

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

Ламзеде, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

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

Велманаза альфа является рекомбинантной формой человеческой альфа-маннозидазы. Она продуцируется клетками яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: велманаза альфа.

В одном флаконе содержится 10 мг велманазы альфа.

1 мл восстановленного раствора содержит 2 мг велманазы альфа (10 мг/5 мл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата (на флакон): динатрия гидрофосфата дигидрат – 3,1 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,115 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

От белого до почти белого цвета лиофилизат, плотно прилегающий к стенкам флакона.

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

Препарат Ламзеде показан для проведения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) при лечении неневрологических симптомов у детей, подростков и взрослых с альфа-маннозидозом легкой или средней степени тяжести.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Ламзеде должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с альфа-маннозидозом или применения ФЗТ при других лизосомных болезнях накопления. Введение препарата Ламзеде должно осуществляться медицинским персоналом, обученным проведению ФЗТ и оказанию неотложной медицинской помощи.

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Ламзеде составляет 1 мг/кг массы тела и вводится один раз в неделю путем внутривенной инфузии с контролируемой скоростью введения. В отношении скорости введения см. подраздел «Способ применения».

Проведение инфузии препарата Ламзеде в домашних условиях может быть рассмотрено у пациентов, которые хорошо переносят инфузионное введение препарата. Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях должно приниматься после оценки рисков и на основании рекомендаций лечащего врача. В случае развития реакций, связанных с инфузией (РСИ), включая реакции гиперчувствительности или анафилактические реакции, во время инфузионного введения препарата в домашних условиях, необходимо немедленно уменьшить скорость инфузии или остановить инфузию препарата, учитывая степень тяжести инфузионных реакций, и необходимо обратиться к врачу. Доза и скорость инфузии в домашних условиях должны оставаться такими же, как и в условиях стационара; их можно менять только под руководством медицинского персонала и лечащего врача.

Перед началом инфузии в домашних условиях лечащий врач и/или медсестра должны провести соответствующее обучение пациента и/или лица, осуществляющего уход за пациентом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

Нет доступных данных по применению препарата у пациентов пожилого возраста.

Дети

Режим дозирования для детей не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Только для внутривенных инфузий.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Восстановленный раствор препарата Ламзеде следует вводить с использованием инфузионной помпы через фильтр с низким уровнем связывания белка, с диаметром пор 0,22 мкм. Продолжительность инфузии следует рассчитывать индивидуально с учетом максимальной скорости инфузии 25 мл/час, чтобы контролировать белковую нагрузку. Продолжительность инфузии должна составлять не менее 50 минут. Уменьшать скорость инфузии можно, когда это клинически целесообразно по мнению врача, например, в начале лечения или в случае возникновения ранее реакций, связанных с инфузией.

Для расчета скорости инфузии и времени инфузии в зависимости от массы тела пациента, см. таблицу в разделе 6.6.

Пациент с учетом клинического состояния и по решению врача должен находиться под наблюдением медицинского работника для своевременного выявления РСИ, как минимум, в течение 1 часа после инфузии. Для дополнительных инструкций, см. раздел 4.4.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к велманазе альфа или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует периодически проводить оценку эффективности лечения велманазой альфа и в случае, если не наблюдается благоприятного эффекта, следует рассмотреть вопрос о его прекращении.

В связи с тем, что с течением времени при альфа-маннозидозе происходит прогрессирование поражения органов-мишеней, становится все труднее с помощью ФЗТ добиться обратного развития поражений или продемонстрировать положительную динамику. Как и другие препараты для ФЗТ велманазы альфа не проникает через гематоэнцефалический барьер. Лечащий врач должен учитывать, что введение велманазы альфа не может воздействовать на необратимые изменения, такие как деформации скелета, множественные дизостозы, неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения.

