

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### Канума®

**Регистрационный номер:** ЛП-004513

**Торговое наименование:** Канума®

**Международное непатентованное наименование:** себелипаза альфа

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав:**

*1 мл концентрата содержит*

*действующее вещество:* себелипаза альфа 2 мг,

*вспомогательные компоненты:*

тринатрия цитрат дигидрат 13,7 мг, лимонная кислота моногидрат 1,57 мг, человеческий свороточный альбумин 10 мг, вода для инъекций до 1 мл.

**Описание**

Прозрачная до слегка опалесцирующей, от бесцветной до светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком жидкость без видимых посторонних частиц. Могут присутствовать полупрозрачные белковоподобные частицы.

**Фармакотерапевтическая группа:** препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ, ферменты.

**Код АТХ:** A16AB14

**Фармакологические свойства**

Себелипаза альфа является рекомбинантной человеческой лизосомной кислой липазой (rhLAL), очищенной от яичного белка трансгенных кур, с той же аминокислотной последовательностью, что и у нативного человеческого фермента. Очищенная себелипаза альфа является гликопротеином с 6 N-связанными участками гликозилирования. Гликаны себелипазы альфа состоят преимущественно из N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и N-связанных структур, заканчивающихся маннозными, а также манноза-6-фосфатными фрагментами. Описанные N-гликановые структуры облегчают поглощение макрофагами белка в клетках с помощью маннозных или манноза-6-фосфатных рецепторов.

**Фармакодинамика**

Себелипаза альфа – рекомбинантная лизосомная кислая липаза, фермент, который применяется в качестве заместительной ферментной терапии, с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ).

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — это редкое заболевание, со значимыми функциональными нарушениями и высокой смертностью, которое поражает людей от младенческого до взрослого возраста. ДЛКЛ у младенцев представляет собой неотложное состояние с быстрым прогрессированием заболевания в течение нескольких недель, обычно приводящее к летальному исходу в первые 6 месяцев жизни. ДЛКЛ является

аутосомно-рецессивной лизосомной болезнью накопления, характеризующейся генетическим дефектом, приводящим к заметному снижению или потере активности фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ).

Дефицит ЛКЛ приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах разных популяций клеток, органов и системах органов, включая гепатоциты и макрофаги. В печени это накопление приводит к гепатомегалии, повышенному содержанию жиров, повышению уровня трансаминаз, сигнализирующему о хроническом повреждении печени, и к прогрессированию фиброза, развитию цирроза и осложнений терминальной стадии заболевания печени. ДЛКЛ в селезенке приводит к развитию спленомегалии, анемии и тромбоцитопении. Накопление липидов в стенке кишечника приводит к нарушению всасывания питательных веществ и задержке роста. Обычно развивается дислипидемия с увеличением уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в сочетании с увеличением содержания жира в печени и повышением уровня трансаминаз. Кроме поражения печени, у пациентов с ДЛКЛ наблюдается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и быстрое развитие атеросклероза.

#### *Механизм действия*

Себелипаза альфа связывается с рецепторами клеточной мембраны через гликаны, экспрессирующиеся на белке, и в последующем поглощается лизосомами. Себелипаза альфа катализирует лизосомный гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов до свободного холестерина, глицерина и свободных жирных кислот. Замещение ферментной активности ЛКЛ ведет к снижению удельной доли жира в ткани печени и нормализации уровня трансаминаз в крови, а также восстанавливает метаболизм эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, что приводит к снижению уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов невысокой плотности (ЛПнВП), триглицеридов, и росту уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Улучшение роста и развития организма происходит в результате уменьшения накопления липидов в стенке кишечника и, как следствие, улучшения всасываемости питательных веществ.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

##### *Исследования у детей с впервые выявленным дефицитом лизосомной кислой липазы*

##### *Исследование LAL-CL03*

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании LAL-CL03 изучалась эффективность и безопасность себелипазы альфа у 9 пациентов с ДЛКЛ с нарушением развития или другими признаками быстро прогрессирующего заболевания, в том числе, с быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью и тяжелой гепатоспленомегалией, в возрасте от 1 до 6 месяцев. Пациенты получали терапию препаратом Канума® в дозе 0,35 мг/кг 1 раз в неделю (р/нед) в течение 2 недель, затем 1 мг/кг 1 раз в неделю. В зависимости от клинического ответа на проводимую терапию, через 1 месяц дозировка препарата была увеличена до 3 мг/кг 1 раз в неделю, разрешалось увеличение дозы себелипазы альфа до 5 мг/кг 1 раз в неделю. Результат эффективности терапии препаратом показал, что выживаемость пациентов, получавших лечение препаратом Канума®, улучшилась по сравнению с пациентами с ДЛКЛ со сходными клиническими симптомами, не получавших терапии.

