

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

ВПРИВ, 400 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

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

Велаглуцераза альфа – это гликопротеин, мономер которого содержит последовательность аминокислот, аналогичную естественному ферменту глюкоцеребозидазе. Производится на линии НТ-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: велаглуцераза альфа.

Каждый флакон содержит 400 ЕД велаглуцеразы альфа.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон лиофилизата содержит натрия цитрата дигидрат – 51,76 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Белый или практически белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

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

Препарат ВПРИВ показан для долгосрочной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с болезнью Гоше I типа.

Препарат ВПРИВ показан к применению у взрослых и детей.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ВПРИВ следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Гоше.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели.

Дозу можно корректировать индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтического эффекта. В клинических исследованиях применяли дозы препарата от 15 до 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Применение доз выше 60 ЕД/кг не изучали.

Проводимая ФЗТ

Пациенты с болезнью Гоше I типа, получающие ФЗТ имиглуцеразой, могут быть переведены на терапию препаратом ВПРИВ в той же дозе и с той же частотой применения.

Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут получать терапию велаглуцеразой альфа в том же диапазоне доз (от 15 до 60 ЕД/кг), что и другие взрослые пациенты (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции почек

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике велаглуцеразы альфа, коррекции дозы препарата ВПРИВ у пациентов с почечной недостаточностью не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике велаглуцеразы альфа, коррекции дозы препарата ВПРИВ у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

20 из 94 пациентов (21 %), получавших терапию велаглуцеразой альфа в рамках клинических исследований были в возрасте от 4 до 17 лет. Профили эффективности и безопасности велаглуцеразы альфа у детей и взрослых были сопоставимы (см. раздел 5.1). В детской популяции данные об инфузиях велаглуцеразы альфа в домашних условиях очень ограничены.

Безопасность и эффективность применения велаглуцеразы альфа у детей в возрасте до 4 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Только для внутривенных инфузий.

Препарат следует вводить через фильтр с диаметром пор 0,2 или 0,22 мкм.

Продолжительность инфузионного введения - 60 минут.

Инфузии велаглуцеразы альфа рекомендуется проводить в условиях медицинского учреждения, имеющего необходимое оборудование для оказания неотложной медицинской помощи при возникновении реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, и персонал с опытом лечения неотложных состояний.

Введение препарата велаглуцеразы альфа в домашних условиях медицинским персоналом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, возможно лишь для тех пациентов, которые получили не менее 3-х инфузий при хорошей переносимости терапии велаглуцеразой альфа. Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях следует принимать после оценки и рекомендации лечащего врача. Инфузии препарата в домашних условиях должны особенно тщательно контролироваться медицинским работником.

Лечащий врач должен убедиться в том, что лица, осуществляющие инфузии велаглуцеразы альфа в домашних условиях, прошли соответствующее обучение. Доза и скорость инфузии должны оставаться постоянными в домашних условиях и не должны меняться без согласования с лечащим врачом.

При введении препарата велаглуцеразы альфа должна быть обеспечена соответствующая медицинская поддержка, включая наличие персонала, прошедшего надлежащее обучение для оказания помощи при неотложных состояниях. При развитии анафилактической реакции или других острых реакций необходимо немедленное прекращение инфузии препарата велаглуцеразы альфа и проведение соответствующей терапии (см. раздел 4.4). Проведение последующих инфузий может потребоваться в условиях медицинского учреждения.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов, у которых отмечались симптомы гиперчувствительности к велаглуцеразе альфа или к другим препаратам ФЗТ.

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности, в том числе симптомы, соответствовавшие анафилаксии, отмечались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения

препарата. Большинство реакций гиперчувствительности обычно развивается в течение до 12 часов после инфузии. Наиболее часто отмечаются следующие симптомы гиперчувствительности: тошнота, сыпь, одышка, боль в спине, чувство дискомфорта в груди (в том числе чувство сдавленности в груди), крапивница, артралгия и головная боль.

