

# ҚАУІПСІЗДІК БОЙЫНША АҚПАРАТ ПАКЕТІ

Майозайм® (алглюкозидаза альфа)

Майозайм® қолданумен, оның клиникалық тәуекелдерін басқарумен және иммунологиялық тестілеумен байланысты Медициналық қызметкерлерге арналған тәуекелдер туралы нұсқаулық

**Біз Сіздерді Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы" ШЖҚ РМК ресми сайтында портал арқылы немесе электрондық поштаға хабарлама жіберу арқылы кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлауға шақырамыз. [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)**

**EU-V8.2. - 3 желтоқсан 2014 ж.**

Тек денсаулық сақтау қызметкерлеріне ғана арналған

## МАЗМҰНЫ

|  |    |
|--|----|
| АББРЕВИАТУРАЛАР .....  | 4  |
| ТҮЙІН .....  | 5  |
| 1. Майозайм® байланысты тәуекелдердің сипаттамасы .....  | 8  |
| 1.1. Жоғары сезімталдық реакцияларын және анафилактикалық реакцияларды қоса алғанда, инфузияға байланысты реакциялар .....   | 8  |
| 1.2. Иммундық жанама реакциялар .....  | 9  |
| 1.3. Иммуногенділік.....   | 10 |
| 1.3.1. Рекомбинантты GAA-ға IgG антиденесі, оның ішінде тежегіш антиденелер  | 10 |
| 1.3.2. Рекомбинантты GAA-ға IgE антиденесі .....   | 10 |
| 1.4. Біріктірілген иммуномодуляциямен байланысты тәуекелдер .....  | 11 |
| 1.5. Гиперволемиадан туындаған өткір жүрек-тыныс алу жеткіліксіздігі .....   | 11 |
| 2. Сәйкестендірілген тәуекелдерді клиникалық басқару (2,8–14) .....  | 12 |
| 2.1. Преинфузия кезеңі .....   | 12 |
| 2.2. Майозайм® инфузиясының кезеңі .....   | 12 |
| 2.2.1. Ұсынылған инфузия жылдамдығы .....  | 12 |
| 2.2.2. Жеңіл немесе орташа дәрежедегі реакциялар (2,8,9) .....   | 13 |
| 2.2.3. Ауыр реакциялар: жоғары сезімталдық реакциялары / анафилактикалық реакциялар, анафилактикалық шок және жоғары сезімталдықтың IgE- жанама реакцияларын қосқанда (9,10,14) .... | 14 |
| 2.3. Постинфузиялық бақылау .....  | 16 |
| 3. Тестілеу .....  | 17 |
| 3.1. Сипаттама (4-кесте).....  | 17 |
| 3.1.1. Иммунологиялық қадағалау бағдарламасы: ингибирленген антиденелерін қоса алғанда, IgG антиденелерін тестілеу .....   | 17 |
| 3.1.2. Инфузияға реакциялардың болуына иммунологиялық тестілеу: IgE, комплементті белсендіру және сарысу триптазасына тестілеу.....  | 18 |
| 3.1.3. Тері сынамасы (11,12) .....   | 18 |
| 3.1.4. Айналымы иммундық кешенді тестілеу .....  | 19 |
| 3.2. Тестілеу әдістемесі .....   | 21 |
| 4. Күдікті реакциялар туралы хабарлама .....   | 22 |
| 5. Жүктілік және лактация .....  | 22 |
| 6. Помпе ауруы тізілімі .....  | 22 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 7. Сілтемелер .....                 | 23 |
| 8. Қосымшалар .....                 | 25 |
| 1-қосымша. Майозайм® дайындау ..... | 25 |
| 2-қосымша. Майозайм® қолдану.....   | 28 |
| 3-қосымша. Майозайм® сақтау .....   | 29 |

## АББРЕВИАТУРАЛАР

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ЖҚ                    | Жағымсыз құбылыс   |
| АЛТ                   | Аланин-аминотрансфераза                                  |
| АСТ                   | Аспартат-аминотрансфераза                                |
| АИК                   | Айналмалы иммундық кешен                                 |
| КК                    | Креатинкиназа  |
| АРИМ                  | Айқас реакция беретін иммунологиялық материал            |
| ФАТ                   | Ферментті алмастырымды терапия                           |
| ГАА                   | Қышқыл $\alpha$ -глюкозидаза                             |
| ХФЭ                   | Халықаралық фармакологиялық қадағалау және эпидемиология |
| МҚ                    | Медициналық қызметкер                                    |
| ИБР                   | Инфузиямен байланысты реакция                            |
| КІ                    | Көктамыр ішілік  |
| Рекомбинанттық<br>ГАА | Адамның рекомбинантты қышқыл альфа-глюкозидазасы         |
| ҚАП                   | Қауіпсіздік бойынша ақпарат пакеті                       |
| ДЗҚС                  | Дәрлік заттың қысқаша сипаттамасы                        |

## Қауіпсіздік бойынша Ақпарат Пакетінің мақсаты

Майозайм® (Альфа алглюкозидазасы) қауіпсіздігі бойынша ақпарат пакеті (ҚАП) Помпе ауруы бар емделушілерді Майозайм® препаратымен емдеумен айналысатын дәрігерлерге ұсынылатын қосымша оқу материалы болып табылады. Емдеуші дәрігерлер қажет болған жағдайда ауруды емдеуге тартылған қалған медицина қызметкерлеріне (МҚ) осы материалды ұсына алады (провизорларға, маман емес дәрігерлерге, аллергологтарға, медбикелерге). ҚАП-тың негізгі мақсаты:

1. Майозайм® емдеуге байланысты белгілі тәуекелдерді азайту
2. Осы тәуекелдерді клиникалық басқаруға қатысты медицина қызметкерлеріне нұсқау беру
3. Медицина қызметкерлеріне инфузиямен байланысты реакциялардың (ИБР) және аса жоғары сезімталдық реакцияларының әлеуетті механизмін егжей-тегжейлі сипаттауға мүмкіндік беретін иммунологиялық тестілеу өткізу туралы нұсқау беру

Сондай-ақ ҚАП-та тегін иммунологиялық тестілеу үшін үлгілерді алу, өңдеу және жөнелту бойынша ұсынымдар мен нұсқаулықтар беріледі.

## Майозайм® және Помпе ауруы

Помпе ауруы-бұл лизосомальды гликогенді глюкозаға ыдырататын ферменттің қышқыл  $\alpha$  – глюкозидазасы (GAA) тапшылығынан пайда болған лизосомалық жинақталу ауруы. GAA тапшылығы гликогеннің жиналуына және сайып келгенде лизосомалардың үзілуіне әкеледі, нәтижесінде ағзаның көптеген тіндерінде, атап айтқанда бұлшықет талшықтарында жасушалық дисфункцияны тудырады.

Майозайм® құрамында альфу алглюкозидазының белсенді ингредиенті бар (рекомбинантты  $\alpha$ -глюкозидазасы [рекомбинантты GAA]). Майозайм® расталған Помпе ауруы диагнозы (қышқыл  $\alpha$ -глюкозидазаның тапшылығы) бар емделушілерде ұзақ ферментті алмастырымды терапия үшін (ФАТ) көрсетілген. Майозайм® ересектер мен барлық жастағы балаларға көрсетілген. Майозайм® дозалаудың ұсынылатын режимі-дене салмағына 20 мг/кг, екі аптада бір рет.