В исследовании LAL CL03 6 из 9 младенцев, получавших препарат Канума®, дожили до 12 месяцев и более (67 % 12-месячная выживаемость, 95 % ДИ: от 30 % до 93 %). При продолжении лечения после 12-месячного возраста 1 пациент умер в возрасте 15 месяцев.

В исторической когорте 0 из 21 пациентов пережили 8-месячный возраст (0 % 12 месячная выживаемость, 95 % ДИ: от 0 % до 16 %).

Применение себелипазы альфа привело к увеличению набора массы тела; улучшения были отмечены в первые несколько недель лечения и сохранялись до конца исследования. На 240-й неделе по сравнению с исходным уровнем наблюдалось увеличение среднего перцентиля массы тела к возрасту с 12,74 до 43,17 %, а средняя концентрация сывороточного альбумина увеличилась с 26,9 до 31,98 г/л. Увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в неделю привело к дополнительному улучшению набора массы тела, к улучшениям в течении лимфаденопатии, и увеличению уровня сывороточного альбумина.

#### Исследование LAL-CL08

В многоцентровом, открытом исследовании LAL-CL08 изучалась эффективность и безопасность себелипазы альфа у 10 детей в возрасте 8 месяцев и младше с подтвержденным диагнозом быстро прогрессирующего ДЛКЛ, требующего срочного вмешательства, включая (но не ограничиваясь): выраженное увеличение объема живота и гепатомегалию, задержку физического развития, нарушение свертываемости крови, анемию тяжелой степени, и/или наличие родного брата или сестры с быстро прогрессирующим течением ДЛКЛ. Все пациенты получали терапию препаратом Канума® в дозе 1 мг/кг 1 р/нед.. В зависимости от клинического ответа доза препарата была увеличена до 3 мг/кг 1 р/нед через 4 недели; затем до 5 мг/кг 1 р/нед и до 7,5 мг/кг 1 р/нед у одного пациента.

Эффективность показала, что оценка Каплана-Мейера процентного соотношения (95 % доверительный интервал [ДИ]) пациентов, доживших до возраста 12, 18, 24 и 36 месяцев, составило 90 % (55,5–99,7 %), 80 % (44,4–97,5 %), 80 % (44,4–97,5 %) и 75 % (34,9–96,8 %), соответственно. Снижение уровней АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и общего билирубина, а также повышение уровня сывороточного альбумина наблюдались в общей популяции исследования, с медианой изменения от исходного уровня до последней оценки, равной -34,5 ед./л, -66,67 МЕ/л, -63,64 мкмоль/л и 33,33 г/л, соответственно.

Наблюдалось постепенное увеличение роста и массы тела. Медиана изменений по сравнению с исходным уровнем по z-значениям соотношения массы тела и роста (ИМТ) снижалась до 4-й недели включительно. Начиная с 24-й недели, наблюдались стойкие улучшения. На 144-й неделе медиана изменений (диапазон) по Z-значению для ИМТ составила 3,07 (-1,0, 5,3) от исходного уровня.

#### Дети и взрослые с дефицитом лизосомной кислой липазы

##### Исследование LAL-CL02

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LAL-CL02, изучалась эффективность и безопасность себелипазы альфа у 66 детей и взрослых с ДЛКЛ в возрасте от 4 до 58 лет, со значениями АЛТ  $\geq 1,5$  относительно верхней границы нормы (ВГН). Пациенты получали терапию либо лекарственным препаратом Канума® в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели, либо плацебо в течение 20 недель в двойном слепом периоде.

Статистически значимое улучшение по множественным конечным точкам наблюдалось в группе пациентов, проходивших лечение препаратом Канума® по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, на момент завершения 20-недельного двойного слепого периода исследования. Абсолютное снижение среднего уровня АЛТ составило 57,9 Ед/л (- 53 %) в группе проходивших лечение препаратом Канума® и 6,7 Ед/л (- 6 %) в группе получавших плацебо.

Из 26 пациентов с парными биопсиями печени, у 63 % (10/16) пациентов, получавших лечение препаратом Канума®, было зафиксировано снижение выраженности стеатоза

печени (как минимум 5% снижение), что измерялось методом морфометрии по сравнению с 40 % (4/10) пациентов на плацебо. Это различие не было статистически значимым.

#### *Открытый период*

Шестьдесят пять из 66 пациентов вошли в открытый период (до 130 недель) с введением препарата Канума® в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. У пациентов, получавших препарат Канума® в ходе двойного слепого периода, сохранялось снижение уровней АЛТ, достигнутое во время первых 20 недель лечения, и наблюдалось дальнейшее улучшение липидных показателей, включая уровни холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП.

У пациентов, получавших плацебо во время двойного слепого периода, начало лечения препаратом Канума® во время открытого периода дало быстрое улучшение уровней АЛТ и липидных показателей, включая уровни холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП, аналогично пациентам, рандомизированным исходно для получения Канумы во время двойного слепого периода.