Инфузионные реакции (ИР)

ИР определяется как любая нежелательная реакция, развивающаяся в течение 24 часов после начала инфузии велаглюцеразы альфа. У пациентов, получавших лечение в клинических исследованиях, наиболее часто отмечались именно инфузионные нежелательные реакции. ИР часто проявлялись как реакции гиперчувствительности. Из симптомов гиперчувствительности чаще других отмечались: тошнота, сыпь, одышка, боль в спине, чувство дискомфорта в груди (в том числе чувство сдавленности в груди), крапивница, артралгия и головная боль. Симптомы, соответствовавшие анафилаксии, отмечались у пациентов в клинических исследованиях и во время пострегистрационного периода применения. Помимо симптомов, ассоциированных с реакциями гиперчувствительности, ИР могут проявляться в виде усталости, головокружения, пирексии, повышения артериального давления, зуда, помутнения в поле зрения или рвоты. У пациентов, ранее не получавших препарат, большинство ИР развивается в течение первых 6 месяцев терапии.

Профилактика и лечение ИР, в том числе реакций гиперчувствительности

Лечение реакций, связанных с инфузионным введением, зависит от степени выраженности реакций, и включает, наряду со снижением скорости введения препарата, применение таких препаратов, как антигистаминные и жаропонижающие средства, и/или глюкокортикостероиды, и/или прекращение введения препарата с последующим повышением продолжительности инфузии. Вследствие риска развития реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксии, при введении велаглюцеразы альфа необходимо наблюдение за пациентом и наличие возможности немедленного оказания медицинской помощи, в том числе квалифицированного персонала, способного немедленно оказать помощь в экстренных ситуациях. При развитии анафилактических или других острых реакций в клинике и на дому необходимо немедленно прекратить инфузию и начать соответствующую терапию. Пациентам, у которых отмечалось развитие анафилаксии на дому, продолжение лечения должно осуществляться в условиях стационара. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, у которых отмечались симптомы гиперчувствительности к велаглюцеразе альфа или к другим препаратам ФЗТ. Проведение премедикации антигистаминными средствами и/или глюкокортикостероидами может предотвращать последующие реакции в тех случаях, в которых требуется симптоматическая терапия.

Иммуногенность

Появление антител к велаглюцеразе альфа может быть обусловлено инфузионными реакциями, включая реакции гиперчувствительности аллергического типа. В клинических исследованиях у одного из 94 пациентов (1 %) выявлены антитела класса IgG к велаглюцеразе альфа. При *in vitro* анализе данного единственного случая было установлено, что антитела являются нейтрализующими. Антител класса IgE к велаглюцеразе альфа не было обнаружено ни у одного пациента.

Постмаркетинговые (пострегистрационные) исследования иммуногенности

В ходе расширенного постмаркетингового исследования у одного пациента были выявлены антитела класса IgG к лекарственному препарату ВПРИВ. Кроме того, в ходе пострегистрационного применения было зарегистрировано несколько случаев появления нейтрализующих антител и снижения эффективности терапии.

Если врач подозревает отсутствие/снижение эффективности терапии, что может быть связано с появлением антител, пациент по усмотрению врача может пройти тестирование на предмет выявления антител.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 12,15 мг натрия во флаконе, что соответствует 0,6 % от максимальной суточной дозы натрия, рекомендованной ВОЗ, которая составляет 2 г натрия для взрослого человека.

Прослеживаемость

Для более эффективного отслеживания биологических лекарственных препаратов следует четко регистрировать название и номер серии введенного лекарственного препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

У женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом с болезнью Гоше возможно ухудшение течения заболевания во время беременности и в послеродовом периоде. Следует проводить оценку соотношения польза/риск при планировании беременности у женщин с болезнью Гоше.

Беременность

В настоящее время имеются ограниченные данные о применении препарата ВПРИВ у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное неблагоприятное воздействие велаглуцеразы альфа в период беременности: на эмбриональное/фето-плацентарное или постнатальное развитие, а также процесс родоразрешения. Необходим индивидуальный подход к ведению беременности и контролю состояния пациентки, а также к оценке эффективности лечения.

Применение препарата ВПРИВ у беременных требует соблюдения мер предосторожности.