## Сәйкестендірілген тәуекелдердің сипаттамасы

Майозайм® қолдануға байланысты мынадай тәуекелдер сәйкестендірілді (1-бөлімді қараңыз):



ПАҚ-та Майозайм® инфузиясына байланысты сәйкестендірілген тәуекелдердің толық сипаттамасы, сондай-ақ жағымсыз реакцияларды клиникалық емдеу туралы нұсқаулық келтірілген (2-тарауды қараңыз).

## Иммунологиялық тестілеу

Genzyme компаниясы Майозайм® енгізу кезінде антиденелердің пайда болу көлемін және оның клиникалық әсерін анықтау үшін, егер ондай орын алса, Майозайм® бойынша иммунологиялық қадағалаудың тіркеуден кейінгі бағдарламасын орнатты (3.1-тарауды қараңыз).

- Алғашқы инфузияға дейін бастапқы деңгейде сарысудың үлгісін алу қатаң ұсынылады.
- Емделушілерді IgG антиденелерінің бар-жоғына үнемі мониторинг жүргізу ұсынылады (IgG ағымдағы мониторингі туралы қосымша ақпарат алу үшін Дәрілік Заттың Қысқаша Сипаттамасын қараңыз).
- Емдеуші дәрігерлерге IgE тестіне арналған үлгілерді іріктеп алу, жоғары сезімталдық реакцияларын көрсететін орташадан ауыр немесе қайталанатынға дейінгі инфузиямен байланысты реакциялары бар емделушілерде комплементті және триптазаны белсендіру ұсынылады.

ҚАП-та Genzyme компаниясының Клиникалық Иммунология Бөліміне қан үлгілерін алуды, өңдеуді, орауды және тиеуді жеңілдету үшін үлгілерді алу бокстарына қол жеткізуге қатысты ұсынымдар мен толық нұсқаулықтар келтіріледі; бұл қызмет тегін (3.2-тарауды қараңыз).

Антиденелер үлгілерін алуға арналған жәшіктерге немесе Майозайм® бойынша талдауларға байланысты басқа да мәселелерге қатысты сұрақтар туындаған жағдайда жедел телефон желісіне хабарласыңыз: +7 701 233 77 03

## БАСТЫ БАЙЛАНЫС ТҰЛҒАЛАРЫ

- **Майозайм<sup>®</sup> қабылдау аясында туындаған жағымсыз оқиғалар және/немесе жүктілік туралы хабарлау үшін:**

Хабарламаңызды Санофиге жолдаңыз:

Колл-орталық: +8 800 080 00 22 аптасына 24 сағат/7күн

E-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

- **Антиденелер үлгілерін алуға арналған карталарға және Майозайм<sup>®</sup> бойынша талдауларға байланысты басқа да мәселелерге қатысты сұрақтар үшін Ыстық желі телефоны бойынша хабарласыңыз:**

+7 701 233 77 03

- **Помпе немесе Майозайм<sup>®</sup> ауруына қатысты медициналық ақпарат үшін:**

Медициналық ақпарат департаментімен байланысыңыз.

Телефон: + (7) 727 244 50 96

Колл-орталық: +8 800 080 00 22 аптасына 24 сағат/7күн

Қосымша ақпарат алу үшін [www.pompe.com](http://www.pompe.com) парақшасына кіріңіз.

# 1. Майозайм® байланысты тәуекелдердің сипаттамасы

Майозайм® (альфа алглюкозидазасы) емдеу қауіпсіздігінің сәйкестендірілген тәуекелдері жоғары сезімталдық реакцияларын және өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық шок және/немесе жүректің тоқтауын, иммуно жанама реакцияларды, иммунологиялық жауапты және гипervолемиядан туындаған өткір кардиореспираторлық жеткіліксіздікті қоса алғанда, инфузиямен байланысты реакциялардың (ИБР) дамуын қамтиды.

## 1.1. Жоғары сезімталдық реакцияларын және анафилактикалық реакцияларды қоса алғанда, инфузияға байланысты реакциялар

ИБР инфузия кезінде немесе инфузиядан кейінгі сағатта туындайтын кез келген жағымсыз құбылыс (ЖҚ) ретінде анықталады және препаратты (Майозайм®) енгізуден туындаған жағдай ретінде бағаланады. Постинфузиялық кезеңнен кейін пайда болған жағымсыз құбылыстар хабарлаушының қалауы бойынша ИБР ретінде қаралуы мүмкін. ИБР-дің нақты механизмі толық зерттелмеген. 1-кестеде ықтимал тетіктер тізімі берілген (1,2):

**1-кесте. Жоғары сезімталдық реакцияларын және анафилактикалық реакцияларды қоса алғанда, ИБР-дің әлеуетті тетіктері**

- IgE-жанама
- IgG- жанама комплементті активтендірумен
- Механизмі түсініксіз цитокиндердің шығарындысы
- Спецификалық емес иммуногендік тетік
- Гистамин шығарындысы бар ұн жасушаларының тікелей стимуляциясы

Клиникалық сынақтарда Майозайм® емдеу кезінде ИБР пайда болуы ерте манифестациясы бар емделушілерде шамамен 50% - ды (52 аптадан астам) және кеш манифестациясы бар емделушілерде 28% - ды (18 айдан астам) құрады. Адамның рекомбинантты ақуыздарына иммуногенді реакциялардың клиникалық көрінуін ескере отырып, ИБР пайда болуы күтпеген болып табылмайды. Көптеген реакциялар қалыптыдан жеңіл болғанына қарамастан, кейбіреулері ауыр болды. Кейбір емделушілерде клиникалық сынақтарда және коммерциялық емдеу жағдайларында анафилактикалық шок және/немесе Майозайм® инфузиясы кезінде жүректің тоқтауы дамыды, олар реанимациялық іс-шараларды талап етті. Реакциялар әдетте инфузия басталғаннан кейін пайда болды. Емделушілерде белгілері мен симптомдар тобы дамыды, негізінен респираторлық, жүрек-қан тамырлары, ісіну және/немесе сипаты бойынша тері (2-кесте).