#### *Исследование LAL-CL01/LAL-CL04*

В отдельном открытом исследовании (LAL CL01/LAL CL04) у взрослых пациентов с ДЛКЛ, улучшение показателей уровня сывороточных трансаминаз и липидов сохранялось в течение 260-недельного периода лечения. Восемь из девяти пациентов перешли из исследования LAL-CL01 через 4 недели лечения (0,35 мг/кг 1 р/нед, 1 мг/кг 1 р/нед или 3 мг/кг 1 р/нед) в исследование LAL-CL04 (1 мг/кг или 3 мг/кг 1 раз в 2 недели), при этом 5 пациентов получали дозировку 1 мг/кг 1 раз в 2 недели и 3 пациента — дозировку 3 мг/кг 1 р/нед. Повышение уровней сывороточных трансаминаз и холестерина ЛПНП и снижение уровня холестерина ЛПВП наблюдалось в период, когда пациенты не получали лечение себелипазой альфа.

#### *Исследование LAL-CL06*

В многоцентровом, открытом исследовании LAL-CL06 изучалась эффективность и безопасность себелипазы альфа у 31 ребенка и взрослого с ДЛКЛ, включая пациентов, которые не подходили для предшествующих клинических исследований. Как минимум, 4 пациента в исследовании должны были быть в возрасте от 2 до 4 лет.

Пациенты получали терапию препаратом Канума® в начальной дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. Одиннадцать из 13 пациентов, у которых произошло увеличение дозировки, получили увеличение исходной дозировки с 1 мг/кг 1 раз в 2 недели до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели, и 4 из этих пациентов получили дальнейшее увеличение дозировки до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели .

Активность сывороточных трансаминаз (АЛТ/АСТ) была повышена на исходном уровне примерно у 75 % пациентов, и примерно у половины пациентов концентрация была > 1,5 относительно ВГН. Снижение уровней АЛТ и АСТ было очевидным на 4-й неделе и сохранялось во время длительного лечения себелипазой альфа, со средними изменениями от исходного уровня на 144-й неделе, составившими -40,3 ед./л (-32,0 %) и -42,2 ед./л (34,2 %) соответственно.

Кратковременное повышение уровней общего холестерина, холестерина не-ЛПВП и холестерина ЛПНП наблюдалось вскоре после начала лечения (4-я неделя), а затем, к следующей оценке на 8-й неделе, наблюдалось их снижение ниже исходного уровня. Продолжение длительной терапии себелипазой альфа привело к улучшению профиля липидного профиля сыворотки крови, при этом средние изменения уровней холестерина ЛПНП, триглицеридов и холестерина не-ЛПВП на 144-й неделе по сравнению с исходным уровнем составили -54,2, -47,5 и -63,7 мг/дл, соответственно. Средние значения процентного изменения составили -31,2, -19,1 и -30,3 %, соответственно. Наблюдалось

повышение холестерина ЛПВП со средним повышением от исходного уровня к 144-й неделе на 10,2 мг/дл и средним значением процентного увеличения на 39,7 %.

#### Данные биопсии печени у детей и взрослых

Биоптаты печени 59 пациентов, включенных в исследования LAL-CL02 и LAL-CL06, были оценены независимым патологом в центральном учреждении, который не знал о сроках исследования и назначенном лечении.

Биопсию печени оценивали по шкале фиброза Исхак у 59 пациентов исходно и у 38 пациентов через 12 месяцев (т.е. через 12 месяцев лечения себелипазой альфа). У 36 пациентов имелись показатели по шкале Исхак как исходно, так и на 12-м месяце.

Исходно у 3 из 59 пациентов (5%) показатель по шкале Исхак составил 0 баллов (отсутствие фиброза), у 15 пациентов (25%) показатель по шкале Исхак составил 6 баллов, что указывает на подтвержденный или прогрессирующий цирроз. На 12-й месяц наблюдалось улучшение показателя по шкале Исхак, когда у 9 из 38 пациентов (24%) он составил 0 баллов, а у 7 пациентов (18%) — 6. В целом, на 12-й месяц у 31 из 36 пациентов (86,1%) зарегистрировано улучшение или отсутствие ухудшения показателя по шкале Исхак. На 12-й месяц у 10 пациентов (28%) наблюдалось уменьшение показателя по шкале Исхака на  $\geq 2$  балла по сравнению с исходным уровнем, включая переход от стадии 2 к стадии 0, от стадии 3 к стадиям 1 и 0, от стадии 5 до стадии 0 (снижение на  $>3$  балла) и от стадии 6 к стадиям 4 и 3. У этих 10 пациентов со снижением показателя по шкале Исхак на  $\geq 2$  балла также имелись существенные улучшения других, связанных с исследованием, показателей, например, уровней АЛТ, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и холестерина не-ЛПВП за тот же период времени.