Лактация

Недостаточно данных о проникновении велаглуцеразы альфа или ее метаболитов в грудное молоко человека. Велаглуцераза – это синтетическая форма бета-глюкоцереброзидазы, которая является нормальным компонентом грудного молока. В исследованиях с другими формами фермента определялось очень небольшое количество фермента в грудном молоке. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии препаратом ВПРИВ, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Исследования на животных не выявили неблагоприятного влияния велаглуцеразы альфа на фертильность (см. раздел 5.3).

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

ВПРИВ не оказывает неблагоприятного влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями у пациентов в клинических исследованиях велаглуцеразы альфа были реакции гиперчувствительности (2,1 %).

Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции, связанные с инфузией (39,4 %): головная боль, головокружение, гипотензия, гипертензия, тошнота, усталость/астения и пирексия/повышенная температура тела (см. раздел 4.4). Единственной причиной для прекращения терапии препаратом ВПРИВ были реакции, связанные с инфузией.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось у пациентов с болезнью Гоше I типа,

перечислены в Таблице 1. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в соответствии с Медицинским словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с болезнью Гоше I типа, получавших терапию препаратом ВПРИВ.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция		
	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы		реакции гиперчувствительности (включая аллергический дерматит и анафилактические*/анафилктоидные реакции)	
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение		
Нарушения со стороны органа зрения			помутнение в поле зрения*
Нарушения со стороны сердца		тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов		гипертензия, гипотензия, приливы крови	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка*	
Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе/боль в верхних отделах живота	тошнота	рвота*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		сыпь, крапивница, зуд*	

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	боль в костях, артралгия, боль в спине		
Общие нарушения и реакции в месте введения	реакции, связанные с инфузией, астения/усталость, пирексия/повышенная температура тела	чувство дискомфорта в груди*	
Лабораторные и инструментальные данные		удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), положительная реакция на нейтрализующие антитела	

* Нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного периода наблюдения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Рвота

В некоторых случаях, возможна рвота в тяжелой форме. Рвота чаще всего возникает во время инфузии и до 24 часов после инфузии.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Профиль безопасности препарата ВПРИВ в клинических исследованиях, включавших пожилых пациентов старше 65 лет не отличался от такового в популяции в целом.

Дети

Профиль безопасности препарата ВПРИВ в клинических исследованиях у детей и подростков в возрасте 4–17 лет и взрослых не различался.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 (7172) 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Информация о передозировке велаглуцеразы альфа ограничена. В большинстве случаев при передозировке дополнительных нежелательных реакций не наблюдалось. Однако, в случае случайной или преднамеренной передозировки следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специфического антидота нет. Максимальная доза велаглуцеразы альфа, применяемая во время клинических исследований – 60 ЕД/кг (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: A16AB10

Болезнь Гоше – аутосомное рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена глюкоцереброзидазы (GBA), что приводит к дефициту лизосомального фермента бета-глюкоцереброзидазы. Дефицит лизосомального фермента вызывает накопление глюкоцереброзида, прежде всего, в макрофагах, приводя к их переполнению и появлению пенистых клеток или «клеток Гоше».

Заболевание относится к группе лизосомных болезней накопления (ЛБН), клинические проявления обусловлены распределением клеток Гоше в печени, селезенке, костном мозге, костях скелета и легких. Накопление глюкоцереброзида в печени и селезенке приводит к органомегалии. Поражение костной ткани сопровождается деформацией и аномалиями костей скелета, а также костными кризами. Накопление клеток в костном мозге и селезенке приводит к клинически выраженной анемии и тромбоцитопении.

Велаглуцераза альфа производится на линии HT-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантной ДНК.

Велаглуцераза альфа является гликопротеином. Мономер имеет молекулярную массу 63 кДа, включает 497 аминокислот, последовательность которых аналогична естественному ферменту глюкоцереброзидазе. Содержит 5 потенциальных участков для связывания с N-гликозаминогликанами, 4 из них не свободны. Велаглуцераза альфа содержит преимущественно гликозаминогликаны с высоким содержанием маннозы, которые способствуют интернализации фермента фагоцитарными клетками-мишенями при участии рецепторов к маннозе.

