (> 5 %) у пациентов, получавших препарат Нексвизайм, были головная боль, тошнота, зуд, крапивница и повышенная утомляемость.

Из 95 пациентов, которые перешли в открытый период продолжения лечения в рамках исследования EFC14028/COMET, 51 пациент продолжил лечение препаратом Нексвизайм и 44 пациента перешли с терапии алглюкозидазой альфа на терапию препаратом Нексвизайм.

Во время открытого периода продолжения лечения серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 3 (5,8 %) пациентов, продолживших лечение препаратом Нексвизайм на протяжении всего исследования и у 3 (6,8 %) пациентов, которые перешли на лечение препаратом Нексвизайм. Наиболее частые нежелательные реакции (>5 %) у пациентов, продолжающих лечение препаратом Нексвизайм на протяжении всего исследования, включали тошноту, озноб, эритему, зуд и крапивницу. Наиболее частые нежелательные реакции (>5 %) у пациентов, перешедших на терапию препаратом Нексвизайм, были зуд, сыпь, головная боль, тошнота, озноб, повышенная утомляемость и крапивница.

Ни у одного из дополнительных пациентов детского возраста, включенных напрямую в открытый период продолжения лечения, нежелательных реакций зарегистрировано не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность (включая анафилаксию)

В объединенном анализе безопасности у 86 из 142 (60,6 %) пациентов наблюдалось развитие реакций гиперчувствительности, включая реакции гиперчувствительности тяжелой степени у 7 из 142 (4,9 %) и анафилаксию у 4 из 142 (2,8 %) пациентов. Некоторые реакции гиперчувствительности были опосредованы IgE. Признаки и симптомы анафилаксии включали отек языка, гипотензию, гипоксию, респираторный дистресс-синдром, ощущение давления в груди, генерализованный отек, приливы, ощущение жара, кашель, головокружение, дизартрию, чувство стеснения в горле, дисфагию, тошноту, покраснение ладоней, отек нижней губы, приглушенные звуки дыхания, покраснение ступней, отечность языка, зуд ладоней и ступней, снижение уровня насыщения крови кислородом. Симптомы реакций гиперчувствительности тяжелой степени включали отек языка, нарушение дыхания, респираторный дистресс-синдром, генерализованный отек, эритему, крапивницу и сыпь.

Инфузионные реакции

При проведении объединенного анализа безопасности ИР были зарегистрированы примерно у 56 из 142 (39,4 %) пациентов, получавших авалглюкозидазу альфа в клинических исследованиях. ИР тяжелой степени отмечались у 6 из 142 (4,2 %) пациентов, включая такие симптомы, как респираторный дистресс-синдром, гипоксия, дискомфорт в груди, генерализованный отек, отек языка, дисфагия, тошнота, эритема, крапивница и повышение или снижение артериального давления. ИР, зарегистрированные более чем у 1 пациента, включали респираторный дистресс-синдром, дискомфорт в груди, одышку, кашель, снижение насыщения кислородом, раздражение горла, диспепсию, тошноту, рвоту, диарею, отечность губ, отечность языка, эритему, ладонную эритему, сыпь, эритематозную сыпь, зуд, крапивницу, гипергидроз, бляшку на коже, гиперемию глаз, отек век, отек лица, повышение или снижение артериального давления, тахикардию, головную боль, головокружение, тремор, чувство жжения, боль (включая боль в конечностях, боль в верхней части живота, боль в ротоглотке и боль в боку), сонливость, медлительность, повышенную утомляемость, пирексию, гриппоподобное состояние, озноб, приливы, ощущение жара или холода, цианоз и бледность. Большинство ИР были оценены как реакции легкой или средней степени тяжести.

В сравнительном исследовании EFC14028/COMET меньшее количество пациентов с БППН в группе применения авалглюкозидазы альфа сообщили как минимум об 1 ИР (13/51 [25,5 %]) по сравнению с группой применения алглюкозидазы альфа (16/49 [32,7 %]). О тяжелых ИР не сообщалось у пациентов в группе применения авалглюкозидазы альфа, но такие явления были зарегистрированы у 2 пациентов в группе алглюкозидазы альфа (головокружение, нарушение зрения, артериальная гипотензия, одышка, холодный пот и

озноб). Наиболее частыми ИР, возникшими во время лечения (> 2 пациентов) в группе применения авалглюкозидазы альфа, были зуд (7,8 %) и крапивница (5,9 %), а в группе применения алглюкозидазы альфа – тошнота (8,2 %), зуд (8,2 %) и приливы (6,1 %). Большинство ИР, которые наблюдались у 7 (13,7 %) пациентов в группе применения авалглюкозидазы альфа, и у 10 (20,4 %) пациентов в группе применения алглюкозидазы альфа, были легкой степени тяжести.