**2-кесте. Жоғары сезімталдық реакцияларының/анафилактикалық реакциялардың байқалатын белгілері мен симптомдары**

| Респираторлық  | Жүрек-қан тамыр   | Тері                                       | Жүйке жүйесі тарапынан                                   | Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы бұзушылықтар  |
|--|---|--|--|--|
| Бронхоспазм<br>Ысқырықты дем алу<br>Тыныс алудың тоқтауы<br>Респираторлық дистресс<br>Апноэ<br>Стридор<br><br>Диспноэ<br>Оттегімен сатурацияның төмендеуі<br>Тамақтағы тарылу сезімі | Жүректің тоқтауы<br>Гипотензия<br>Брадикардия<br>Тахикардия<br>Цианоз<br>Тамырлардың тарылуы<br>Солғындық<br>Ыстық құймалары<br><br>Гипертензия | Есекжем<br>Бөртпе<br>Қызару<br>Гипергидроз | Бастың айналуы<br>Тынышсыздық<br>Бас ауруы<br>Парестезия | Қалтырау<br>Жүрек айнуы<br>Аяқ-қолдардың сууы<br>Ыстықты сезіну<br>Кеудедегі ыңғайсыздық<br>Кеудедегі ауырсыну<br><br>Беттің ісінуі<br>Шеткі ісіну<br><br>Ангионевротикалық ісік |

Сонымен қатар, Майозайм® ем қабылдаған кейбір емделушілерде тұмауға ұқсас аурудан немесе безгек, қалтырау, миалгия, артралгия, инфузиядан кейін пайда болған және әдетте бірнеше күн бойы созылғандар сияқты құбылыстардың үйлесімінен тұратын қайталанатын реакциялар байқалды. 29-беттің



ИБР (атап айтқанда анафилактикалық реакциялар) бастан өткерген емделушілерді Майозайм® қайта енгізген кезде сақтықпен емдеу керек. Қосымша ақпарат және инфузияны дұрыс енгізу туралы нұсқаулық үшін 2-тарауды қараңыз. Майозайм® дайындау, енгізу және сақтау туралы қосымша ақпарат үшін сәйкесінше, 1, 2 және 3-қосымшаларды қараңыз.

3-кестеде ИБР асқыну қаупі жоғары топтағы емделушілердің тізімі көрсетілген.

**3-кесте. ИБР-мен байланысты асқынулар қаупі жоғары топтағы емделушілер**

- Кез келген өткір фондық безгек ауруы бар емделушілер.
- Ауыр дәрежедегі Помпе ауруы бар емделушілер (оларда жүрек және респираторлық функцияның бұзылуы болуы мүмкін, бұл инфузияға байланысты реакциялар салдарынан оларда ауыр асқынулардың туындау қаупін арттыруы мүмкін).
- Майозайм® IgE антиденелері өндірілетін емделушілер (оларда анафилаксия және аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларының пайда болу қаупі жоғары).
- Инфузияның жоғары жылдамдығы кезінде Майозайм® алатын емделушілер.
- IgG антиденелерінің жоғары титрасы өндірілетін ерте манифестациясы бар Помпе ауруы бар емделушілер.
- Бұрын ИБР пайда болған емделушілер.
- Майозайм® емдеуді уақытша тоқтатқан емделушілер (мысалы, жүктілік кезінде).

## 1.2. Иммундық жанама реакциялар

Майозайм® ем қабылдаған кейбір емделушілерде ауыр тері және жүйелі иммундық жанама реакциялар (<1/100-ден ≥1/1000-ге дейін) байқалды. Иммундық жанама реакциялардың әлеуетті тетігі тіндерде және тамырлардың эндотелийінде орташа көлемдегі айналмалы иммундық кешендердің түзілуінен тұрады, ол гломерулонефрит, гематурия, протеинурия, папулезді бөртпе, геморрагиялық бөртпе, артрит, серозит және васкулит (3,4) сияқты клиникалық белгілер мен симптомдардың қабынуына және біртекті емес массивіне әкеледі.

Реакциялар өздігінен шектеледі және әдетте антиген инфузиясынан кейін 7 күннен 10 күнге дейін дамиды. Тұмауға ұқсас белгілерден басталады: безгек, миалгия, артралгия және бөртпе. Клиникалық сауығу әдетте 7-28 күннен кейін байқалады.

Ауыр тері реакциялары туралы хабарланған болатын, оның ішінде терінің жаралы және некротизацияланбайтын зақымданулары, Майозайм® қабылдаудан иммундық жанама реакциялар болуы мүмкін. Бір емделушіде тері биопсиясы зақымдану учаскесінде рекомбинантты GAA антиденелердің түзілуін көрсетті.

Майозайм® емдеу кезінде III типті мүмкін болатын иммундық жанама реакцияларды қоса алғанда, жүйелі иммундық жанама реакциялар байқалды. Бұл реакциялар Майозайм® инфузиясы басталғаннан кейін бірнеше аптадан 3 жылға дейін пайда болды. Майозайм® емделген және IgG (≥ 102,400) антиденелерінің жоғары титрлері бар Помпе ауруы бар бірнеше емделушілерде нефротикалық синдром байқалды. Бұл емделушілерде бүйрек биопсиясы иммундық кешендердің түзілгенін көрсетті. Емдеуді тоқтатқаннан кейін емделушілерде жақсару байқалды.

**Ұсыныс:** IgG антиденелерінің жоғары титрі бар емделушілердің кезеңдік несеп талдауын жүргізу ұсынылады.

Емделушілерді жүйелі иммундық-жанама реакциялардың дамуы жағдайында бақылау керек. Егер иммундық жанама реакциялар пайда болса, Майозайм® енгізуді тоқтату және қолайлы емді бастау мүмкіндігін қарастыру керек. Иммундық жанама реакциялардан кейін Майозайм® қайта тағайындаудың тәуекелдері мен артықшылықтарын қарастыру керек. Кейбір емделушілерде препаратты қолданудың жаңаруы сәтті өтті және олар мұқият клиникалық бақылаумен Майозайм® алуды жалғастырды.

### 1.3. Иммуногенділік

Терапиялық белок ретінде Майозайм<sup>®</sup> адамның рекомбинантты  $\alpha$ -глюкозидазаға (рекомбинантты GAA Ig антиденелері және рекомбинантты GAA IgE антиденелері) (5) антиденелердің пайда болуын туындататын иммунологиялық жауапты іске қосуы мүмкін.

#### 1.3.1. Рекомбинантты GAA-ға IgG антиденесі, оның ішінде тежегіш антиденелер

Клиникалық зерттеулерде Помпе ауруының ерте және кеш манифестациясы бар емделушілердің көпшілігінде альфа алглюкозидазасына IgG антиденесі, әдетте, ем басталғаннан бастап 3 ай ішінде (6,7) пайда болды. Коммерциялық емдеу жағдайында ем алған емделушілердің осындай үлесінде рекомбинантты GAA IG антиденесі пайда болды. Майозайм<sup>®</sup> неғұрлым жоғары дозасын (40 мг/кг) алған ерте манифестациясы бар емделушілерде IgG антиденелерінің анағұрлым жоғары титрінің өндіру үрдісі байқалды және оларда ИБР көп байқалды.

**Ұсыныс:** Емделушілерді IgG антиденелердің пайда болуына үнемі тексеру керек.

IgG антиденелерінің жоғары және тұрақты титрінің өндірілуі байқалған кейбір емделушілерде, соның ішінде айқаспалы реакция беретін иммунологиялық материалы (АРИМ) бар емделушілерде (вестерн-блоттинг GA эндогенді ақуызы анықталмаған емделушілерде) Майозайм<sup>®</sup> клиникалық емдеу тиімділігі төмендеуі мүмкін. Бұл емделушілерде әлсіз клиникалық реакцияның себебі көпфакторлы болып табылады деп болжануда.