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях сообщалось о развитии у пациентов реакций гиперчувствительности. При введении велманазы альфа должны иметься возможности для оказания экстренной медицинской помощи при неотложных состояниях. При возникновении серьезных аллергических или анафилактических реакций рекомендуется немедленное прекращение введения велманазы альфа и проведение мероприятий в соответствии с действующими медицинскими стандартами по оказанию экстренной медицинской помощи.

Реакции, связанные с инфузией

Введение велманазы альфа может приводить к развитию РСИ, включающих анафилактоидные реакции (см. раздел 4.8). РСИ, наблюдавшиеся в клинических исследованиях велманазы альфа, характеризовались быстрым развитием симптомов и были от легких до среднетяжелых по интенсивности.

Лечение РСИ определяется тяжестью реакции и включает снижение скорости инфузии и применение лекарственных препаратов, таких как антигистаминные, жаропонижающие и/или глюкокортикостероиды, и/или прекращение введения препарата Ламзеде и возобновление его введения с увеличением продолжительности инфузии. Премедикация антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами может предотвратить развитие инфузионных реакций в тех случаях, когда ранее при введении препарата потребовалось проведение симптоматической терапии. Во время клинических исследований большинство пациентов обычно не получали премедикацию перед инфузией велманазы альфа.

В случае развития во время проведения инфузии или сразу после нее таких симптомов, как ангионевротический отек (отек языка и горла), обструкция верхних дыхательных путей или гипотония, следует заподозрить развитие анафилактической или анафилактоидной реакции. В таком случае может быть рекомендовано лечение антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами. В наиболее тяжелых случаях необходимо следовать действующим медицинским стандартам по оказанию экстренной медицинской помощи.

После инфузии пациенты должны оставаться под медицинским наблюдением на предмет развития РСИ в течение одного часа или по решению лечащего врача в течение более длительного времени.

Иммуногенность

Образование антител, наблюдавшееся при терапии велманазой альфа, может играть роль в развитии РСИ. Чтобы дополнительно оценить взаимосвязь с образованием антител в случаях развития тяжелых РСИ или отсутствия/потери лечебного эффекта, пациенты могут быть протестированы на наличие антител к велманазе альфа. В случае ухудшения состояния пациента на фоне ФЗТ, следует рассмотреть возможность прекращения этого лечения.

Существует потенциальная возможность иммуногенности.

В поисковых и базовом клинических исследованиях у 8 пациентов из 33 (24 %) в разное время лечения вырабатывались антитела класса IgG к велманазе альфа.

В клиническом исследовании, проведенном у детей с участием пациентов младше 6 лет, у 4 пациентов из 5 (80 %) образовались антитела класса IgG к велманазе альфа. В этом исследовании тест на иммуногенность проводился другим и более чувствительным методом, поэтому частота определения антител класса IgG к велманазе альфа была выше и не была сопоставимой с данными предыдущих исследований.

Не было выявлено четкой корреляции между титрами антител IgG к велманазе альфа и снижением эффективности или возникновением анафилактических или других реакций гиперчувствительности на введение препарата Ламзеде.

Не было показано, что выработка антител влияет на клиническую эффективность или безопасность.

Возможность прослеживания номера партии вводимого препарата

Чтобы улучшить прослеживаемость лечения биологическими лекарственными препаратами, следует четко записывать название и номер партии вводимого препарата в медицинской документации.

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, что, по существу, делает его препаратом «не содержащим натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении велманазы альфа у беременных женщин. Исследования, проведенные на животных, не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3). Так как терапия велманазой альфа направлена на нормализацию активности альфа-маннозидазы у пациентов с альфа-маннозидозом, препарат Ламзеде следует применять во время беременности только тогда, когда это крайне необходимо.

Лактация

Неизвестно экскретируется ли велманаз альфа или ее метаболиты в материнское молоко. Тем не менее у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, всасывание содержащейся в молоке велманазы альфа считается минимальным, и поэтому не ожидается каких-либо неблагоприятных последствий для ребенка. Препарат Ламзеде может применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Нет клинических данных о влиянии велманазы альфа на фертильность. Исследования на животных не показали нарушения фертильности.