Во время открытого периода продолжения лечения ИР были зарегистрированы у 12 (23,5 %) пациентов, продолжавших лечение препаратом Нексвизайм на протяжении всего исследования; ИР, наблюдаемые более чем у 1 пациента, включали тошноту, озноб, эритему, зуд, пирексию, крапивницу, сыпь и гиперемию глаз. ИР были зарегистрированы у 22 (50 %) пациентов, переведенных на терапию препаратом Нексвизайм; ИР, зарегистрированные более чем у 1 пациента, включали зуд, головную боль, сыпь, тошноту, озноб, повышенную утомляемость, крапивницу, респираторный дистресс-синдром, ощущение холода, дискомфорт в груди, эритему, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, бляшку на коже, чувство жжения, отечность губ и отечность языка. Количество ИР в обеих группах со временем уменьшалось.

Иммуногенность

Частота развития АТЛП при применении авалглюкозидазы альфа у пациентов с болезнью Помпе, получавших препарат Нексвизайм, представлена в таблице 3. Медиана времени развития сероконверсии составила 8,3 недели.

У взрослых пациентов, не получавших ранее лечение, развитие ИР наблюдалось вне зависимости от наличия/отсутствия АТЛП. Увеличение частоты развития ИР и гиперчувствительности наблюдалось при более высоких титрах IgG АТЛП. У пациентов, ранее не получавших лечение, наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития ИР при увеличении титра АТЛП, при этом самая высокая частота развития ИР (69,2 %) была при высоком максимальном титре АТЛП $\geq 12\ 800$, по сравнению с частотой в 33,3 % у пациентов со средним титром АТЛП 1600–6400; частота развития ИР составила 14,3 % у пациентов с низким титром АТЛП 100–800 и 33,3 % у пациентов с отрицательным результатом исследования на наличие АТЛП. Среди взрослых пациентов, получавших ФЗТ, частота развития ИР и гиперчувствительности была выше у тех пациентов, у которых наблюдалось появление АТЛП при проведении терапии, по сравнению с пациентами, у которых АТЛП отсутствовали. У 1 пациента, ранее не получавшего лечение, и у 2 пациентов, который ранее получали лечение, развилась анафилаксия. Частота развития ИР была сопоставимой у детей с положительным и отрицательным статусом наличия АТЛП. У

одного пациента детского возраста, ранее получавшего лечение, развилась анафилаксия (см. раздел 4.4).

В клиническом исследовании EFC14028/COMET у 81 из 96 (84,4 %) пациентов образовались АТЛП. У большинства пациентов титр АТЛП находился в диапазоне от низкого до среднего, при этом у 7 пациентов был зарегистрирован высокий устойчивый титр антител к препарату Нексвизайм. Результаты оценки перекрестной реактивности АТЛП на 49 неделе лечения показали, что у 3 (5,9 %) пациентов вырабатывались антитела с перекрестной реактивностью к алглюкозидазе альфа и препарату Нексвизайм. У пациентов с высоким титром наблюдалась вариабельность влияния на фармакокинетику, фармакодинамику и показатели эффективности, однако у большинства пациентов отсутствовало клинически значимое влияние АТЛП на эффективность (см. раздел 5.2).

Таблица 3: Развитие АТЛП, связанное с проводимым лечением, в популяции пациентов с БППН и МБП.

	Нексвизайм			
	Пациенты, ранее не получавшие лечения	Пациенты, которые ранее уже получали лечение ^b		
	АТЛП к авалглюкозидазе альфа ^a	АТЛП к авалглюкозидазе альфа		
	Взрослые пациенты	Взрослые пациенты	Дети	Дети
	20 мг/кг 1 раз в 2 недели	20 мг/кг 1 раз в 2 недели	20 мг/кг 1 раз в 2 недели	40 мг/кг 1 раз в 2 недели
	(N=62) N (%)	(N = 58) N (%)	(N = 6) N (%)	(N = 16) N (%)
АТЛП на исходном уровне	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
АТЛП, возникшие в ходе лечения	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Нейтрализующее антитело (НАТ)				
Оба типа НАТ	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Только ингибирование активности ферментов	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Только ингибирование поглощения ферментов	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5)

^aВключая двух детей.