Клиникалық сынақтарда және/немесе тіркеуден кейінгі практикада Майозайм<sup>®</sup> ем қабылдаған кейбір емделушілерде белсенділікті тежеу және/немесе ферменттерді меңгеру талдауы оң болды. In vitro баяулаудың клиникалық маңыздылығы түсініксіз. Сіңірудің оң тежегіші бар емделушілерде, әдетте, ерте және кеш манифестациясы бар емделушілердің зерттеулерінде сіңіруді тежеу теріс қалған емделушілерге қарағанда, IgG антиденелерінің жоғары титрлері болды. Бүгінгі күні тежеу мәртебесі мен жағымсыз құбылыстар арасында ешқандай байланыс орнатылмаған. Тежейтін антиденелерді өндірудің ұзақ қауіпсіздік пен Майозайм<sup>®</sup> тиімділігіне әсері жеткіліксіз зерттелмеген.

3.1.1-тарауды қараңыз -IgG антиденелер мен тежейтін антиденелердің болуын тестілеу.

#### 1.3.2. Рекомбинантты GAA-ға IgE антиденесі

Клиникалық сынақтар мен тіркеуден кейінгі практикада Майозайм<sup>®</sup> ем қабылдаған кейбір емделушілерде IgE альфа-спецификалық антиденелер алглюкозидазасының болуына талдау оң болды, олардың кейбіреулерінде анафилаксия болды.

Тестілеу өте жоғары сезімталдық реакцияларын көрсеткен орташа немесе ауыр немесе қайталанатын ИБР болуына стандартты жүргізілді. Кейбір емделушілерге тері сынамасы – IgE антиденелерін анықтаудың аса сезімтал әдісі жүргізілді. Барлық емделушілер реакциядан толық емделді. Кейбір емделушілерге препаратты қолданудың сәтті жаңартылуы жүзеге асырылды және олар инфузияның неғұрлым төмен жылдамдығы кезінде Майозайм<sup>®</sup> және бастапқы дозалары төмендетілген (десенсибилизация туралы басшылыққа сәйкес) ем алуды жалғастырды және мұқият клиникалық бақылаумен ем алуды жалғастырды. Альфа алглюкозидазасына IgE антиденелері өндірілген емделушілер ИБР және/немесе анафилактикалық реакциялардың пайда болу қаупі жоғары топта болады.

**Ұсыныс:** IgE антиденелері пайда болған емделушілерді Майозайм® енгізу кезінде мұқият бақылау керек, өйткені олар ИБР және/немесе анафилактикалық реакциялардың пайда болу қаупі жоғары топта.

#### 1.4. Біріктірілген иммуномодуляциямен байланысты тәуекелдер

Помпе ауруы бар емделушілер аурудың тыныс алу бұлшықеттеріне прогрессивті әсер етуінен респираторлық инфекциялар қаупі тобында. Эксперименталды жағдайларда бірнеше емделушіге альфа алглюкозидазасына антиденелердің бөлінуін төмендету немесе болдырмау үшін иммуносупрессивті препараттар енгізілді. Осы емделушілердің кейбірінде өлім және өмірге қауіп төндіретін респираторлық инфекциялар байқалды. Сондықтан, Помпе ауруы бар емделушілерді иммуносупрессивті препараттармен емдеу ауыр респираторлық инфекциялардың даму қаупін одан әрі арттыруы мүмкін. Мұқият қадағалау ұсынылады.

#### 1.5. Гиперволемиадан туындаған өткір жүрек-тыныс алу жеткіліксіздігі

Қауіп тобында фондық ауру ретінде жүрек гипертрофиясы бар ерте манифестациясы бар емделушілер. Майозайм® инфузиясы кезінде өткір фондық ауруы бар емделушілерде өткір жүрек-тыныс алу жеткіліксіздігі қаупі артуы мүмкін. Гиперволемиа туралы бірнеше хабарлама алынды.

Жүректің фондық гипертрофиясы бар инфантильді түрі бар бірнеше емделушілерде Майозайм® инфузиясынан кейін 72 сағатқа дейін интубацияны және инотропты қолдауды талап ететін, Майозайм® көктамыр ішіне енгізгенде гиперволемиамен байланысты жедел жүрек-тыныс алу жеткіліксіздігі байқалды.

#### ***Басты сәттер***

- ИБР инфузия кезінде немесе инфузиядан кейінгі сағатта туындауы мүмкін. Жоғары сезімталдық реакциялары/анафилактикалық реакциялар (олардың кейбірі IgE - жанама) анықталды және олар Майозайм® инфузиясы басталған кезде немесе бірден пайда болды.
- Кейбір жағдайларда ауыр тері және жүйелік реакцияларды қоса алғанда, иммунжанама реакциялар туралы хабарланған.
- Майозайм® терапиялық ақуыз болғандықтан, иммунологиялық жауап ықтималдығы бар. Альфа алглюкозидазаға IgG антиденесі әдетте емдеу басталғаннан кейін 3 ай ішінде шығарылады.
- Емделушілерді IgG антиденелерінің пайда болуына үнемі бақылау керек.
- Майозайм® ем қабылдаған кейбір емделушілерде IgE альфа-спецификалық антиденелердің алглюкозидазасының болуына талдау оң болды, олардың кейбіреулерінде анафилаксия болды.
- IgE антиденелері пайда болған емделушілерге Майозайм® енгізу кезінде ерекше көңіл бөлу керек, өйткені олар ИБР және/немесе анафилактикалық реакциялардың пайда болу қаупі жоғары тобында.

## 2. Сәйкестендірілген тәуекелдерді клиникалық басқару

### 2.1. Преинфузия кезеңі

ФАТ басталар алдында Майозайм<sup>®</sup> (альфа алглюкозидазасы) Помпе ауруы секілді күрделі фондық ауруларды ескеру қажет. Майозайм<sup>®</sup> инфузиясы кезінде өткір фондық ауруы бар емделушілер ИБР пайда болу қаупі жоғары топта. Майозайм<sup>®</sup> енгізер алдында науқастың клиникалық мәртебесін мұқият зерттеу қажет. Майозайм<sup>®</sup> әрбір инфузиясы алдында барлық емделушілер кез келген жіті немесе аялық ауруды болдырмау үшін клиникалық тексеруден өтуі қажет.

Кортикостероидтарды, антигистаминдерді және ыстықты түсіретін, әсіресе балалар жасындағы емделушілерде ұзақ бірнеше рет қолдану қысқа мерзімді және ұзақ уақыт әсер етуі мүмкін. Мұндай емдеу түрлері кезінде дозалау жөніндегі ұсынымдар Дәрілік Заттың жекелеген Қысқаша Сипаттамаларына (ДЗҚС) сәйкес болуы тиіс.

#### Бұрын жоғары сезімталдықтың IgE жанама реакциялары болған емделушілерді алдын ала емдеу

- **Алдын ала емдеу үшін антигистаминдерді қолдану бұрын жоғары сезімталдықтың IgE-жанама реакциясы болған емделушілерге ұсынылмайды.** Антигистаминдер персоналдың дистрессстің бастапқы белгілерін тануын және инфузия жылдамдығын және/немесе басқа араласуды төмендету қажеттігін қиындата отырып, аса жоғары сезімталдық реакциясының (тері реакциясы) ерте симптомдарын бүркеуі мүмкін. Бұдан басқа, гистаминнің едәуір мөлшері шығарылса, шығарылғаннан кейін антигистаминдерді енгізу немесе премедикация ретінде анафилактикалық реакцияларды емдеуде толық тиімді болмайды (13).
- **Бета-блокаторлардың әсері анафилактикалық** реакцияларды қиындатуы мүмкін және науқас анафилаксия тәуекелінде болған кезде салыстырмалы қарсы көрсеткіш болып табылады. Бета-блокаторлар эпинефрин/адреналин енгізу үшін салыстырмалы қарсы көрсеткіш болып табылады (10,11,14).