С учетом критериев соответствия ожидалось, что большее число пациентов в исследовании LAL-CL06 должны были иметь цирроз и более тяжело контролируемое заболевание, нежели пациенты в исследовании LAL-CL02, из-за более продвинутой стадии заболевания печени на исходном уровне. Результаты биопсии печени в исследованиях LAL-CL02 и LAL-CL06 соответствовали друг другу. На исходном уровне в обоих исследованиях у большинства пациентов был микровезикулярный стеатоз (57 из 59, 97%), в том числе у 45 из 59 пациентов (76%) со значением 4 (шкала от 0 до 4, тяжелая степень определяется как значение, равное 4, и эквивалентна  $> 66$  % пораженных/замещенных соединительной тканью гепатоцитов), как и ожидалось при наличии основного заболевания. На 12-м месяце доля пациентов с микровезикулярным стеатозом тяжелой степени уменьшилась: 17 из 38 пациентов (45%) имели  $> 66$  % пораженных/замещенных гепатоцитов (4 балла).

#### *Педиатрическая популяция*

На момент введения первой дозы семьдесят восемь из 125 пациентов (70%), получавших себелипазу альфа во время клинических исследований, были детского и подросткового возраста (от 1 месяца до 18 лет).

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика себелипазы альфа у детей и взрослых была определена с помощью популяционного фармакокинетического анализа 102 пациентов с ДЛКЛ, получавших внутривенные инфузии себелипазы альфа в 4 клинических исследованиях LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06 (таблица 1).

Прогнозируемые фармакокинетические параметры и параметры экспозиции себелипазы альфа по результатам клинических исследований представлены (по возрастным группам) в таблице 1.

Таблица 1. Средние (SD) прогнозируемые фармакокинетические параметры и параметры экспозиции после повторного введения себелипазы альфа в дозе 1 мг/кг пациентам с ДЛКЛ, по возрастным группам

Показатель	Возраст < 4 лет (N = 5)	Возраст от 4 до 12 лет (N = 32)	Возраст от 12 до 18 лет (N=34)	≥ 18 лет (N = 31)
CL (л/ч)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (л/ч)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V <sub>c</sub> (л)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V <sub>ss</sub> (л)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t <sub>½β</sub> (ч)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC <sub>ss</sub> (нг × ч/мл)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C <sub>max,ss</sub> (нг/мл)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Примечание. Оценки получены по данным исследований LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06. AUC<sub>ss</sub> = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени в равновесном состоянии; CL = клиренс; C<sub>max,ss</sub> = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови в равновесном состоянии; ФК = показатели фармакокинетики; Q = периферический клиренс; t<sub>½β</sub> = конечный период полувыведения; V<sub>c</sub> = центральный объем распределения; V<sub>ss</sub> = объем распределения в равновесном состоянии

#### *Линейность/нелинейность*

Из-за ограниченности данных при более высокой экспозиции себелипазы альфа сделать вывод о линейности фармакокинетики невозможно. Накопления лекарственного препарата после введения в дозе 1 или 3 мг/кг 1 р/нед и 1 раз в 2 недели не наблюдается, хотя наблюдения за накоплением препарата при введении в дозе 3 мг/кг 1 р/нед основаны на ограниченном количестве пациентов. Накопления после введения 1 р/нед не ожидается из-за относительно быстрого выведения препарата.

#### *Фармакокинетика в особых группах пациентов*

В ходе ковариационного анализа популяционной фармакокинетической модели себелипазы альфа было обнаружено, что возраст, пол и созревание фермента не оказывают значительного влияния на CL (клиренс лекарственного средства) и V<sub>c</sub> (центральный объем распределения) себелипазы альфа. Масса тела и площадь поверхности тела определены как важные ковариаты показателя CL. Себелипаза альфа не исследовалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Информация о фармакокинетике себелипазы альфа в неевропеоидных этнических группах ограничена.

Себелипаза альфа является белком; ожидается, что в ходе метаболизма он будет расщепляться пептидным гидролизом. Следовательно, не ожидается, что нарушение функции печени будет влиять на фармакокинетику себелипазы альфа.

Почечная элиминация себелипазы альфа считается вторичным путем выведения препарата. Данные у пациентов с нарушенной функцией почек ограничены.

#### *Иммуногенность*

Как и в случае применения любых белковых препаратов, существует потенциальный риск развития иммуногенности.

#### **Показания к применению**

Препарат Канума® показан для проведения длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) у пациентов всех возрастов с дефицитом лизосомной кислой липазы.

## **Противопоказания**

Опасная для жизни гиперчувствительность (анафилактическая реакция) к себелипазе альфа или яйцам и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Клинических исследований по эффективности и безопасности применения себелипазы альфа у беременных не проводилось.

Исследования на животных не указывают на наличие прямого или косвенного негативного действия с точки зрения репродуктивной токсичности. В целях предосторожности следует, по возможности, избегать применения препарата Канума® во время беременности.

### *Период грудного вскармливания*

Данных о проникновении себелипазы альфа в грудное молоко человека нет. Следует принять решение либо по прекращению грудного вскармливания, либо прекратить терапию препаратом Канума® с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для женщины.