Механизм действия

Велаглуцераза альфа замещает или усиливает действие фермента бета-глюкоцереброзида-

зы, который ускоряет гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и церамида в лизосомах, уменьшая концентрацию накопленного глюкоцереброзида и, тем самым, оказывает благоприятное воздействие на патогенетические механизмы болезни Гоше. Применение велаглюцеразы альфа сопровождается повышением концентрации гемоглобина и общего количества тромбоцитов в крови у пациентов с болезнью Гоше I типа, а также уменьшением выраженности гепато- и спленомегалии.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследования у пациентов, ранее не получавших терапию

Исследование 025 представляло собой 9-месячное открытое исследование с участием 12 взрослых (≥ 18 лет) пациентов, которые ранее не получали ФЗТ (не получавшие ФЗТ в течение, как минимум, 12 месяцев до начала участия в исследовании). Велаглюцераза альфа первоначально вводилась первым 3 пациентам в режиме увеличения дозы (15, 30, 60 ЕД/кг), а остальные 9 пациентов начали терапию с дозы 60 ЕД/кг.

Клинически значимые улучшения по сравнению с исходным уровнем наблюдались уже через 3 месяца для концентрации гемоглобина и общего количества тромбоцитов, и через 6 месяцев и 9 месяцев после начала терапии велаглюцеразой альфа в отношении объема печени и селезенки, соответственно.

Десять пациентов, завершивших исследование 025, участвовали в открытом дополнительном исследовании (025EXT), 8 из них завершили исследование. После не менее 12 месяцев непрерывной терапии велаглюцеразой альфа все пациенты соответствовали требованиям для поэтапного снижения дозы велаглюцеразы альфа с 60 до 30 ЕД/кг после достижения, по крайней мере, 2 из 4 терапевтических целей «Год 1» ФЗТ для болезни Гоше I типа. Пациенты получали дозы в диапазоне от 30 до 60 ЕД/кг (медианная доза 35 ЕД/кг) 1 раз в 2 недели в течение до 84 месяцев (7 лет). Во время терапии продолжала демонстрироваться устойчивая клиническая активность, подтверждаемая повышением концентрации гемоглобина и увеличением общего количества тромбоцитов, а также уменьшением объемов печени и селезенки.

К 57-му месяцу 8 из 8 пациентов достигли снижения нагрузки на костный мозг (НКМ) в поясничном отделе позвоночника, оцененной, по крайней мере, на 2 балла на основании МРТ. Улучшение по сравнению с исходным уровнем средних показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра по Z-баллам наблюдалось через 24 месяца (0,4; 95 % ДИ 0,1, 0,7) и через 33 месяца (0,4; 95 % ДИ 0,2, 0,6), соответственно. Через семь лет терапии среднее увеличение Z-баллов по сравнению с исходным уровнем составило 0,7 (95 % ДИ 0,4, 1,0) для поясничного отдела позвоночника и 0,5 (95 % ДИ 0,2, 0,7) для шейки бедра. Ни один из пациентов не был отнесен к более тяжелой категории по сравнению с исходным уровнем по показателю плотности костей на основании классификации ВОЗ.

Исследование 032 представляло собой 12-месячное, рандомизированное двойное слепое исследование эффективности в параллельных группах, в котором участвовали 25 пациентов в возрасте 4 лет и старше, которые ранее не получали ФЗТ (не получавшие ФЗТ, по крайней мере, в течение 30 месяцев до начала участия в исследовании). В исследование включались пациенты с анемией, связанной с болезнью Гоше, либо тромбоцитопенией, либо органомегалией. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие велаглюцеразу альфа в дозе 45 ЕД/кг (N=13) или в дозе 60 ЕД/кг (N=12) 1 раз в 2 недели.