### 2.2. Майозайм<sup>®</sup> инфузиясының кезеңі

Кез келген ұсыныстар тек нұсқаулық ретінде пайдаланылуы тиіс. Жеке емделушілерді емдеуге қатысты түпкілікті шешімді емдеуші дәрігер қабылдайды.

#### 2.2.1. Ұсынылған инфузия жылдамдығы

- Майозайм<sup>®</sup> инфузиясының ұсынылған бастапқы жылдамдығы – 1 мг/кг/сағ аспайды. Емделушінің инфузия жылдамдығына төзімділігі белгіленгеннен кейін, ұсынылған инфузияның ең жоғары жылдамдығы – 7 мг/кг/сағ қол жеткізгенге дейін инфузияның жылдамдығын әрбір жарты сағат сайын 2 мг/кг/сағ арттыруға болады, Бұрын ИБР бар емделушілерді Майозайм<sup>®</sup> қайта енгізгенде сақтықпен емдеу керек.
- Егер ИБР жылдамдыққа байланысты болса, инфузия жылдамдығының өзгеру кестесіне келесі өзгерістер ұсынылады:
  - инфузияның ең жоғары жылдамдығын төмендету және/немесе
  - инфузия жылдамдығын өзгертудің әрбір кезеңін 15-30 минутқа ұзарту

### 2.2.2. Жеңіл немесе орташа дәрежедегі реакциялар <sup>1</sup> (2,8,9)

- Инфузия жылдамдығын жартылай баяулатыңыз немесе симптомдар әлсіреген немесе жойылғанға дейін инфузияны уақытша тоқтатыңыз.
  - Егер симптомдар жойылса, 30 минутқа ИБР пайда болған жылдамдықтың жартысына инфузия жылдамдығын жаңартыңыз, содан кейін инфузия жылдамдығын 50% - ға 15-30 минутқа көбейтіңіз.
  - Егер симптомдар қайталанбаса, инфузия жылдамдығын ИБР пайда болған жылдамдыққа дейін ұлғайтыңыз және жылдамдықты максималды жылдамдыққа жеткенге дейін кезең-кезеңмен арттыру мүмкіндігін қарастырыңыз.
- Егер симптомдар инфузияның уақытша тоқтауына қарамастан сақталса, емдеуші дәрігерге күннің бүкіл қалдығына инфузияны тоқтатуды шешер алдында та симптомдарының жоғалуын күту ұсынылады.

#### **Мысал:**

Егер 5 мг/кг/сағ инфузия жылдамдығы кезінде жеңіл немесе орташа ауыр дәрежедегі ИБР емделушісінде инфузия жылдамдығын 2.5 мг/кг/сағ дейін төмендетіңіз немесе инфузияны уақытша тоқтатыңыз және симптомдар жойылғанша күтіңіз.

Егер симптомдар жоғалса, 30 минут ішінде 2.5 мг/кг/сағ жылдамдықпен инфузияны енгізіңіз. Егер төзімділігі жақсы болса, инфузия жылдамдығын 3.75 мг/кг/сағ дейін кем дегенде 15-30 минутқа көбейтіңіз.

Егер төзімділігі жақсы болса, инфузия жылдамдығын 5 мг/кг/сағ дейін ұлғайтып, 15-30 минут ішінде енгізіңіз.

Егер төзімділігі жақсы болса, инфузия жылдамдығын ең жоғары ұсынылатын инфузия жылдамдығына дейін - 7 мг/кг/сағ жоғарылатыңыз және осы жылдамдық кезінде барлық инфузия қалдығын төзімділігіне қарай енгізіңіз.

Әрбір кезеңнің соңында өмірлік маңызды функциялардың көрсеткіштерін белгілеу қажет.

#### **Жеңіл және ауырлығы орташа реакцияларды емдеу бойынша ұсыныстар**

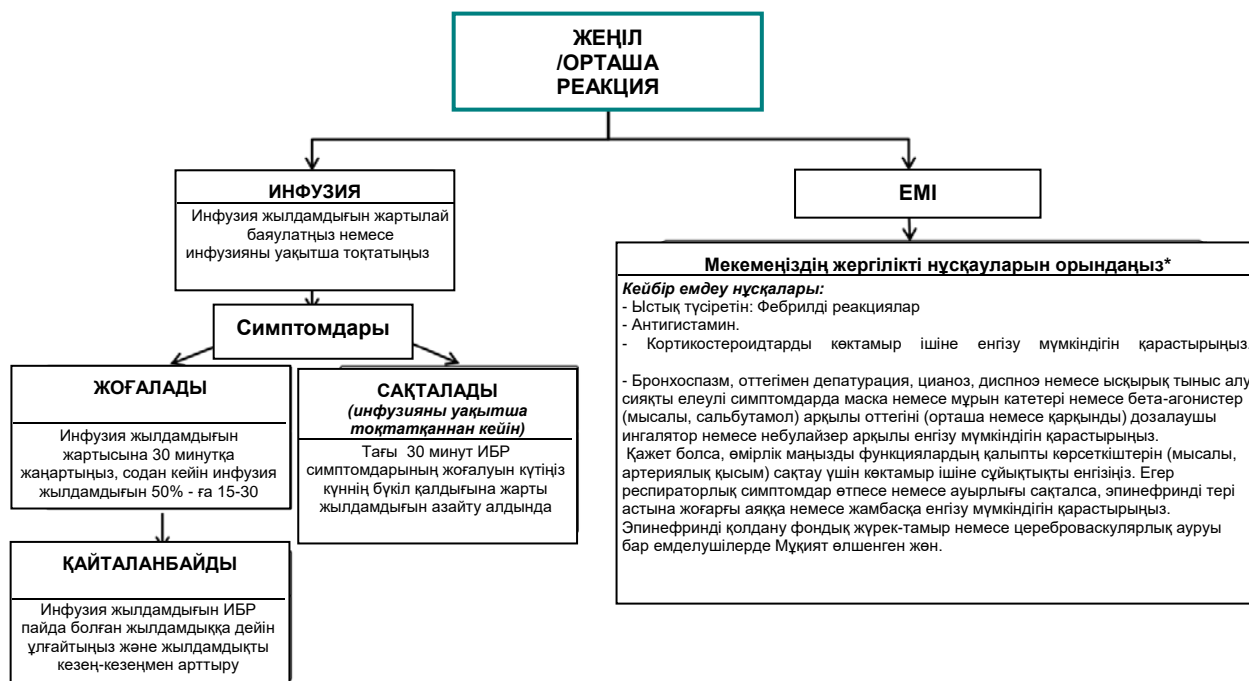
- Фебрильді реакциялар кезінде ыстықты түсіретін препаратты енгізіңіз.
- Антигистаминнің (H1-блокатор) жасына сәйкес дозасын енгізіңіз.
- Кортикостероидтарды көктамыр ішіне енгізу мүмкіндігін қарастырыңыз.
- Бронхоспазм, оттегімен депатурация, цианоз, диспноэ немесе ысқырық тыныс алу сияқты елеулі симптомдарда маска немесе мұрын катетері немесе бета-агонистер (мысалы, сальбутамол) арқылы оттегіні (орташа немесе қарқынды) дозалаушы ингалятор немесе небулайзер арқылы енгізу мүмкіндігін қарастырыңыз.
- Егер респираторлық симптомдар өтпесе немесе ауырлығы сақталса, эпинефринді тері астына қолға немесе жамбасқа енгізу мүмкіндігін қарастырыңыз. Эпинефринді қолдануды фондық жүрек-тамыр немесе цереброваскулярлық ауруы бар емделушілерде мұқият ақылға салған жөн.
- Қажет болса, өмірлік маңызды функциялардың қалыпты көрсеткіштерін (мысалы, артериялық қысым) қолдау үшін көктамыр ішіне сұйықтықты енгізіңіз.