^bПациенты, ранее получавшие лечение алглюкозидазой альфа до или во время клинического исследования в течение 0,9-9,9 года для взрослых пациентов и в течение 0,6-11,8 года для пациентов детского возраста.

Дети

Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные при проведении клинических исследований у детей (19 детей с МБП в возрасте от 1 до 12 лет (средний возраст 6,8) и 2

пациента детского возраста (в возрасте 9 и 16 лет) с БППН, были аналогичны таковым, наблюдаемым у взрослых.

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

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

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения.

тел.: +7 800 550 99 03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9 Передозировка

Чрезмерная скорость инфузии препарата Нексвидайм может привести к приливу жара. При проведении клинического исследования дети получали дозы до 40 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели, при этом после применения более высоких доз не было выявлено никаких специфических признаков и симптомов. Информацию о контроле и лечении нежелательных реакций см. в разделах 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушения обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: A16AB22

Механизм действия

Авалглюкозидаза альфа – это рекомбинантная кислая α -глюкозидаза человека (рЧКАГ), которая является экзогенным источником КАГ. Авалглюкозидаза альфа представляет собой модификацию алглюкозидазы альфа, в которой примерно 7 гексаманнозных структур, каждая из которых содержит 2 концевых маннозо-6-фосфатных (бис-М6Р) фрагмента, конъюгированных с остатками окисленной сиаловой кислоты на алглюкозидазе альфа. Авалглюкозидаза альфа содержит в 15 раз больше маннозо-6-фосфатных (М6Р) фрагментов по сравнению с алглюкозидазой альфа. Повышение уровня бис-М6Р в рЧКАГ обеспечивает

механизм стимулирования ее поглощения тканями диафрагмы и других скелетных мышц посредством катионнезависимого рецептора М6Р, где она может вызывать разрушение лизосомального гликогена и снижать степень повреждения тканей. Было установлено, что связывание с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клетки происходит посредством углеводных групп в молекуле КАГ, после чего молекула КАГ поглощается и транспортируется в лизосомы, где она подвергается протеолитическому расщеплению, что приводит к повышению ферментативной активности при разрушении лизосомального гликогена.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования у пациентов с БППН

Исследование 1, EFC14028/COMET, было многонациональным многоцентровым рандомизированным двойным слепым исследованием, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения препарата Нексвизайм и алглюкозидазы альфа у 100 пациентов с БППН, которые ранее не получали лечение, в возрасте от 16 до 78 лет на момент начала лечения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на основе исходного показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пола, возраста и страны для получения 20 мг/кг препарата Нексвизайм или алглюкозидазы альфа 1 раз каждые 2 недели в течение 12 месяцев (49 недель).

Исследование 1 включало открытый период продолжения лечения, когда все пациенты в группе применения алглюкозидазы альфа были переведены на терапию препаратом Нексвизайм и продолжали лечение по крайней мере до 145-й недели. В общей сложности 95 пациентов перешли в открытый период (51 пациент из группы применения препарата Нексвизайм и 44 пациента из группы применения алглюкозидазы альфа). Дополнительный пациент детского возраста был включен напрямую в период продолжения лечения препаратом Нексвизайм.

Основной конечной точкой исследования 1 было изменение ФЖЕЛ в процентах от должного (пдФЖЕЛ) в вертикальном положении относительно исходного уровня в течение периода продолжительностью 12 месяцев (49-я неделя). На 49-й неделе среднее изменение, рассчитанное МНК (СО) в отношении пдФЖЕЛ (%), для пациентов, получавших препарат Нексвизайм и алглюкозидазу альфа, составило 2,89 % (0,88) и 0,46 % (0,93) соответственно. Клинически значимая разница средних значений, полученных с помощью МНК, составила 2,43 % (95 % ДИ: -0,13, 4,99) между пдФЖЕЛ (%) при применении препарата Нексвизайм и алглюкозидазы альфа; она превышала предварительно определенный предел не меньшей эффективности, равный -1,1, и достигала показателя статистической не меньшей эффективности ($p = 0,0074$). В исследовании не была

продемонстрирована статистическая значимость превосходства ($p = 0,0626$), а исследование дополнительных конечных точек проводилось без корректировки множественности.

Результаты анализа основной конечной точки подробно описаны в таблице 4.

У пациентов, перешедших с терапии алглукозидазой альфа на терапию препаратом Нексвизайм после 49-й недели, изменение средних значений % от должной ФЖЕЛ, рассчитанных МНК, на 145-й неделе относительно 49-й недели составило 0,81 (1,08) (95 % ДИ: -1,32; 2,95). В группе применения алглукозидазы альфа после перехода на терапию препаратом Нексвизайм наблюдалась стабилизация значений % от должной ФЖЕЛ, которые были сопоставимы с таковыми в группе применения препарата Нексвизайм на 145-й неделе. У пациентов, которые продолжали лечение препаратом Нексвизайм, сохранялось улучшение значения % от должной ФЖЕЛ относительно исходного уровня.