## **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом Канума® должно проводиться под руководством опытного врача, хорошо знакомого с принципами ведения пациентов с ДЛКЛ, прочими метаболическими нарушениями или хроническими болезнями печени. Препарат Канума® должен вводиться подготовленным медицинским работником, умеющим бороться с медицинскими неотложными состояниями.

Важно начать лечение препаратом как можно раньше после установления диагноза ДЛКЛ.

### *Дети младшего возраста (в возрасте <6 месяцев) с недавно выявленным ДЛКЛ.*

Рекомендуемая начальная доза у детей младшего возраста (<6 месяцев) с недавно выявленным быстро прогрессирующим ДЛКЛ составляет 1 мг/кг и вводится в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю. В зависимости от клинического ответа, следует рассмотреть возможность постепенного увеличения дозы до 3 мг/кг 1 раз в неделю.

Увеличение дозы следует рассматривать на основании ответа на терапию по клиническим и биохимическим критериям, включая, например, замедленный рост (особенно по оценке окружности средней части плеча, (ОСП)), ухудшение биохимических маркеров (например, печеночных трансаминаз, ферритина, С-реактивного белка и показателей коагуляции), стойкая или ухудшающаяся органомегалия, частые интеркуррентные инфекции и стойкое ухудшение других симптомов (например, со стороны желудочно-кишечного тракта):

- в случае недостаточного клинического ответа после проведения, как минимум, 4 инфузий следует рассмотреть возможность увеличения дозы до 3 мг/кг;
- дальнейшее увеличение дозы до 5 мг/кг следует рассматривать в случае недостаточного клинического ответа после проведения, как минимум, 4 дополнительных инфузий.

Дальнейшие коррекции дозы, такие как уменьшение дозы или увеличение интервала между дозами, можно проводить индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтических целей. В клинических исследованиях оценивали дозы от 0,35 до 5 мг/кг 1 раз в неделю, при этом один пациент получал более высокую дозу, составившую 7,5 мг/кг 1 раз в неделю. Дозы выше 7,5 мг/кг не изучались.

### *Дети и взрослые с ДЛКЛ*

Рекомендуемая доза у детей старше 6 месяцев и взрослых с ДЛКЛ составляет 1 мг/кг и вводится в виде внутривенной инфузии 1 раз в 2 недели.

Увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 недели следует рассматривать, исходя из клинического ответа.

### ***Применение препарата в особых клинических группах***

#### *У пожилых пациентов ( $\geq 65$ лет)*

Безопасность и эффективность препарата Канума® у пациентов старше 65 лет не оценивалась, поэтому какие-либо рекомендации по альтернативной дозировке у таких пациентов отсутствуют.

#### *У пациентов с почечной недостаточностью*

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике себелипазы альфа, коррекции дозы препарата Канума® у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

#### *У пациентов с печеночной недостаточностью*

На основании имеющихся данных по фармакокинетике и фармакодинамике себелепазы альфа, коррекции дозы препарата Канума® у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

#### *У детей и подростков*

Назначение себелипазы альфа детям грудного возраста с подтвержденной полиорганной недостаточностью проводят на усмотрение лечащего врача.

#### *У пациентов с избыточной массой тела*

Оценка безопасности и эффективности себелипазы альфа у таких пациентов не проводилась, в связи с чем, в настоящее время рекомендаций по альтернативному режиму дозирования для пациентов с избыточной массой тела нет.

### ***Способ применения***

Препарат Канума® предназначен только для внутривенного введения.

Весь объем инфузии следует вводить приблизительно в течение 2 часов. При хорошей переносимости препарата пациентом, может быть рассмотрен переход на проведение инфузии в течении 1 часа. В случае повышения дозы длительность инфузии может быть увеличена.

Препарат Канума® следует вводить через фильтр 0,2 мкм.

Каждый флакон препарата Канума® предназначен только для однократного применения. Препарат Канума® должен быть разведен 0,9 % раствором натрия хлорида (9 мг/мл) для инфузий с соблюдением правил асептики.

Разведенный раствор вводится пациентам с помощью системы для инфузий с низким связыванием с белками, по возможности оснащенной проточным слабо связывающим белки фильтром с размером пор 0,2 мкм с площадью поверхности более 4,5 см<sup>2</sup>, во избежание окклюзии фильтра.

#### *Подготовка введения препарата Канума®*

Подготовку и введение препарата Канума® следует производить в соответствии со следующими шагами. Необходимо соблюдать правила асептики.