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

Препарат Ламзеде не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями были увеличение массы тела (15 %), РСИ (13 %), диарея (10 %), головная боль (7 %), артралгия (7 %), повышение аппетита (5 %) и боль в конечностях (5 %). Большинство из этих реакций были несерьезными. РСИ включали: гиперчувствительность у 3 пациентов и анафилактическую реакцию у 1 пациента. Все эти реакции были от легких до среднетяжелых по интенсивности.

Всего наблюдалось 4 серьезные нежелательные реакции (потеря сознания у 1 пациента, острая почечная недостаточность у 1 пациента, озноб и гипертермия у 1 пациента). Во всех случаях состояние пациентов восстановилось без последствий.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у 38 пациентов, которым в клинических исследованиях вводилась велманаза альфа, перечислены в таблице 1 ниже. Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам и предпочтительным терминам в соответствии с рекомендациями Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA) Международной конференции по гармонизации по указанию частоты встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1: Нежелательные реакции, о которых сообщалось в клинических исследованиях, проведенных у пациентов с альфа-маннозидозом, получавших велманазу альфа

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: Гиперчувствительность⁽¹⁾, анафилактоидная реакция⁽¹⁾.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Часто: Усиление аппетита.

Психические нарушения

Часто: Психотическое поведение, нарушение засыпания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: Спутанность сознания, потеря сознания⁽²⁾, синкопе, тремор, головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: Раздражение глаз, отек век, гиперемия глаз.

Нарушения со стороны сердца

Часто: Брадикардия, цианоз⁽¹⁾.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: Носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: Диарея.

Часто: Боль в животе, боль в верхних отделах живота, тошнота⁽¹⁾, рвота⁽¹⁾, рефлюкс-гастрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: Крапивница⁽¹⁾, гипергидроз⁽¹⁾.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: Артралгия, боль в спине, скованность суставов, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: Острая почечная недостаточность⁽²⁾.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: Пирексия⁽¹⁾.

Часто: Боль в месте инфузии, озноб⁽¹⁾, ощущение жара⁽¹⁾, усталость, чувство общего недомогания⁽¹⁾.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: Увеличение массы тела.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

Часто: Головная боль после процедуры.

⁽¹⁾ Предпочтительные термины рассматриваются как РСИ и описаны в разделе ниже.

⁽²⁾ Отдельные нежелательные реакции, описанные в разделе ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, связанные с инфузией

В клинических исследованиях у 13 % пациентов (у 5 из 38 пациентов) сообщалось о развитии РСИ (таких как гиперчувствительность, цианоз, тошнота, рвота, пирексия, озноб, ощущение жара, чувство общего недомогания, крапивница, анафилактоидная реакция и гипергидроз). Все они были легкими или средней степени тяжести, ни об одном не сообщалось, как о серьезном нежелательном явлении. У всех пациентов, у которых развились РСИ, они полностью разрешились.

Острая почечная недостаточность

В клинических исследованиях у одного пациента развилась острая почечная недостаточность, которую считали возможно связанной с изучаемым лечением. Острая почечная недостаточность средней степени тяжести привела к временному прекращению изучаемого лечения, она полностью прошла в течение 3 месяцев. Одновременный длительный прием высоких доз ибупрофена был указан, как возможный причинный фактор развития этого нежелательного явления.

Потеря сознания

У одного пациента сообщалось о потере сознания, считавшейся связанной с изучаемым лечением, с возвращением сознания через несколько секунд. Этому пациенту в отделении стационара было проведено инфузионное введение раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %), а затем после 6-часового наблюдения он был выписан.

Позднее пациент перенес эпилептический припадок, который был расценен, как не связанный с изучаемым лечением.

Дети

Дети младше 6 лет

Всего 5 пациентов с альфа-маннозидозом в возрасте до 6 лет получали велманазу альфа в ходе клинического исследования. Профиль безопасности был сопоставим с профилем безопасности, наблюдавшемся в предыдущих исследованиях, с аналогичной частотой, типом и тяжестью нежелательных явлений.