Таблица 4: Среднее изменение относительно исходного уровня, рассчитанное с помощью МНК, до 49-й недели для показателя ФЖЕЛ (%) в вертикальном положении

		Нексвизайм (n=51)	Алглукозидаза альфа (n = 49)
Форсированная жизненная емкость легких (прогнозируемая доля, %) в вертикальном положении			
Исходный уровень до начала лечения	Среднее значение (CO)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
Неделя 13	Среднее изменений относительно исходного уровня, рассчитанное МНК (CO)	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
Неделя 25	Среднее изменений относительно исходного уровня, рассчитанное МНК (CO)	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
Неделя 37	Среднее изменений относительно исходного уровня, рассчитанное МНК (CO)	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
Неделя 49	Среднее значение (CO)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Ожидаемое изменение относительно исходного уровня до 49-й недели (MMRM)	Среднее изменений относительно исходного уровня, рассчитанное по МНК (CO)	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Ожидаемая разница между группами в изменении относительно исходного уровня до 49-й недели (MMRM)	Среднее значение, рассчитанное по МНК (95 % ДИ) значение p^b значение p^c	2,43 ^a (-0,13, 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM – смешанная модель повторных измерений.

^aНа основе модели MMRM модель включает исходный показатель пдФЖЕЛ (%) в качестве непрерывной переменной), пол, возраст (в годах на исходном уровне), группу лечения, визит, взаимодействие между группой лечения и визитом в качестве фиксированных эффектов.

^bПредел не меньшей эффективности составляет -1,1 %.

^cПревосходство достигнуто не было.

Ключевой дополнительной конечной точкой исследования 1 было изменение общего пройденного расстояния за 6 минут (6-минутный тест ходьбы, 6MWT) относительно исходного уровня через 12 месяцев (49-я неделя). На 49-й неделе среднее изменение, рассчитанное с помощью МНК, относительно исходного уровня (СО) в 6MWT для пациентов, получавших препарат Нексвизайм и алглукозидазу альфа, составило 32,21 м (9,93) и 2,19 м (10,40) соответственно. Клинически значимая разница средних значений, полученных с помощью МНК, составила 30,01 м (95 % ДИ: 1,33;58,69), что свидетельствовало о численном улучшении при применении препарата Нексвизайм по сравнению с применением алглукозидазы альфа. Результаты теста 6MWT подробно описаны в таблице 5.

Для пациентов, которые перешли с терапии алглукозидазой альфа на терапию препаратом Нексвизайм после 49-й недели, изменение среднего результата теста 6MWT (пройденное расстояние в метрах), рассчитанное МНК, на 145-й неделе относительно 49-й недели составило -2,3 м (10,6) (95% ДИ: -23,2; 18,7). На 145-й неделе наблюдалась стабилизация результата теста 6MWT после перехода с терапии алглукозидазой альфа на терапию препаратом Нексвизайм. В группе применения препарата Нексвизайм наблюдалось улучшение относительно исходного уровня.

Вспомогательными дополнительными конечными точками исследования были максимальное давление на вдохе (MIP), максимальное давление на выдохе (MEP), суммарная оценка ручной динамометрии (HND), общий балл быстрого теста двигательной функции (QMFT) и SF-12 (опросник, посвященный качеству жизни, связанному с состоянием здоровья, с учетом как физического, так и умственного компонентов). Результаты для этих конечных точек подробно описаны в таблице 5.

У пациентов с БППН в возрасте от 16 до 78 лет, которые ранее не получали лечение, которые начали получать препарат Нексвизайм в дозе 20 мг/кг 1 раз в 2 недели, изменение среднего уровня (SD) тетрасахарида гексозы в моче на 49-й неделе относительно исходного уровня составило -53,90 % (24,03), которое сохранялось на 145-й неделе на уровне -53,35 % (72,73) у пациентов, продолжавших лечение препаратом Нексвизайм. У пациентов, которые начали получать алглукозидазу альфа в дозе 20 мг/кг 1 раз в 2 недели, изменение

среднего уровня (SD) тетрасахарида гексозы в моче на 49-й неделе относительно исходного уровня составило –10,8 % (32,33), и отмечалось дополнительное снижение до –48,04 % (41,97) на 145-й неделе после перехода с терапии алглүкозидазой альфа на терапию препаратом Нексвизайм.