Введение велаглюцеразы альфа в дозе 60 ЕД/кг в виде внутривенных инфузий 1 раз в 2 недели демонстрировало клинически значимое повышение концентрации гемоглобина (+2,4 г/дл) и увеличение общего количества тромбоцитов ($+50,9 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с исходным уровнем; объем печени уменьшался с 1,46 до 1,22 раз от нормы (среднее уменьшение на 17 %), а объем селезенки – с 14,0 до 5,75 раз от нормы (среднее уменьшение на 50 %). Значимые улучшения по сравнению с исходным уровнем наблюдались в группе, получавшей велаглюцеразу альфа в дозе 45 ЕД/кг, в отношении повышения концентрации гемоглобина (+2,4 г/дл) и увеличения общего количества тромбоцитов ($+40,9 \times 10^9/\text{л}$);

объем печени уменьшался с 1,40 до 1,24 раз от нормы (среднее уменьшение на 6 %), а объем селезенки - с 14,5 до 9,50 раз от нормы (среднее уменьшение на 40 %).

Исследование 039 представляло собой 9-месячное, рандомизированное двойное слепое исследование отсутствия меньшей эффективности с использованием активного препарата сравнения (имиглуцеразы) в качестве контроля, в параллельных группах, в котором принимали участие 34 пациента в возрасте от 4 лет, ранее не получавших ФЗТ (не получавшие ФЗТ, по крайней мере, в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании). В исследование включались пациенты с анемией, связанной с болезнью Гоше, либо тромбоцитопенией, либо органомегалией. Пациенты получали велаглуцеразу альфа в дозе 60 ЕД/кг (N=17) или имиглуцеразу в дозе 60 ЕД/кг (N=17) 1 раз в 2 недели.

Среднее абсолютное повышение концентрации гемоглобина по сравнению с исходным уровнем составило 1,624 г/дл ($\pm 0,223$ СО) через 9 месяцев терапии велаглуцеразой альфа. Было продемонстрировано, что повышение концентрации гемоглобина клинически и статистически не уступает показателю при терапии имиглуцеразой (средняя разница между группами терапии от исходного уровня до 9 месяцев [велаглуцеразы альфа - имиглуцеразы]: 0,135 г/дл). Отсутствовали статистически значимые различия между велаглуцеразой альфа и имиглуцеразой в отношении изменений общего количества тромбоцитов и объемов печени и селезенки через 9 месяцев терапии велаглуцеразой альфа и в период времени до первого ответа гемоглобина (определенного как увеличение на 1 г/дл от исходного уровня).

Исследование у пациентов, переведенных с терапии имиглуцеразой на терапию препаратом ВПРИВ

Исследование 034 представляло собой 12-месячное открытое исследование безопасности с участием 40 пациентов в возрасте от 4 лет и старше, получавших терапию имиглуцеразой в дозах от 15 до 60 ЕД/кг в течение, как минимум, 30 месяцев подряд. Пациенты должны были получать стабильную дозу имиглуцеразы в течение, как минимум, 6 месяцев до включения в исследование. Терапия велаглуцеразой альфа проводилась с таким же количеством единиц и в таком же режиме дозирования, что и терапия имиглуцеразой. Концентрацию гемоглобина и общее количество тромбоцитов оценивали как изменения по сравнению с исходным уровнем, который определялся как окончание терапии пациента имиглуцеразой.

У пациентов, переведенных с терапии имиглуцеразой на терапию велаглуцеразой альфа, концентрации гемоглобина и количество тромбоцитов сохранялись на терапевтическом уровне в течение 12 месяцев терапии.

Исследование 058 представляло собой открытое клиническое исследование безопасности с участием 211 пациентов, включая 205 пациентов, которые ранее получали терапию имиглуцеразой, 6 пациентов, ранее не получавших терапию, и 57 пациентов в возрасте 65 лет или старше (56/57 были переведены с терапии имиглуцеразой на терапию велаглуцеразой альфа). Пациентам, переведенным с терапии имиглуцеразой, вводили внутривенные инфузии велаглуцеразы альфа 1 раз в 2 недели в таком же количестве единиц, в котором они ранее получали имиглуцеразу, в диапазоне доз от 15 до 60 ЕД/кг. Пациенты, переведенные с терапии имиглуцеразой в дозе <15 ЕД/кг, получали 15 ЕД/кг велаглуцеразы альфа.