Дети от 6 до 17 лет

Профиль безопасности велманазы альфа в клинических исследованиях с участием детей и подростков был аналогичен профилю, наблюдаемому у взрослых пациентов. В целом, 58 %

пациентов (19 из 33) с альфа-маннозидозом, получавших велманазу альфа в клинических исследованиях, были в возрасте от 6 до 17 лет на момент начала исследования.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Нет опыта передозировки велманазы альфа. Максимальная доза велманазы альфа в клинических исследованиях составляла однократное введение 100 Ед/кг массы тела (приблизительно соответствует 3,2 мг/кг массы тела). Во время проведения инфузии этой более высокой дозы у одного пациента наблюдалась лихорадка слабой интенсивности и кратковременная по продолжительности (в течение 5 часов). Никакого лечения этой реакции не проводилось.

Для рекомендаций по ведению пациентов с нежелательными реакциями, см. разделы 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A16AB15.

Механизм действия

Альфа-маннозидоз является редким аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием из группы лизосомных болезней накопления, связанным с нарушением

расщепления богатых маннозой олигосахаридов в результате снижения активности фермента лизосом - альфа-маннозидазы.

Велманаза альфа, действующее вещество препарата Ламзеде, является рекомбинантной формой человеческой альфа-маннозидазы. Аминокислотная последовательность мономерного белка идентична таковой у природного человеческого фермента альфа-маннозидазы.

Велманаза альфа предназначена для восполнения или замещения природной альфа-маннозидазы, фермента, который катализирует последовательное расщепление в лизосомах гибридных и сложных олигосахаридов с высоким содержанием маннозы, уменьшая количество накопившихся в клетках богатых маннозой олигосахаридов.

Клиническая эффективность и безопасность

В общей сложности 33 пациента (20 мужчин и 13 женщин в возрасте от 6 до 35 лет) получали велманазу альфа в пяти клинических исследованиях. Диагноз пациентам был установлен на основании определения активности альфа-маннозидазы, составляющей <10 % от ее нормальной активности в лейкоцитах крови. Исключались пациенты с наиболее тяжелым быстро прогрессирующим фенотипом (с ухудшением в течение одного года и поражением центральной нервной системы). На основании этого критерия были включены в исследования пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания, с неоднородной тяжестью заболевания, определенной по способности выполнять тесты на выносливость, с большой вариабельностью клинических проявлений и возраста начала проявлений заболевания.

Общие эффекты от лечения оценивались по фармакодинамическим показателям (снижение содержания олигосахаридов в сыворотке крови), показателям функционального состояния (тест трехминутного подъема по лестнице, тест шестиминутной ходьбы и процент от расчетной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ %), а также показателям качества жизни (индекс инвалидизации опросника по оценке состояния здоровья детей (CHAQ-DI) и визуальная аналоговая шкала боли опросника по оценке состояния здоровья детей (CHAQ VAS).

В базовом многоцентровом двойного слепого рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании параллельных групп фазы 3 - rhLAMAN-05 - были изучены эффективность и безопасность повторных введений велманазы альфа в течение 52 недель в дозе 1 мг/кг еженедельно в виде внутривенных инфузий. Всего было включено в исследование 25 пациентов, в том числе 12 детей в возрасте от 6 до 17 лет (среднее значение возраста 10,9 лет) и 13 взрослых в возрасте от 18 до 35 лет (среднее значение возраста: 24,6 лет). Все пациенты, за исключением одного, ранее не получали лечения велманазой альфа. В общей сложности 15 пациентов (7 детей и 8 взрослых) получали активное лечение, а 10 пациентов (5 детей и 5 взрослых) получали плацебо. Результаты, оцениваемые по концентрации олигосахаридов в сыворотке крови, тесту трехминутного подъема по лестнице, тесту шестиминутной ходьбы и ФЖЕЛ %, представлены в таблице 2. Был продемонстрирован фармакодинамический эффект со статистически значимым снижением содержания олигосахаридов в сыворотке крови по сравнению с плацебо. Результаты, наблюдаемые у пациентов младше 18 лет, показали улучшение. У пациентов старше 18 лет была

продемонстрирована стабилизация. Численное улучшение большинства клинических показателей по сравнению с плацебо (от 2 до 8 %), наблюдаемое в течение года, может свидетельствовать о способности велманазы альфа замедлять имеющееся прогрессирование заболевания.