<sup>1</sup> Бұл анықтамалар тек CDSIC SDTM v3 стандартты терминологиясына сүйене отырып нұсқаулық ретінде қызмет етеді. Ауырлықтың жалпы бағасы емдеуші дәрігердің қарауына беріледі:

<sup>2</sup> Жеңіл: Жағымсыз құбылыстың түрі, әдетте, қысқа мерзімді болып табылады және тек ең аз емдеу немесе терапиялық араласуды талап ете алады. Мұндай құбылыс әдетте күнделікті өмірге кедергі келтірмейді.

<sup>3</sup> Орташа: Қосымша Арнайы терапиялық араласудың көмегімен жеңілдететін жағымсыз құбылыстың түрі. Мұндай құбылыс жайсыздық тудырып, әдеттегі күнделікті өмірге кедергі келтіреді, бірақ зерттеуге қатысушыға Елеулі немесе тұрақты зиян қаупін білдірмейді.

1-сурет. Жеңіл және орташа реакцияларды клиникалық емдеу



\* Өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық реакциялар жағдайында өмірді сақтау шаралары ретінде эпинефринді қолдану қажеттігімен немесе пайдасымен қарсы көрсетілімдерді әрдайым салыстыру керек.

### 2.2.3. Ауыр реакциялар<sup>2</sup>: жоғары сезімталдық реакциялары / анафилактикалық реакциялар, анафилактикалық шок және жоғары сезімталдықтың IgE-жанама реакцияларын қосқанда (9,10,14)

**Ескерту:** Майозайм<sup>®</sup> инфузиясы кезінде емделушілерде өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық реакцияларды қоса алғанда, аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды. Осы реакциялардың кейбірі IgE -жанама болды. Кейбір емделушілерде Майозайм<sup>®</sup> инфузиясы кезінде анафилактикалық шок және/немесе реанимациялық шараларды талап еткен жүрек тоқтауы дамыды. Майозайм<sup>®</sup> енгізу кезінде **жүрек-өкпе реанимациясы жабдығын** қоса алғанда, медициналық қамтамасыз етудің тиісті шаралары дайын болуы қажет.

- Анафилактикалық реакциялар жиі өмірге қауіп төндіреді. Реакциялардың өткір басталуы инфузия басталғаннан кейін бірнеше минуттан бірнеше сағатқа дейін болады. Бастапқыда шағын симптомдар бар болса да, олардың ауыр және тіпті қайтымсыз нәтижеге өту ықтималдығын болдырмау қажет. Майозайм<sup>®</sup> енгізу кезінде аса жоғары сезімталдық реакцияларының немесе анафилактикалық реакциялардың туындау ықтималдығына байланысты жүрек-өкпе реанимациясы жабдығын қоса алғанда, медициналық қамтамасыз етудің тиісті шаралары дайын болуы қажет.

<sup>4</sup> Бұл анықтамалар тек CDSIC SDTM v3 стандартты терминологиясына сүйене отырып нұсқаулық ретінде қызмет етеді. Ауырлықтың жалпы бағасы емдеуші дәрігердің қарауына беріледі:

**Severe:** Әдеттегі күнделікті өмірге кедергі келтіретін немесе клиникалық статусына елеулі әсер ететін жағымсыз құбылыстың түрі немесе қарқынды терапевтік араласуды талап етуі мүмкін.

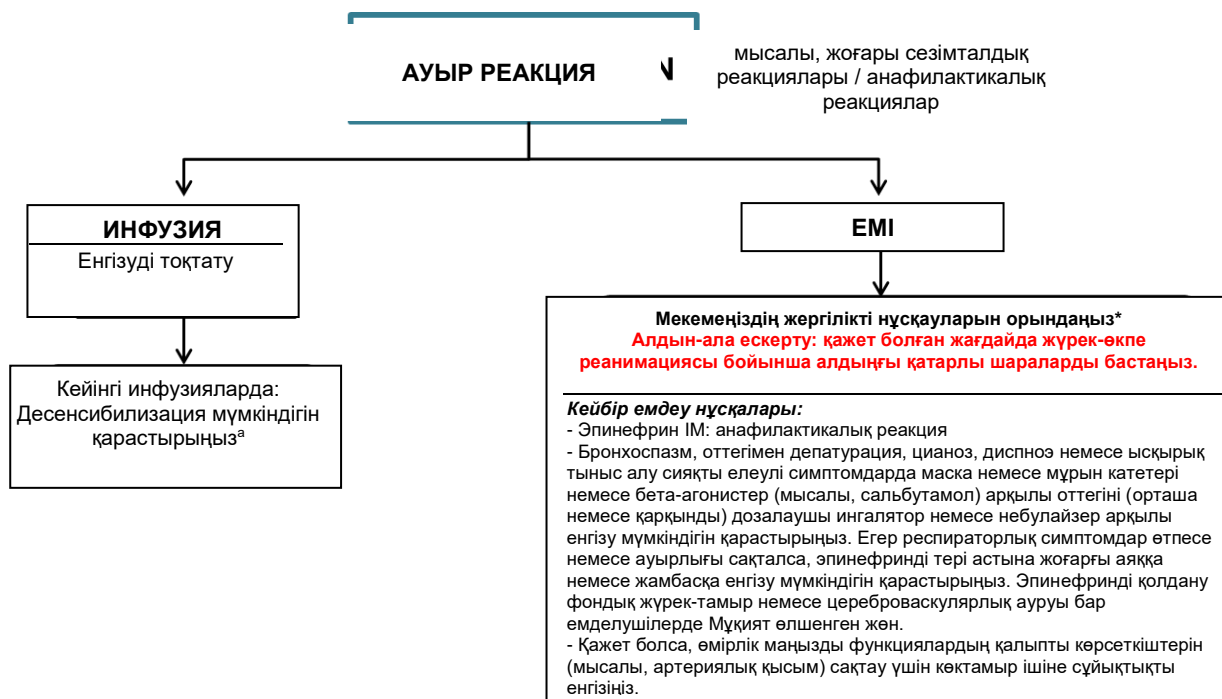
- Аса жоғары сезімталдық реакцияларының белгілері мен симптомдарын немесе анафилактикалық реакцияларды ерте анықтау емделушілерді тиімді емдеуге және ықтимал елеулі немесе қайтымсыз нәтижелердің алдын алуға көмектесе алады.
- Инфузияны тоқтату, инфузия жылдамдығын төмендету және/немесе басқа түзету араласуын қабылдау үшін аллергиялық құбылысты ерте тану маңызды.
- Анафилактикалық реакциядан немесе аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясынан кейін Майозайм® қайта енгізудің тәуекелдері мен пайдаларын қарастыру қажет. Кейбір емделушілерге Майозайм® енгізуді қайта бастады және олар оны мұқият клиникалық бақылаумен алуды жалғастырды. Препаратты қайта енгізу туралы шешім қабылдаған кезде шекті сақтықты көрсету және тиісті реанимациялық іс-шараларды дайындау керек.