- а. Определить количество флаконов, которые потребуется развести для инфузии, на основании массы тела пациента и назначенной дозы.
- б. Дать флаконам с препаратом Канума® достичь комнатной температуры (15-25 °С) перед разведением (примерно 30 минут) с целью минимизации возможности образования белковых частиц себелипазы альфа в растворе. Не следует оставлять флаконы при комнатной температуре на срок, превышающий 24 часа, перед разведением для инфузии. Флаконы не замораживать, не нагревать, не подвергать излучению микроволновой печи и защищать от света.
- в. Не трясать. До разведения визуально изучить раствор во флаконе(ах); препарат должен соответствовать описанию (см. раздел «Описание»). Не следует использовать препарат в случае изменения цвета, помутнения или наличия инородных механических включений. Поскольку данный препарат представляет собой раствор белка, во флаконах могут присутствовать полупрозрачные белковоподобные частицы.
- г. Медленно набрать до 10 мл раствора из каждого флакона и развести раствором для инфузий натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) в соответствии с таблицей 2, в которой приведены рекомендованные суммарные объемы инфузии, в зависимости от величины массы тела. Аккуратно перемешать. Не трясать.

Таблица 2. Рекомендованные объемы введения \*

Диапазон массы (кг)	Доза 1 мг/кг	Доза 3 мг/кг**	Доза 5 мг/кг***
	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)	Общий объем инфузии (мл)
1–10	10	25	50
11–24	25	50	150
25–49	50	100	250
50–99	100	250	500
100–120	250	500	600

\* Объем инфузии должен быть основан на назначенной дозе и должен быть приготовлен с конечной концентрацией себелипазы альфа, равной 0,1-1,5 мг/мл.

\*\* Для пациентов, у которых не достигается оптимальный клинический ответ при дозе 1 мг/кг.

\*\*\* Для пациентов с ДЛКЛ в течение первых 6 месяцев жизни, которые не достигают оптимального клинического ответа при дозе 3 мг/кг.

Неиспользованный препарат и расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с принятыми в данном регионе требованиями.

Для получения информации о превентивных мерах и мониторинге реакций гиперчувствительности см. раздел «Особые указания». При развитии реакции гиперчувствительности должны проводиться соответствующие профилактические меры медицинской помощи, в соответствии с терапевтическими стандартами.

### Побочное действие

#### Резюме профиля безопасности

Приведенные ниже данные отражают экспозицию себелипазы альфа у 125 пациентов в дозах от 0,35 мг/кг 1 раз в 2 недели до 7,5 мг/кг 1 р/нед. в клинических исследованиях (см. раздел 5.1), с продолжительностью лечения от 1 дня до 60,5 месяцев (5 лет).

Из 106 детей и взрослых, включенных в клинические исследования, 102 (96,2 %) получали себелипазу альфа со средней продолжительностью лечения 33 месяца (6, 59 месяцев).

Медиана продолжительности лечения 19 детей грудного возраста, включенных в клинические исследования, составила 35,5 месяцев (от 1 дня до 60 месяцев).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными у 4 % пациентов в клинических исследованиях, были симптомы, связанные с анафилаксией. Симптомы включали дискомфорт в грудной клетке, гиперемию конъюнктивы, одышку, гиперемию, отек века, ринорею, тяжелую дыхательную недостаточность, тахикардию, тахипноэ, раздражение, покраснение, зуд, крапивницу, стридор, гипоксию, бледность и диарею.

#### *Перечень нежелательных реакций*

В таблице 3 представлены данные по нежелательным реакциям у детей грудного возраста, получавших себелипазу альфа в клинических исследованиях. В таблице 4 представлены данные по нежелательным реакциям у детей и взрослых, получавших себелипазу альфа в клинических исследованиях. Возможные на фоне применения себелипазы альфа нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (1/10) и часто (от 1/100 до < 1/10). Нежелательные реакции сгруппированы по частоте и в каждой группе представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 3: Зарегистрированные нежелательные реакции у детей грудного возраста, получавших себелипазу альфа (N = 19 пациентов)

Класс систем органов по MedDRA	Частота <sup>a</sup>	Термин предпочтительного употребления MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность <sup>a</sup> Анафилактическая реакция <sup>b</sup>
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Отек века
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Нарушение дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь, пятнисто-папулезная сыпь
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Лихорадка, гипертермия
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Наличие специфических антител к себелипазе альфа Повышение температуры тела, снижение сатурации кислорода, повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений

<sup>a</sup> Может включать: раздражительность, возбуждение, рвоту, крапивницу, экзему, зуд, бледность и гиперчувствительность к лекарственному препарату.

<sup>b</sup> Наблюдалось у 3 пациентов грудного возраста, получавших лечение в клинических исследованиях. На основании термина предпочтительного употребления «анафилактическая реакция» и применения критериев Самсона для выявления симптомов, соответствующих анафилаксии.

Таблица 4 Зарегистрированные нежелательные реакции у детей и взрослых<sup>d</sup>, получавших себелипазу альфа (N = 106 пациентов)

Класс систем органов по MedDRA	Частота <sup>a</sup>	Термин предпочтительного употребления MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность <sup>b</sup>
	Часто	Анафилактическая реакция <sup>a</sup>
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия, гиперемия кожи
Нарушения со стороны сердца	Часто	Тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Боль в животе Диарея
	Часто	Вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, папулезная сыпь
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Утомляемость Лихорадка
	Часто	Дискомфорт в грудной клетке, уплотнение в месте инфузии <sup>c</sup>
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение температуры тела

<sup>a</sup> Наблюдалось у 2 пациентов, получавших лечение в клинических исследованиях. На основании термина предпочтительного употребления «анафилактическая реакция» и применения критериев Самсона для выявления симптомов, соответствующих анафилаксии.