Таблица 2: Результаты плацебо-контролируемого клинического исследования rhLAMAN-05 (источник данных: клиническое исследование rhLAMAN-05)

	Лечение велманазой альфа в течение 12 месяцев (n=15)		Лечение плацебо в течение 12 месяцев (n=10)		Велманазы альфа в сравнении с плацебо
Пациенты	Исходное значение Среднее значение (стандартное отклонение)	Абсолютное изменение по сравнению с исходным значением Среднее значение	Исходное значение Среднее значение (стандартное отклонение)	Абсолютное изменение по сравнению с исходным значением Среднее значение	Скорректированное среднее различие
Концентрация олигосахаридов в сыворотке крови (мкмоль/л)					
Все пациенты ⁽¹⁾ [95% ДИ] значение p	6,8 (1,2)	-5,11 [-5,66; -4,56]	6,6 (1,9)	-1,61 [-2,28; -0,94]	-3,50 [-4,37; -2,62] p<0,001
<18 лет ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 лет ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
Трехминутный тест подъема по лестнице (ступеньки/мин)					
Все пациенты ⁽¹⁾ [95% ДИ] значение p	52,9 (11,2)	0,46 [-3,58; 4,50]	55,5 (16,0)	-2,16 [-7,12; 2,80]	2,62 [-3,81; 9,05] p=0,406
<18 лет ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 лет ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
Тест шестиминутной ходьбы (метры)					
Все пациенты ⁽¹⁾ [95% ДИ] значение p	459,6 (72,26)	3,74 [-20,32; 27,80]	465,7 (140,5)	-3,61 [-33,10; 25,87]	7,35 [-30,76; 45,46] p=0,692
<18 лет ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 лет ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
ФЖЕЛ (% от должного значения)					
Все пациенты ⁽¹⁾ [95% ДИ] значение p	81,67 (20,66)	8,20 [1,79; 14,63]	90,44 (10,39)	2,30 [-6,19; 10,79]	5,91 [-4,78; 16,60] p=0,278
<18 лет ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 лет ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Для «Все пациенты»: представлены скорректированное среднее значение изменения и скорректированное среднее значение различия, рассчитанные с помощью модели ковариационного анализа (ANCOVA)

⁽²⁾ По возрастам: представлены нескорректированное среднее и стандартное отклонение.

Эффективность и безопасность велманазы альфа при длительном применении была изучена в неконтролируемом открытом клиническом исследовании фазы 3 - rhLAMAN-10, проведенном у 33 пациентов (19 детей и 14 взрослых в возрасте от 6 до 35 лет на момент начала лечения), которые ранее участвовали в исследованиях велманазы альфа. Объединенная база данных была создана путем соединения кумулятивных баз данных всех исследований, проведенных с велманазой альфа. С течением времени лечения, вплоть до последнего

наблюдения, отмечалось статистически значимое уменьшение концентраций олигосахаридов в сыворотке крови и улучшения показателей теста трехминутного подъема по лестнице, функции легких, уровня IgG в сыворотке крови и улучшения показателей опросника EQ-5D-5L (Европейский опросник оценки качества жизни) (таблица 3). Эффект велманазы альфа был более выраженным у пациентов младше 18 лет.