Таблица 5: Среднее изменение, полученное с помощью МНК, относительно исходного уровня до 49-й недели для вспомогательных дополнительных конечных точек.

Конечная точка	Среднее изменение, рассчитанное МНК (CO), при применении препарата Нексвизайм	Алглүкозидаза альфа Среднее изменение, рассчитанное МНК (CO)	Разность средних значений, рассчитанная с помощью МНК (95 % ДИ)
Расстояние, пройденное за 6 минут (6MWT), при проведении теста с ходьбой (в метрах) ^{a, b}	32,21 ^d (9,93)	2,19 ^d (10,40)	30,01 ^d (1,33; 58,69)
Максимальное давление на вдохе (доля от прогнозируемого, %) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Максимальное давление на выдохе (доля от прогнозируемого, %) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Суммарный балл ручной динамометрии (HND)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (- 26,56; 240,5)
Быстрая проверка двигательной функции (QMFT), общий балл	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Опросник качества жизни, связанного с состоянием здоровья (SF-12)	Компонент физического здоровья ^d : 2,37 (0,99);	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)
	Компонент психического здоровья ^e : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)

^a Модель MMRM для расстояния в тесте 6MWT корректируют с учетом расстояния 6MWT на исходном уровне, исходного прогнозируемого показателя ФЖЕЛ (%) и исходного показателя 6MWT (пройденное расстояние в метрах), возраста (в годах, на исходном уровне), пола, группы лечения, визита и взаимодействия между визитами и лечением в качестве фиксированных эффектов.

^b Среднее изменение, рассчитанных МНК (CO), на 13-ой, 25-ой и 37-ой неделях относительно исходного уровня составили 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) и 28,43 (9,06) соответственно в группе применения авалглүкозидазы и 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) и 15,49 (9,48) соответственно в группе применения алглүкозидазы альфа.

^c Апостериорный анализ чувствительности за исключением 4 пациентов (по 2 в каждой группе лечения) с супрафизиологическими исходными значениями MIP и MEP.

^d Индекс физического здоровья.

^e Индекс психического здоровья.

В открытом неконтролируемом исследовании пациентов с БППН показатели ФЖЕЛ (прогнозируемое значение, %) и 6MWT свидетельствовали о сохранении эффекта во время

долгосрочного лечения авалглюкозидазой альфа в дозе 20 мг/кг 1 раз каждые 2 недели в течение периода до 6 лет.

Клинические исследования при участии пациентов с МБП

Исследование 2 (ACT14132/mini-COMET) представляло собой открытое многоцентровое международное исследование II фазы с использованием возрастающих доз для оценки применения препарата Нексвизайм у пациентов детского возраста с МБП (в возрасте от 1 до 12 лет) с ухудшением клинического ответа или субоптимальный клинический ответ при применении алглюкозидазы альфа. В исследование было включено 22 пациента: в когорте 1 наблюдалось снижение клинического ответа у 6 пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг/кг один раз в две недели в течение 25 недель; в когорте 2 наблюдалось снижение клинического ответа у 5 пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/кг один раз в две недели в течение 25 недель; в когорте 3 наблюдался субоптимальный клинический ответ у 11 пациентов, получавших либо препарат Нексвизайм в дозе 40 мг/кг один раз в две недели в течение 25 недель (5 пациентов), либо алглюкозидазу альфа в стабильной дозе, которую они использовали до начала исследования (от 20 мг/кг один раз в две недели до 40 мг/кг еженедельно) в течение 25 недель (6 пациентов).

Основная цель исследования 2 заключалась в оценке безопасности и переносимости применения препарата Нексвизайм. Дополнительной целью являлась оценка эффективности препарата Нексвизайм. Данные свидетельствовали о стабилизации или улучшении результатов эффективности на основе измерений общей моторной функции-88 (GMFM-88), быстрого теста моторной функции (QMFT), оценки индекса инвалидизации детей при болезни Помпе (Pompe-PEDI), массы левого желудочка (МЛЖ), измерения положения век у пациентов, у которых ранее наблюдалось ухудшение клинических симптомов или недостаточный контроль заболевания при применении алглюкозидазы альфа. Эффект лечения был более выраженным при применении дозы 40 мг/кг один раз в две недели по сравнению с применением дозы 20 мг/кг один раз в две недели. У двоих из шести пациентов, получавших препарат Нексвизайм в дозе 20 мг/кг один раз в две недели (когорта 1), наблюдалось дальнейшее прогрессирование клинических симптомов, поэтому было проведено повышение дозы с 20 до 40 мг/кг один раз в две недели на 55-й и 61-й неделях соответственно. Все пациенты, получавшие дозу 40 мг/кг один раз в две недели, поддерживали эту дозу на протяжении всего исследования без дальнейшего ухудшения клинических симптомов.