Пациенты, ранее получавшие терапию имиглуцеразой, получали в среднем 8 инфузий велаглуцеразы альфа, со средней продолжительностью лечения 15,1 недель. Профиль безопасности у этих пациентов был аналогичным профилю, наблюдаемому в других клинических исследованиях. Только у 1 из 163 пациентов во время исследования появились антитела к велаглуцеразе альфа.

Средняя концентрация гемоглобина и общее количество тромбоцитов у пациентов, ранее получавших терапию имиглуцеразой, поддерживались в ходе всего исследования и оставались в рамках стандартных интервалов.

Дополнительное исследование 044

В общей сложности 95 пациентов (73 взрослых и 22 ребенка), которые участвовали в исследованиях 032, 034, и 039, были включены в открытое дополнительное исследование и получили терапию велаглуцеразой альфа. 57 пациентов ранее не получали терапию. Все пациенты получали ФЗТ как минимум 2 года и находились под наблюдением в среднем в течение 4,5 лет (минимум 2,3 года, максимум 5,8 лет).

В данном исследовании концентрация гемоглобина, общее количество тромбоцитов, объем печени и объем селезенки оценивали у пациентов, ранее не получавших терапию, через 24 месяца лечения. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты через 24 месяца - изменение от исходного уровня - ИТТ-популяция, исследование 044

Клинические показатели	Вся группа велаглуцеразы альфа (N=39) - Среднее изменение от исходного уровня (95 % ДИ)	Пациенты, получавшие терапию имиглуцеразой в течение 9 месяцев, а затем терапию велаглуцеразой альфа в течение 15 месяцев (N=16) - Среднее изменение от исходного уровня (95 % ДИ)	Пациенты, переведенные с длительной терапии имиглуцеразой на терапию велаглуцеразой альфа (N=38) - Среднее изменение от исходного уровня (95 % ДИ)
Концентрация гемоглобина (г/дл)	2,75 (2,28, 3,22)	2,00 (1,25, 2,75)	-0,05 (-0,34, 0,25)
Общее количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	87,85 (72,69, 103,00)	160,94 (117,22, 204,66)	9,03 (-2,60, 20,66)
Нормализованный объем печени* (% массы тела)	-1,21 (-1,50, -0,91)	-1,69 (-2,16, -1,21)	-0,03 (-0,10, 0,05)
Нормализованный объем селезенки* (% массы тела) [§]	-2,66 (-3,50, -1,82)	-3,63 (-7,25, - 0,02)	-0,11 (-0,19, -0,03)

[§] Исключая пациентов со спленэктомией. N=30, 6 и 34 для 3х вышеуказанных групп.

* Объем печени и селезенки нормализуют в процентах от массы тела. Нормальный объем селезенки определяется как 0,2 % от массы тела; нормальный объем печени - как 2,5 % от массы тела

Примечание: Подстановка недостающих данных была применена к периодическим отсутствующим данным.

В этом исследовании МПКТ оценивали с использованием двойной рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Среди 31 взрослого пациента, ранее не получавших терапию, в группе с велаглуцеразой альфа, средний показатель МПКТ поясничного отдела позвоночника по Z-баллам на исходном уровне составлял -1,820 (95% ДИ: -2,21, -1,43) и увеличился на 0,62 (95% ДИ: 0,39, 0,84) от исходного уровня через 24 месяца терапии велаглуцеразой альфа. Аналогичные результаты у пациентов, ранее не получавших терапию, в группе с терапией имиглуцеразой в течение 9 месяцев, с последующим переводом на терапию велаглуцеразой альфа в течение 15 месяцев. У пациентов, переведенные с длительной терапии имиглуцеразой на терапию велаглуцеразой альфа, показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника сохранялись через 24 месяца. И наоборот, никаких существенных изменений не наблюдалось для показателей МПКТ шейки бедра.