### **Ауыр реакцияларды емдеу бойынша ұсыныстар**

- Майозайм® енгізуді дереу тоқтату мүмкіндігін қарастыру және төменде сипатталғандай тиісті емді бастау керек.
  - Өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық реакциялар кезінде әдетте ІМ эпинефринін қолға немесе жамбасқа енгізу тағайындалады. Дегенмен, эпинефринді қолдануға қарсы көрсетілімдерге байыпты қарау керек. Өрқашан қарсы көрсеткіштерді өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық реакциялар жағдайында өмірді сақтау шаралары ретінде эпинефринді пайдамен немесе қолдану қажеттілігімен салыстырған жөн. Толық ақпарат үшін эпинефриннің ДЗҚС қараңыз.
  - Бронхоспазм, оттегімен депатурация, цианоз, диспноэ немесе ысқырық тыныс алу сияқты елеулі симптомдарда маска немесе мұрын катетері немесе бета-агонистер (мысалы, сальбутамол) арқылы дозалаушы ингалятор немесе небулайзер арқылы оттегіні (орташа немесе қарқынды) енгізу мүмкіндігін қарастырыңыз.
  - Қажет болса, өмірлік маңызды функциялардың қалыпты көрсеткіштерін (мысалы, артериялық қысым) сақтау үшін көктамыр ішіне сұйықтықты енгізіңіз. Кортикостероидтарды көктамыр ішіне енгізу мүмкіндігін қарастырыңыз. Инотропияны максимумға дейін ұлғайту және хронотропияны минимумға дейін төмендету үшін гипертрофиялық кардиомиопатиясы бар емделушілерде нөлдік немесе минималды бета-адренергиялық әсері бар қан қысымын арттыратын альфа-адренергиялық препараттар мен препараттарды енгізу мүмкіндігін қарастыру қажет.
  - Қажет болған жағдайда жүрек-өкпе реанимациясы бойынша алдыңғы қатарлы шараларды бастаңыз.
- Қажет болған жағдайда келесі инфузияларды жоғары сезімталдықтың IgE жанама реакциясы болған емделушілерде десенсибилизация процедурасынан (алдын ала емсіз стандартты) бастау керек.
- Десенсибилизация процедурасының толық нұсқаулығы емдеуші дәрігерлерге сұраныс бойынша беріледі. Десенсибилизация туралы нұсқаулықты алу үшін Genzyme компаниясының Халықаралық фармакоқадағалау және эпидемиология бөліміне хабарласыңыз. Байланыс деректері **БАСТЫ БАЙЛАНЫС ТҰЛҒАЛАРЫ** бөлімінде көрсетілген.
- Осы құжатта келтірілген IgE -оң емделушілерді емдеу жөніндегі ұсыныстар тек нұсқаулық ретінде пайдаланылуы тиіс. Жеке емделушілерді емдеуге қатысты түпкілікті шешімді емдеуші дәрігер қабылдайды.



## 2-сурет. Ауыр реакцияларды клиникалық емдеу



\* Өмірге қауіп төндіретін анафилактикалық реакциялар жағдайында өмірді сақтау шаралары ретінде эпинефринді қолдану қажеттігімен немесе пайдасымен қарсы көрсетілімдерді әрдайым салыстыру керек.  
**Десенсибилизация туралы нұсқаулықты алу үшін Genzute компаниясының халықаралық фармакоқадағалау және эпидемиология бөліміне хабарласыңыз.**

### 2.3. Постинфузиялық бақылау

Майозайм<sup>®</sup> көктамыршілік инфузиясы уақытында және аяқталғаннан кейін қауіпсіздік мақсатында емделушілерге Помпе ауруымен және Майозайм<sup>®</sup> ықтимал реакцияларымен таныс тиісті медициналық персоналды бақылауды жүзеге асыру ұсынылады. Клиникалық сынақтарда емделушілерге Майозайм<sup>®</sup> инфузиясының соңында 2 сағат бойы бақылау жүргізілді. Постинфузиядан кейінгі мониторингтің тиісті ұзақтығын жеке емделушінің клиникалық мәртебесі мен инфузиялық анамнезіне қарай емдеуші дәрігер анықтайды.



## 3. Тестілеу

### 3.1. Сипаттама (4-кесте)

#### 3.1.1. Иммунологиялық қадағалау бағдарламасы: ингибирленген антиденелерін қоса алғанда, IgG антиденелерін тестілеу

Клиникалық зерттеулерде емделушілердің көпшілігінде альфа алглюкозидазасына IgG антиденелері, әдетте, 3 ай емдеу (6,7,15) ішінде пайда болды. Осылайша, Майозайм® (альфа алглюкозидазасымен) ем қабылдаған емделушілердің көпшілігінде сероконверсияның пайда болуы күтілді. Рекомбинантты ақуызға антиденелерді өндіру өте жақсы танылуда және ол басқа ферментоместительдік терапияларда (5) көрсетілді. Майозайм® неғұрлым жоғары дозасын алған ерте манифестациясы бар емделушілерде IgG антиденелерінің неғұрлым жоғары титрін шығару үрдісі байқалды. РСИ манифестациясы мен IgG антиденелерінің пайда болу уақыты арасында өзара байланыс жоқ. Альфа алглюкозидазасының алыстағы тиімділігі мен қауіпсіздігіне антиденелерді өндірудің әсері жеткілікті зерттелмеген.

Клиникалық зерттеулерде рекомбинантты GAA IgG антиденелеріне оң нәтижесі бар үлгілер ферменттердің белсенділігін талдау және жасушалық басып алуды талдау арқылы in vitro ингибирлеу мәніне сыналды. Сондай-ақ, коммерциялық емдеу жағдайында клиникалық нашарлауы байқалған және/немесе өкпенің инвазивті жасанды желдетуінде болған емделушілерді тестілеу жүргізілді. Майозайм® ем қабылдаған емделушілерде тежейтін антиденелерді өндірудің клиникалық релеванттылығы түсініксіз. CRIM-теріс сәбилерде (вестерн-блоттинг әдісімен GAA эндогенді ақуызы анықталмаған емделушілерде) тежеуші белсенділігі бар IgG антиденелерінің жоғары тұрақты титрі аясында клиникалық әсердің төмендеуі байқалды (16-18).