Таблица 3: Изменения клинических конечных точек от исходного уровня до последнего наблюдения в исследовании rhLAMAN-10 (источник данных: клиническое исследование rhLAMAN-10)

Показатель	Пациенты n=33	Фактическое значение в исходе Среднее (стандартное отклонение)	Последнее наблюдение % изменения по сравнению с исходом (стандартное отклонение)	p-значение [95% ДИ]
Концентрация олигосахаридов в сыворотке крови (мкмоль/л)	Все пациенты	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
Тест трехминутного подъема по лестнице (ступеньки/мин)	Все пациенты	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
Тест шестиминутной ходьбы (метры)	Все пациенты	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
ФЖЕЛ (% от должного значения)	Все пациенты	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Полученные данные свидетельствуют о том, что полезные эффекты лечения велманазой альфа уменьшаются с увеличением тяжести заболевания и связанными с заболеванием респираторными инфекциями.

Ретроспективный мультипараметрический анализ пациентов, ответивших на лечение, подтверждает преимущество более длительного лечения велманазой альфа у 87,9 % пациентов, ответивших на лечение, как минимум, в двух областях показателей эффективности (доменах) при последнем наблюдении (таблица 4).

Таблица 4: Мультипараметрический анализ пациентов, ответивших на лечение: проценты пациентов, ответивших на лечение (минимальная клинически значимая разница) по показателям эффективности и областям показателей эффективности (доменам) (источник данных: клинические исследования rhLAMAN-05 и rhLAMAN-10)

Домен (область показателей)	Критерий	Процент пациентов, ответивших на лечение
--------------------------------	----------	---

		Исследование rhLAMAN-05 n=25		Исследование rhLAMAN-10 n=33
		Плацебо 12 месяцев	Ламзеде 12 месяцев	Ламзеде, последнее наблюдение
Фармакодинамический	Олигосахариды	20,0 %	100 %	91,0 %
Ответ на лечение по фармакодинамическому домену	Олигосахариды	20,0 %	100 %	91,0 %
Функциональные показатели	Тест трехминутного подъема по лестнице	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	Тест шестиминутной ходьбы	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	ФЖЕЛ (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Ответ на лечение по домену функциональных показателей	Комбинированный	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Качество жизни	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Домен качества жизни (QoL)	Комбинированный	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Общий ответ на лечение	Три домена	0	13,3 %	45,5 %
	Два домена	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Один домен	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Нет доменов	40,0 %	0	3,0 %

Дети

Дети младше 6 лет

Применение велманазы альфа у детей младше 6 лет поддерживается данными клинического исследования rhLAMAN-08.

В целом, не было никаких проблем с безопасностью применения велманазы альфа у пациентов детского возраста (младше 6 лет) с альфа-маннозидозом. У 4 из 5 пациентов во время исследования образовались антитела к велманазе альфа, а у 3 пациентов образовались нейтрализующие/ингибирующие антитела. У двух пациентов (оба положительные по антителам к велманазе альфа) в общей сложности развилось 12 РСИ, которые все разрешились без развития каких-либо явлений, приводящих к прекращению изучаемого лечения. Две РСИ, возникшие одновременно с лечением, расцененные как серьезные, разрешились в день возникновения. При необходимости в качестве меры по дальнейшему снижению рисков, связанных с РСИ, применялось проведение премедикации перед инфузией. Анализ эффективности продемонстрировал снижение концентраций олигосахаридов в сыворотке крови, повышение содержания IgG и свидетельствовал в пользу улучшения выносливости и слуха. Отсутствие накопления велманазы альфа при достижении равновесного состояния и

результаты по безопасности/эффективности подтверждают, что доза 1 мг/кг подходит для лечения пациентов младше 6 лет. Исследование подтверждает преимущество раннего лечения велманазой альфа у детей в возрасте младше 6 лет.

Дети в возрасте 6–17 лет

Применение велманазы альфа поддерживается данными клинических исследований, проведенных у пациентов детского и подросткового возраста (19 из 33 пациентов, включенных в поисковое и базовое исследования) и взрослых пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов с альфа-маннозидозом не наблюдалось явных гендерных фармакокинетических различий.