У пациентов детского возраста с МБП (в возрасте < 18 лет), у которых на фоне терапии алглюкозидазой альфа наблюдалось либо ухудшение клинических симптомов (когорта 2), либо субоптимальный клинический ответ (когорта 3) при приеме Нексвизайма в дозе

40 мг/кг один раз в две недели среднее изменение (СО, %) содержания гексозотетрасахаридов в моче относительно исходного уровня составило -40,97 % (16,72) и -37,48 % (17,16) соответственно через 6 месяцев терапии. У пациентов, у которых ранее наблюдалось ухудшение клинических симптомов при лечении препаратом Нексвизайм в дозе 20 мг/кг один раз в две недели, среднее изменение (СО, %) при повышении дозировки до 40 мг/кг массы тела раз в две недели составило 0,34 % (42,09).

Долгосрочные эффекты лечения препаратом Нексвизайм были оценены у 10 пациентов на 49-й неделе, 8 пациентов на 73-й неделе и 3 пациентов на 97-й неделе. У пациентов с МБП, у которых ранее наблюдалось ухудшение клинических симптомов при применении алглукозидазы альфа, эффективность в отношении степени выраженности ряда симптомов, включая двигательную функцию, массу левого желудочка сердца и измерения положения век, сохранялась до 2 лет.

Дети

Девятнадцать пациентов детского возраста (от 1 до 12 лет) с МБП, ранее получавших алглукозидазу альфа, получали препарат Нексвизайм (см. разделы 4.2 и 4.8); и два пациента детского возраста (9 и 16 лет) с БППН также получали препарат Нексвизайм.

5.2 Фармакокинетика

Пациенты с болезнью Помпе с поздним началом (БППН)

Фармакокинетику авалглукозидазы альфа оценивали в популяционном анализе 75 пациентов с БППН в возрасте от 16 до 78 лет, которые получали от 5 до 20 мг/кг авалглукозидазы альфа один раз в две недели.

Пациенты с младенческой формой болезни Помпе (МБП)

Фармакокинетика авалглукозидазы альфа была охарактеризована на основе данных 16 пациентов в возрасте от 1 до 12 лет, получавших авалглукозидазу альфа, включая 6 пациентов, получавших 20 мг/кг, и 10 пациентов, получавших 40 мг/кг один раз в две недели. Все пациенты ранее уже получали лечение.

Всасывание

У пациентов с БППН при 4-часовой внутривенной инфузии в дозе 20 мг/кг один раз в две недели средняя C_{max} и средняя AUC_{2W} составляли 273 мкг/мл (24 %) и 1220 мкг·ч/мл (29 %) соответственно.

У пациентов с МБП при 4-часовой внутривенной инфузии в дозе 20 мг/кг один раз в две недели и 7-часовой внутривенной инфузии в дозе 40 мг/кг один раз в две недели средняя C_{max} варьировала от 175 до 189 мкг/мл для дозы 20 мг/кг и от 205 до 403 мкг/мл для дозы 40 мг/кг. Среднее значение AUC_{2W} составляло от 805 до 923 мкг·час/мл при применении дозы 20 мг/кг и от 1720 до 2630 мкг·час/мл при применении дозы 40 мг/кг.

Распределение

Результат прогнозирования для пациентов с БППН при использовании типичной популяционной ФК-модели позволил предположить, что объем распределения авалглюкозидазы альфа в центральном компартменте составит 3,4 л.

У пациентов с МБП, получавших авалглюкозидазу альфа в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг один раз в две недели, средний объем распределения в равновесном состоянии составлял от 3,5 до 5,4 л.

Выведение

У пациентов с БППН согласно данным типичной популяционной ФК-модели линейный клиренс составлял 0,87 л/ч.

После применения 20 мг/кг один раз в две недели средний период полувыведения из плазмы составил 1,55 часа.

У пациентов с МБП, получавших авалглюкозидазу альфа в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг один раз в две недели, средний клиренс в плазме составлял от 0,53 до 0,70 л/ч, а средний период полувыведения из плазмы – от 0,60 до 1,19 часа.