<sup>b</sup> Может включать: озноб, экзему, отек гортани, тошноту, кожный зуд, крапивницу.

<sup>c</sup> Включает: экстрavasацию, боль и крапивницу в месте инфузии.

### *Описание отдельных нежелательных реакций*

#### *Гиперчувствительность*

У пяти из 125 (4 %) пациентов, получавших себелипазу альфа, включая 3 из 19 (16 %) детей грудного возраста и 2 из 106 (2 %) детей и взрослых, в клинических исследованиях отмечали серьезные симптомы, соответствующие анафилаксии на себелипазу альфа. Анафилаксия развивалась во время проведения инфузии, не позже чем через год после начала лечения.

В клинических исследованиях у 59 из 125 (47 %) пациентов, получавших себелипазу альфа, включая 13 из 19 (68 %) детей грудного возраста и 46 из 106 (43 %) детей и взрослых, зарегистрирована, как минимум, 1 реакция гиперчувствительности (отбор с использованием проверенного, заранее определенного набора терминов, сгруппированных вместе для выявления возможных реакций гиперчувствительности). Симптомы, которые соответствуют или могут быть связаны с реакцией гиперчувствительности и возникли у двух или более пациентов, включали, помимо прочего, боль в животе, возбуждение, бронхоспазм, озноб, диарею, отек века, экзему, отек лица, артериальную гипертензию, раздражительность, отек гортани, отек губ, тошноту, отеки, бледность, зуд, лихорадку/повышение температуры тела, сыпь, тахикардию, крапивницу и рвоту.

Большинство реакций развились во время инфузии или в течение 4 часов с момента завершения инфузии.

#### *Транзиторная гиперлипидемия*

Согласно известному механизму действия препарата, после начала лечения препаратом Канума® наблюдался бессимптомный подъем уровней циркулирующих в кровотоке холестерина и триглицеридов. Эти подъемы обычно возникали в течение первых 2-4 недель и ослаблялись в течение дальнейших 8 недель лечения препаратом Канума®.

#### *Иммуногенность*

Как и все препараты белковой природы, препарат обладает потенциальной иммуногенностью. У пациентов обнаруживали антитела к лекарственному препарату (АЛП) к себелипазе альфа. По сравнению с популяцией детей и взрослых, в популяции детей грудного возраста (10/19 пациентов) чаще были положительные результаты анализа на АЛП.

Среди 125 пациентов с ДЛКЛ, включенных в клинические исследования, у 19/125 (15,0 %) пациентов обнаруживали антитела к лекарственному препарату (АЛП) в какой-либо момент времени после начала лечения себелипазой альфа (9 детей и взрослых и 10 пациентов грудного возраста). В популяции детей и взрослых с ДЛКЛ образование АЛП было временным, с обычно низкими титрами АЛП. Постоянный положительный результат анализа на АЛП наблюдался у всех 10 детей грудного возраста, а высокий титр АЛП — у трех из 10 детей грудного возраста. Среди этих 19 пациентов у 11 (58 %) также отмечено наличие активности ингибирующих антител (NAbs) в любой момент времени после исходного уровня.

#### **Передозировка**

В клинических исследованиях изучали дозы себелипазы альфа до 7,5 мг/кг 1 раз в неделю. Специфических признаков и симптомов передозировки на фоне применения более высоких доз выявлено не было.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследования по взаимодействию не проводились. Поскольку себелипаза альфа представляет собой рекомбинантный человеческий белок, маловероятны цитохром Р450-опосредованные или другие взаимодействия.

#### *Фармакологическая совместимость*

Поскольку исследования по совместимости с данным препаратом не проводились, его не следует смешивать с другими препаратами.

#### **Особые указания**

##### *Доклинические данные по безопасности*

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности многократных доз у крыс и обезьян или влияния на фертильность, эмбриофетальное, пери- и постнатальное развитие у крыс и кроликов. Исследования хронической токсичности на молодых яванских макаках показали отсутствие токсичности при дозах, в 3 раза превышающих рекомендованную дозу для грудных детей и в 10 раз превышающую рекомендуемую дозу для взрослых/детей. В исследованиях эмбриофетального развития крыс и кроликов при дозах, как минимум, в 10 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых/детей, а также в исследованиях фертильности и пери- и постнатального развития крыс при дозах, до 10 раз превышающих рекомендованную дозу для взрослых/детей, нежелательных результатов не выявлено.

Исследования по оценке мутагенного и канцерогенного потенциала себелипазы альфа на данный момент не выполнялись.