Абсорбция

Препарат Ламзеде вводится в виде внутривенной инфузии. В равновесном состоянии после еженедельного инфузионного введения велманазы альфа в дозе 1 мг/кг массы тела среднее значение максимальной концентрации в плазме составляло около 8 мкг/мл и достигалась через 1,8 часа после начала введения, что соответствует времени средней продолжительности инфузии.

Распределение

Как и ожидалось для белка такого размера, объем распределения в состоянии достижения равновесной концентрации был низким (0,27 л/кг), что указывает, что его распределение ограничивается плазмой крови. Клиренс велманазы альфа из плазмы крови (в среднем 6,7 мл/ч/кг массы тела) согласуется с быстрым клеточным захватом велманазы альфа рецепторами маннозы.

Биотрансформация

Предполагается, что путь метаболического превращения велманазы альфа сходен с таковым у других природных белков, которые расщепляются на мелкие пептиды и, в конце концов, на аминокислоты.

Элиминация

После окончания инфузии концентрация велманазы альфа в плазме крови падала двухфазно со средним конечным периодом полувыведения, составляющим около 30 часов.

Линейность (нелинейность)

Велманазы альфа продемонстрировала линейный фармакокинетический профиль (то есть, имеет профиль фармакокинетики первого порядка), и ее $C_{\max}$ и AUC дозопропорционально увеличивались в дозах изменяющихся от 0,8 до 3,2 мг/кг массы тела (что соответствует 25 и 100 Ед/кг массы тела).

Особые группы пациентов

Велманазы альфа является белком и предполагается, что она метаболически расщепляется на аминокислоты. Белки более 50000 Да, такие как велманазы альфа, не выводятся почками. Поэтому наличие печеночной и почечной недостаточности не должно влиять на

фармакокинетику велманазы альфа. Поскольку в Европейском Союзе не было выявлено пациентов старше 41 года, не ожидается применения препарата у пациентов пожилого возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях нежелательных фармакологических эффектов, токсичности многократных доз, ювенильной токсичности, репродуктивной токсичности и токсичности в отношении внутриутробного развития, не выявили специфической опасности для человека.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Маннитол

Глицин

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Восстановленный раствор для инфузий

Восстановленный раствор хранить не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °C или не более 10 часов при температуре не выше 25 °C.

С микробиологической точки зрения восстановленный раствор подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °C или 10 часов при температуре не выше 25 °C, если восстановление не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (от 2 до 8 °C).

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной) для того, чтобы защитить от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мг велманазы альфа во флаконе бесцветного стекла (тип I, Евр.Ф.) вместимостью 10 мл, укупоренном пробкой из бромбутилового каучука и обкатанном алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в пачке картонной с держателем для флакона(-ов).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Препарат Ламзеде требует восстановления и предназначен только для введения путем внутривенной инфузии.

Каждый флакон предназначен только для однократного использования.

Инструкция по восстановлению и введению препарата

Препарат Ламзеде должен восстанавливаться и вводиться медицинским работником.

Следует соблюдать правила асептики во время подготовки препарата к введению. Во время приготовления раствора препарата не должны использоваться иглы с фильтром.

- а) Количество флаконов, которые следует использовать, должно рассчитываться исходя из массы тела конкретного пациента.

Рекомендуемая доза 1 мг/кг определяется с помощью следующего расчета:

- Масса тела пациента (кг) $\times$ доза (мг/кг) = доза пациента (в мг)
- Доза для пациента (в мг), деленная на 10 мг/флакон (содержимое одного флакона) = количество флаконов для восстановления. Если количество рассчитанных флаконов является дробным числом, оно должно быть округлено до следующего целого числа.
- Приблизительно за 30 минут до восстановления необходимое количество флаконов следует извлечь из холодильника. Перед восстановлением флаконы должны нагреться до комнатной температуры (от 15°C до 25°C).

Препарат в каждом флаконе восстанавливают путем медленного введения в него по внутренней стенке по 5 мл воды для инъекций. 1 мл восстановленного раствора содержит 2 мг велманазы альфа. Следует вводить только объем, соответствующий рекомендуемой дозе.