Линейность/отсутствие линейности

Воздействие авалглюкозидазы альфа увеличивалось пропорционально дозе от 5 до 20 мг/кг у пациентов с БППН и от 20 до 40 мг/кг у пациентов с МБП. После применения один раз в две недели накопления не наблюдалось.

Иммуногенность

В исследовании 1 (EFC14028/COMET) у 95,2 % (59 из 62) пациентов, которые получали препарат Нексвизайм, наблюдалось образование АТЛП, связанное с проводимым лечением. Учитывая вариабельность титров АТЛП, четкой тенденции в отношении максимального титра АТЛП и влияния АТЛП на ФК у пациентов на 49-й неделе не наблюдалось.

Особые группы пациентов

Результат популяционного анализа фармакокинетики пациентов с БППН свидетельствовал о том, что масса тела, возраст и пол не оказывают значимого влияния на фармакокинетику авалглюкозидазы альфа.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетику авалглюкозидазы альфа не изучали у пациентов с нарушением функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальное исследование влияния нарушения функции почек на фармакокинетику авалглюкозидазы альфа не проводили. На основе результатов популяционного

фармакокинетического анализа данных 75 пациентов с БППН, получавших дозу 20 мг/кг, включая 6 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации от 60 до 89 мл/мин на исходном уровне), не наблюдалось значимого влияния нарушения функции почек на экспозицию авалглюкозидазы альфа.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Данные доклинических исследований свидетельствуют об отсутствии особой опасности для человека, что подтверждается результатами традиционных исследований токсичности многократных доз, которые включали конечные точки фармакологической безопасности.

Авалглюкозидаза альфа не вызвала нежелательных эффектов в комбинированном исследовании фертильности самцов и самок мышей при использовании в дозе до 50 мг/кг внутривенно через день (в 9,4 раза выше постоянной AUC человека при рекомендуемой двухнедельной дозе 20 мг/кг для пациентов с БППН) (см. раздел 4.6).

При проведении исследования эмбриофетальной токсичности на мышах введение авалглюкозидазы альфа при использовании самой высокой дозы 50 мг/кг/сут (в 17 раз выше постоянной AUC человека при рекомендуемой двухнедельной дозе 20 мг/кг для пациентов с БППН) вызывало материнскую токсичность, связанную с иммунологическим ответом (включая анафилактический ответ). Применение этой дозы также вызвало повышение показателя постимплантационных потерь и среднего числа поздних резорбций. Авалглюкозидаза альфа не проникает через плаценту у мышей, что позволяет предположить, что воздействие на эмбрион и плод были связаны с токсичностью для матери посредством иммунологического ответа. Не наблюдалось пороков или отклонений в развитии.

При проведении исследования эмбриофетальной токсичности на кроликах, которым вводили авалглюкозидазу альфа в дозе до 100 мг/кг/день внутривенно (в 91 раз больше, чем у человека в стационарном состоянии AUC при рекомендованной двухнедельной дозе 20 мг/кг для пациентов с БППН), нежелательных эффектов не наблюдалось.

В исследовании токсичности в рамках пре- и постнатального развития на мышах после введения авалглюкозидазы альфа один раз через день нежелательных явлений не наблюдалось. Для сохранения репродуктивной функции самок, а также жизнеспособности и роста потомства доза NOAEL составила 50 мг/кг через день внутривенно.

Молодые особи мышей как правило хорошо переносили применение авалглюкозидазы альфа при введении в течение 9 недель в дозах до 100 мг/кг один раз в две недели внутривенно (приблизительно в 2–5 раз выше постоянной AUC человека при рекомендуемой двухнедельной дозе 40 мг/кг для пациентов с МБП). Однако самой высокой

дозы, испытанной на молодых животных, недостаточно, чтобы исключить потенциальный риск для пациентов с МБП при дозе 40 мг/кг, исходя из предела воздействия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Глицин

Маннитол

Полисорбат 80

6.2 Несовместимость

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

6.3 Срок годности

Невскрытые флаконы

4 года.

Восстановленный раствор препарата (концентрат)

Химическая, физическая и микробиологическая стабильность препарата после восстановления была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C. С точки зрения микробиологической чистоты после восстановления лиофилизата рекомендуется немедленно провести разведение. Если восстановленный раствор препарата не был сразу разведен, соблюдение времени и условий хранения концентрата до разведения являются ответственностью пользователя и обычно не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C.

Раствор для инфузии

Химическая, физическая и микробиологическая стабильность препарата после разведения была продемонстрирована в диапазоне концентраций от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C, а затем в течение 9 часов при комнатной температуре (до 25 °C) до проведения инфузии.