### *Фертильность*

Клинические данные о воздействии себелипазы альфа на фертильность отсутствуют. Исследования на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

### *Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию*

У пациентов, получавших препарат Канума®, сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая случаи анафилаксии. В связи с чем должна быть доступна соответствующая неотложная медицинская помощь. В случае развития подобных реакций необходимо незамедлительно прекратить введение препарата Канума® и начать соответствующее терапевтическое лечение. При этом необходимо следовать текущим медицинским стандартам неотложной помощи.

Следует оценить соотношение ожидаемой пользы и возможного риска повторного введения препарата Канума® после развития тяжелой аллергической реакции перед следующим применением препарата. Применительно к пациентам, испытавшим в ходе инфузии аллергические реакции, при следующем введении препарата необходимо проявлять осторожность.

Меры по борьбе с реакциями гиперчувствительности могут включать временное прекращение инфузии, снижение ее скорости и (или) введение антигистаминных препаратов, антипиретиков и (или) глюкокортикостероидов. При временной остановке инфузии она может быть затем возобновлена с меньшей скоростью, с последующим ее увеличением, в соответствии с переносимостью. Превентивное лечение антипиретиками и (или) антигистаминными препаратами может предупредить последующие реакции в случаях, когда потребовалось симптоматическое лечение.

В случаях выраженной реакции на инфузию, а также когда терапевтический эффект недостаточен, пациенты должны быть протестированы на наличие антител.

Лекарственный препарат может содержать следы белка куриного яйца. Пациенты с выявленными аллергическими реакциями на куриное яйцо были исключены из клинических исследований.

После первой инфузии себелипазой альфа, включая первую инфузию после увеличения дозы, пациенты должны находиться под наблюдением не менее 1 часа с целью мониторинга за состоянием и выявлением симптомов и признаков анафилаксии или выраженной реакции гиперчувствительности.

### Иммуногенность

Как и в случае применения любых белковых препаратов, существует потенциальный риск иммуногенности. В клинических программах себелипазы альфа для определения потенциальной иммуногенности у пациентов обычно определяли наличие антител к лекарственному препарату (АЛП) к себелипазе альфа. У АЛП-положительных пациентов определяли также активность ингибирующих антител. Наличие активности ингибирующих антител в клинических исследованиях определяли в некоторые временные точки после начала лечения. В целом связь между наличием АЛП/нейтрализующих АТ и связанными реакциями гиперчувствительности или субоптимальным клиническим ответом не установлена.

В клинических исследованиях, у 3 пациентов, гомозиготных по делеции, затрагивающей оба аллеля генов лизосомной кислой липазы А [LIPA] и холестерин-25-гидроксилазы, обнаружена активность ингибирующих антител, связанная с субоптимальным клиническим ответом. Эти пациенты получали иммуномодулирующую терапию в виде

монотерапии или в комбинации с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ТКСК) или костного мозга (ТКМ), что в результате привело к улучшению клинического ответа на терапию себелипазой альфа.

#### *Вспомогательные вещества*

Данный лекарственный препарат содержит 33 мг натрия на флакон и вводится в 0,9 % растворе натрия хлорида (9 мг/мл) для инфузий. Эти факторы необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным потреблением натрия.

#### *Особые меры предосторожности при утилизации и прочем обращении*

Неиспользованный препарат и отработанный материал должны быть утилизированы, в соответствии с принятыми в данном регионе требованиями.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат Канума® оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. На фоне применения себелипазы альфа сообщалось о развитии нежелательных реакций в виде головокружения, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/мл.

По 10 мл концентрата во флакон из прозрачного бесцветного стекла гидролитического класса 1, укуренный резиновой пробкой, уплотненной алюминиевой крышкой с пластмассовым отрывающимся колпачком.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре (2-8) °С. Не замораживать!

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Алексион Юроп САС, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France/103-105 ул. Анатоля Франса, 92300 Леваллуа-Перре, Франция

#### **Производитель**

*Производитель и фасовщик (первичная упаковка):*

1. Патеон Италия С.п.А.

2 Трав. SX Виа Моролензе, 5-03013

Ферентино (FR), Италия

2. Бакстер Онкология ГмбХ, Германия

Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфалия, Германия

3. Алексион Фарма Интернешнл Оперейшнс Анлимитед Компани, Ирландия

Монксленд Индастриал Эстейт, Атлон, Роскоммон N37 DN79, Ирландия

*Упаковщик (вторичная упаковка) и выпускающий контроль качества:*

1.Алмак Фарма Сервисиз Лтд., Соединенное Королевство

Сиго Индастриал Эстейт, Портадаун, Крейгавон BT63 5UA, Соединенное Королевство

2.Алексион Фарма Интернешнл Оперейшнс Анлимитед Компани, Ирландия

Колледж Бизнес энд Текнолоджи Парк, Бланчардстаун Роуд Норт, Дублин, 15, Ирландия

**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:**

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698