В детской популяции (изучали возраст от 4 до 17 лет) увеличение среднего роста по Z-баллам наблюдали в течение 60 месяцев терапии в общей популяции, ранее не получавшей терапию, что указывает на благоприятный эффект терапии велаглуцеразой альфа на линейный рост. Аналогичные эффекты терапии наблюдались в течение 48 месяцев в детской популяции, получавшей терапию имиглуцеразой в течение 9 месяцев с

последующей терапией велаглуцеразой альфа. Дети, переведенные с длительной терапии имиглуцеразой на терапию велаглуцеразой альфа, в исследовании 034 имели более высокий средний рост по Z-баллам на исходном уровне, и их средний рост по Z-баллам оставался стабильными с течением времени.

Влияние терапии на гемоглобин, общее количество тромбоцитов, объем органов, МКПТ и рост сохранялось вплоть до окончания исследования.

Исследование 402

Исследование 402 представляло собой открытое исследование IV фазы с одной группой, в котором оценивалось влияние лекарственного препарата ВПРИВ на патологию костей у 21 взрослого пациента с болезнью Гоше I типа, ранее не получавших терапию. Первичный анализ эффективности был проведен у 16 пациентов, завершивших 24-месячную терапию лекарственным препаратом ВПРИВ, с медианным возрастом 46 лет на исходном уровне и средним значением показателя МПКТ по Z-баллам на исходном уровне (СО) -1,93 (0,876). В этом исследовании первичной конечной точкой эффективности было изменение среднего значения показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника по Z-баллам за 24 месяца по сравнению с исходным уровнем, измеренного методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. Наблюдалась положительная тенденция для первичной конечной точки эффективности [среднее значение показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника по Z-баллам от исходного уровня за 24 месяца (СО) составило 0,17 (0,394), 95 % ДИ -0,04, 0,38; но эффект не являлся статистически значимым (значение p 0,1077)]. После 1 года терапии значимого влияния препарата ВПРИВ на показатель МПКТ поясничного отдела позвоночника по Z-баллам не наблюдалось.

Вторичные конечные точки [ИТТ- популяция: НС (наблюдаемые случаи)], как показано в Таблице 3 ниже, соответствовали предыдущим исследованиям.

Таблица 3. Вторичные конечные точки в исследовании SHP-GCB-402 – исходное среднее значение (СО), среднее изменение за 24 месяца по сравнению с исходным уровнем, 95 % ДИ

Клинические показатели	Среднее значение на исходном уровне (СО)	Изменение среднего значения за 24 месяца по сравнению с исходным уровнем [95 % ДИ]
Нагрузка на костный мозг (ВМВ) Среднее (n=13)	7,8 (2,61)	-3,0 [-4,4; -1,6]
Концентрация гемоглобина (г/дл) (n=18)	13,1 (1,30)	0,90 [0,29; 1,51]
Общее количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) (n=16)	135,3 (47,94)	69,16 [40,67; 97,64]
Нормализованный объем печени (% МТ) (n=15)	2,8 (0,59)	-0,45 [-0,67; -0,22]
Нормализованный объем селезенки (% МТ) (n=15)	1,0 (0,86)	-0,56 [-0,97; -0,15]
ДИ = доверительный интервал; СО = Стандартное отклонение		

Профиль безопасности также соответствовал данным предыдущих исследований; каких-либо новых сигналов по безопасности не наблюдалось.

Дети

Применение в возрастной группе от 4 до 17 лет подтверждается данными контролируемых клинических исследований у взрослых и детей [20 из 94 (21 %)]. Профили безопасности и эффективности были сходными у детей и взрослых пациентов. Исследования позволили

включить пациентов в возрасте от 2 лет и старше, и ожидается, что профили безопасности и эффективности будут аналогичными вплоть до возраста 2 лет. Тем не менее, данные для детей в возрасте до 4 лет отсутствуют. Влияние на рост оценивали в исследовании 044 (см. раздел 5.1, дополнительное исследование 044).

Исследование HGT-GCB-068 I/II фазы проводили для изучения эффективности и безопасности ФЗТ велаглуцеразой альфа у детей и подростков с болезнью Гоше III типа, ранее не получавших терапию. Это было многоцентровое открытое исследование, в котором 60 ЕД/кг велаглуцеразы альфа вводили внутривенно 1 раз в 2 недели в течение 12 месяцев у 6 пациентов (возраст начала участия в исследовании - от 2 до 17 лет), с подтвержденным диагнозом болезнь Гоше III типа.