С точки зрения микробиологической чистоты препарата, препарат необходимо использовать непосредственно после разведения. Если препарат не был использован немедленно, время и условия хранения являются ответственностью пользователя и обычно не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C, а затем 9 часов при комнатной

температуре (до 25 °С) до проведения инфузий. Разведение следует проводить в контролируемых и прошедших валидацию асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат в количестве, эквивалентном 100 мг действующего вещества, во флаконе из прозрачного бесцветного стекла I-го класса вместимостью 20 мл, укупоренном пробкой силиконизированной хлорбутиловой эластомерной и обжатом 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 уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Флаконы предназначены исключительно для однократного применения.

Восстановление

Приготовление раствора необходимо проводить с соблюдением надлежащих правил асептики.

1. Определите количество флаконов, содержимое которых необходимо восстановить, исходя из массы тела конкретного пациента и рекомендованной дозы 20 мг/кг или 40 мг/кг.

Масса пациента (кг) × доза (мг/кг) = доза пациента (в мг). Доза для пациента (в мг), разделенная на 100 мг/флакон = количество флаконов для восстановления. Если количество флаконов представляет собой дробное число, то его округляют до следующего целого числа.

Например, масса тела пациента (16 кг) × доза (20 мг/кг) = доза пациента (320 мг).

320 мг делят на 100 мг/флакон = 3,2 флакона, значит, необходимо восстановить содержимое 4 флаконов.

Например, масса тела пациента (16 кг) × доза (40 мг/кг) = доза пациента (640 мг).

640 мг делят на 100 мг/флакон = 6,4 флакона, значит, необходимо восстановить содержимое 7 флаконов.

2. Извлеките из холодильника необходимое количество флаконов для инфузии примерно за 20 минут до восстановления, чтобы они могли нагреться до комнатной температуры.

3. Восстановите содержимое каждого флакона путем медленного введения 10,0 мл стерильной воды для инъекций. Воду для инъекций следует добавлять во флакон **медленно по каплям по внутренней стенке флакона**. Каждый флакон **осторожно** наклоняют и поворачивают. Нельзя переворачивать, интенсивно крутить или встряхивать флакон. Восстановленный раствор в каждом флаконе имеет концентрацию 100 мг/10 мл (или 10 мг/мл).
4. Перед использованием визуально оцените раствор на наличие твердых частиц и изменение цвета. Если при визуальном осмотре наблюдаются непрозрачные частицы или видно, что раствор изменил цвет, его не следует использовать. Необходимо дождаться полного восстановления и исчезновения видимых частиц лиофилизата.

Разведение

1. Разведите восстановленный раствор препарата в 5 % растворе глюкозы до достижения конечной концентрации от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл (рекомендуемый общий объем инфузии в зависимости от массы тела пациента указан в таблице 1).
2. Медленно извлеките из каждого флакона объем восстановленного раствора, рассчитанный в соответствии с массой тела пациента.
3. Медленно добавьте восстановленный раствор в 5 % раствор глюкозы, избегая взбалтывания, встряхивания, вспенивания содержимого инфузионного мешка и попадания воздуха в инфузионный мешок.
4. Аккуратно переверните или сожмите мешок для перемешивания инфузионного раствора.
5. При внутривенном введении препарата Нексвизайм рекомендуется использовать встроенный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм с низким связыванием белков.
После завершения инфузии промойте линию для внутривенного введения 5 % раствором глюкозы в воде.
6. Не вводите препарат Нексвизайм одновременно с другими препаратами.

Таблица 6: Прогнозируемые объемы внутривенной инфузии для введения препарата Нексвизайм в зависимости от массы тела пациента при использовании доз 20 и 40 мг/кг.

Диапазон массы тела пациента (кг)	Общий объем инфузии при дозе 20 мг/кг (мл)	Общий объем инфузии при дозе 40 мг/кг (мл)
1,25–5	50	50
5,1–10	50	100
10,1–20	100	200
20,1–30	150	300
30,1–35	200	400
35,1–50	250	500
50,1–60	300	600
60,1–100	500	1000

100,1–120	600	1200
120,1–140	700	1400
140,1–160	800	1600
160,1–180	900	1800
180,1–200	1000	2000

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с требованиями локального законодательства.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Санофи Б.В., Нидерланды

адрес: Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, the Netherlands

тел.: +31 (0) 20 24 54 000

факс: + 31 (0) 24 53 331

адрес электронной почты: info.nl@sanofi.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации:

АО «Санофи Россия».

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

тел.: +7 (495) 721-14-00.

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002078)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 31 марта 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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