Пример:

- Масса тела пациента (44 кг) $\times$ доза (1 мг/кг) = доза пациента (44 мг)
- 44 мг, разделенные на 10 мг/флакон = 4,4 флакона, поэтому необходимо восстановить 5 флаконов.

- Из общего восстановленного объема следует вводить только 22 мл (что соответствует 44 мг).

- б) Порошок следует восстанавливать во флаконе путем медленного добавления воды для инъекций по каплям по внутренней стенке флакона, а не непосредственно в лиофилизированный порошок. Чтобы минимизировать пенообразование следует избегать резкого впрыскивания воды для инъекций из шприца в порошок. Флаконы с восстановленным препаратом должны постоять на столе около 5–10 минут. После этого каждый флакон следует наклонить под углом и осторожно вращать в течение 15–20 секунд, чтобы ускорить процесс растворения. Флакон не следует переворачивать вверх дном, встряхивать или взбалтывать его содержимое.
- в) После восстановления препарата следует немедленно визуально осмотреть содержимое флакона на предмет наличия в растворе твердых частиц и появления какой-либо окраски раствора. Раствор должен быть прозрачным, его нельзя использовать в случае наличия в нем непрозрачных частиц или появления какой-либо окраски. В связи с природой лекарственного средства восстановленный раствор может иногда содержать некоторое количество белковых частиц в форме тонких белых нитей или полупрозрачных волокон, которые будут удалены с помощью встроенного фильтра во время инфузии (см. пункт «д»).
- г) Восстановленный раствор следует медленно и осторожно извлекать из каждого флакона, чтобы избежать пенообразования в шприце. Если объем раствора превышает емкость одного шприца, нужно подготовить необходимое количество шприцев, чтобы быстро заменить шприц во время проведения инфузии.
- д) Восстановленный раствор следует вводить с использованием инфузионной помпы через фильтр с низким уровнем связывания белка, с диаметром пор 0,22 мкм.

Общий объем внутривенной инфузии определяется массой тела пациента и должен вводиться в течение, как минимум, 50 минут. Для пациентов с массой тела менее 18 кг и получающих менее 9 мл восстановленного раствора скорость инфузии должна быть рассчитана таким образом, чтобы время инфузии составляло ≥ 50 минут. Максимальная скорость инфузии составляет 25 мл/час (см. раздел 4.2). Время инфузии можно рассчитать по следующей таблице:

Масса тела пациента (кг)	Доза (мл)	Максимальная скорость инфузии (мл/ч)	Минимальное время проведения инфузии (мин)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50

Масса тела пациента (кг)	Доза (мл)	Максимальная скорость инфузии (мл/ч)	Минимальное время проведения инфузии (мин)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73

Масса тела пациен-та (кг)	Доза (мл)	Максималь-ная скорость инфузии (мл/ч)	Минималь-ное время проведения инфузии (мин)
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Масса тела пациен-та (кг)	Доза (мл)	Максималь-ная скорость инфузии (мл/ч)	Минималь-ное время проведения инфузии (мин)
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

е) Когда последний шприц с восстановленным раствором опустеет, его заменяют на шприц объемом 20 мл, заполненный раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций. Через инфузионную систему следует ввести 10 мл раствора натрия хлорида с целью введения пациенту оставшейся в инфузионной системе части препарата Ламзеде.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Къези Фармацевтичи С.п.А.

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Виа Палермо 26/А, 43122 Парма, Италия

Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italy

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Къези Фармасьютикалс»

127055, г. Москва, ул. Лесная, д. 43

Тел.: +7 495 9671212

Факс: +7 495 9671211

Электронная почта: compliance.ru@chiesi.com

Республика Беларусь

ООО «Польмед»

Адрес: 220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 7, пом. 2, ком. 11

Тел.: +375293120379, +375173783881

Электронная почта: office@polmedpharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005241)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19 апреля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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