В этом небольшом поисковом исследовании результаты не-неврологической эффективности и профиль безопасности при внутривенных инфузиях велаглуцеразы альфа у пациентов с болезнью Гоше III типа соответствовали результатам и профилю безопасности у пациентов с болезнью Гоше I типа. Отсутствовало указание на значительное снижение неврологических проявлений болезни Гоше III типа, за исключением одного пациента в данном исследовании.

5.2. Фармакокинетические свойства

Не отмечено существенных различий в показателях фармакокинетики у пациентов с болезнью Гоше I типа мужского и женского пола.

В ходе изучения фармакокинетики не зарегистрировано случаев выработки антител к велаглуцеразе альфа. Таким образом, невозможно оценить влияние антител на фармакокинетический профиль велаглуцеразы альфа.

Абсорбция

При внутривенном 60-минутном введении концентрация велаглуцеразы альфа в плазме крови быстро повышается в течение первых 20 минут, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается, как правило, через 40–60 минут. После завершения введения велаглуцеразы альфа в дозах 15, 30, 45 и 60 ЕД/кг концентрация фермента быстро снижается по монофазной или двухфазной кривой, период полувыведения $T_{1/2}$ в среднем составляет от 5 до 12 минут.

Распределение

Параметры фармакокинетики велаглуцеразы альфа имеют линейный или близкий к линейному профиль, C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются практически пропорционально с увеличением дозы от 15 до 60 ЕД/кг. Равновесное состояние достигается при объеме распределения, который составляет около 10 % массы тела. Высокий клиренс велаглуцеразы альфа (6,7–7,6 мл/мин/кг) определяется быстрым поглощением фермента макрофагами при участии рецепторов к маннозе.

Элиминация

Клиренс велаглуцеразы альфа у детей (в возрасте от 4 до 17 лет) не отличается от соответствующих показателей у взрослых (возраст от 19 до 62 лет).

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Натрия цитрата дигидрат

Лимонной кислоты моногидрат
Полисорбат-20

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат 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 2–8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С). Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 400 ЕД велаглюцеразы альфа во флаконы из боросиликатного стекла (тип I) вместимостью 20 мл, укупоренные бутылкаучуковой пробкой, покрытой фторсодержащей смолой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком, снабженным отрывным пластиковым диском типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Препарат ВПРИВ предназначен только для внутривенной инфузии. Перед внутривенным введением препарат восстанавливают, а затем разводят. Препарат следует вводить через фильтр с диаметром пор 0,2 или 0,22 мкм.

Следует соблюдать правила асептики.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата ВПРИВ

1. Следует определить количество флаконов, содержимое которых необходимо развести, с учетом массы тела пациента и рекомендуемой дозой.

2. Требуемое количество флаконов извлекают из холодильника. В каждый флакон с дозировкой 400 ЕД прибавляют 4,3 мл стерильной воды для инъекций.

3. После разведения, осторожно переверните флакон. Не встряхивать. Из каждого флакона с дозировкой 400 ЕД можно извлечь 4,0 мл (100 ЕД/мл) восстановленного раствора препарата.

4. Перед следующим разведением оцените содержимое флакона – раствор должен быть прозрачным, бесцветным или слегка опалесцирующим; не применяйте препарат, если раствор изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения.

5. Следует извлечь рассчитанный объем восстановленного раствора препарата из соответствующего количества флаконов и развести в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Осторожно перемешайте приготовленный раствор. Не встряхивать.

Введение препарата следует начинать в течение 24 часов после разведения.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия
Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Ireland
Block 2, Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ireland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1

Телефон: + 7 (495) 933 55 11

Факс: + 7 (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика)
в Республике Беларусь

220030, г. Минск, ул. Интернациональная, 36-1, офис 522

Телефон: +375 (17) 240 41 20

Факс: +375 (17) 240 41 30

Электронная почта: AE.Belarus@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева 77

Телефон: + 7 (7272) 44 40 04

Эл. почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002738)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 07 июля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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