Науқастың сарысуында болатын рекомбинантты GAA антиденелермен ферменттік белсенділікті тежеуді өлшеу үшін тежеудің пайыздық арақатынасы Сарысудың кез келген титрінде 20% - дан көп болған емделушілердің үлгілері тежейтін антиденелерге (ферменттік белсенділікке) талдау нәтижесінде оң деп саналған. Емделушінің антиденесі GAA-ның фибробласты жасушаларын егуде басып алуға кедергі келтіретінін бағалау үшін ағынды цитометрияға негізделген талдау жасалды. Қан сарысуының екі немесе одан да көп титрінде ферменттерді басып алуды тежеу 20% - дан астам болған үлгілер сол уақыттың бақылау сәтінде ағынды цитометрия әдісімен талдауға сәйкес оң деп саналған. Егер емделушілерде оң белсенділік > 1/20 титра уақыттың бір немесе одан да көп бақылау сәтіндегі болса, онда қармауды тежеуге арналған талдау оң болып саналады.

Қауіпсіздікті қадағалаудың тіркеуден кейінгі жалпы бағдарламасы шеңберінде Genzyme компаниясы клиникалық әсерді түсіну үшін Майозайм® жауап ретінде антиденелердің пайда болу көлемін анықтау үшін Майозайм® препараты бойынша иммунологиялық қадағалау бағдарламасына бастама жасады. Қазіргі уақытта альфа алглюкозидазасына антиденелерге тестілер жоқ; алайда, Genzyme компаниясы тестілеу бойынша қызмет көрсетеді. Тестілеу туралы ақпарат алу үшін және үлгі алу үшін жәшіктер алу үшін Genzyme жергілікті өкілімен немесе Genzyme медициналық қызмет көрсету бөлімімен хабарласыңыз. Қан үлгілерін алу, өңдеу, орау және түсіру 3.2-тарауда сипатталған.

#### **Ұсыныс:**

- IgG антиденелерінің титрін үнемі тексеру қажет.
- Ем алушы емделушілер, егер оларда Майозайм® үздіксіз емделуіне қарамастан, клиникалық әсердің төмендегені байқалса, басып алуды тежеу немесе ферменттердің белсенділігі тұрғысынан тексеруден өтеді.
- Емделушінің бірінші инфузиясының алдында Сарысудың үлгісін бақылау үшін қатаң түрде алу ұсынылады.

### 3.1.2. Инфузияға реакциялардың болуына иммунологиялық тестілеу: IgE, комплементті белсендіру және сарысу триптазасына тестілеу

Тестілеу өте жоғары сезімталдық реакцияларын көрсететін орташа немесе ауыр немесе қайталанатын ИБР болуына стандартты жүргізілді. Кейбір тестіленуші емделушілерде IgE альфа-спецификалық антиденелер аллюкозидазасына тест оң болып шықты, олардың кейбіреулерінде анафилактикалық реакциялар пайда болды.

Кейбір емделушілерге инфузия жылдамдығы төмен және/немесе төмен дозада препаратты енгізудің сәтті жаңартылуы жүзеге асырылды және олар мұқият клиникалық бақылаумен Майозайм® ем алуды жалғастырды.

**Ұсыныс:** ИБР ықтимал тетігін одан әрі егжей-тегжейлі сипаттау үшін комплементті белсендіруге және сарысулық триптазаға тест үшін үлгілер инфузияға реакцияны манифестациялағаннан кейін 1-3 сағаттан кейін алынуы тиіс. IgE тестіне арналған үлгілер инфузия аяқталғаннан кейін 72 сағаттан кем болмауы тиіс.

Тестілеу туралы ақпарат алу үшін және үлгі алу үшін жәшікті алу үшін Genzyme жергілікті өкілімен немесе Genzyme медициналық қызмет көрсету бөлімімен э хабарласыңыз. Қан үлгілерін алу, өңдеу, орау және түсіру 3.2-тарауда сипатталған. Байланыс деректері **БАСТЫ БАЙЛАНЫС ТҰЛҒАЛАРЫ** тарауында келтірілген.

### 3.1.3. Тері сынамасы (11,12)

Тері сынамасы келесі критерийлерге жауап беретін ИБР бар емделушілерге емдеуші дәрігердің қалауы бойынша жүзеге асырылуы мүмкін (4-кесте):

- Инфузиямен байланысты реакция араласуды талап ететін немесе емдеуші дәрігер релевантты деп санайтын кез келген басқа белгілері немесе симптомдары бар (бронхоспазм, гипотензия және/немесе уртикарлық сияқты) IgE-жанама реакцияны көрсетеді.
- Тері сынамасы IgE -жанама реакциялардың тағы бір көрсеткіші болуы мүмкін және IgE нәтижелерін растау үшін ұсынылуы мүмкін.

Егер тері тестін орындау туралы шешім қабылданса, Майозайм® инфузиясын тері тестін жүзеге асырғанға дейін және емдеуші дәрігердің сынама нәтижелерімен танысқанға дейін кейінге қалдыру ұсынылады.

**Ескерту:** белгілі бір дәрілік препараттар (мысалы, антигистаминдер, адренергиялық дәрілер) тест нәтижелерін бұрмалауы мүмкін. Тері сынағының алдында емделуші сынама нәтижелеріне әсер ететінін немесе жоқ екенін анықтау үшін қабылдайтын препараттармен танысу керек.

Тері тестін аллергиялық тері тестін жүргізуге үйретілген білікті аллерголог немесе медицина қызметкері жүргізу ұсынылады. Сондай-ақ тесті Майозайм® инфузиясынан кейін кем дегенде 48 сағаттан кейін және өтпелі десенсибилизацияға байланысты анафилактикалық эпизодтан кейін 3 аптадан артық уақыт өткізу ұсынылады.

Нұсқаулық тек тестті қамтиды. Егер тест теріс болса, тері ішіндегі сынама қажет болуы мүмкін. Сынама Майозайм®, сондай-ақ оң және теріс бақылауды қамтиды. Тері тесттерін өткізу әдістемесі бойынша толық нұсқаулық емдеуші дәрігерлерге сұраныс бойынша ұсынылады. Тері сынамаларын жүргізу бойынша нұсқаулықты алу үшін Genzyme компаниясының халықаралық фармаконадзор және эпидемиология бөлімімен хабарласуларыңызды сұраймыз. Байланыс деректері **БАСТЫ БАЙЛАНЫС ТҰЛҒАЛАРЫ** тарауында келтірілген.

### 3.1.4. Айналмалы иммундық кешенді тестілеу

Егер емделушіде альфа алглюкозидазасын енгізген кезде теріге және басқа мүшелерге зақым келтірген жүйелік иммундық-жанама реакцияларды көрсететін белгілер немесе симптомдар байқалса, айналмалы иммундық кешендерді зерттеу үшін Сарысудың үлгілері алынады. Емделушілерді иммундық кешендердің тоқтаусыз симптоматологиясының болуын қадағалау және қажет болған жағдайда, зерттеу үшін Сарысудың қосымша үлгілерін алу қажет. Ықтимал зақымданған мүшелердің биопсиясын (мысалы, түйнек базальды мембранада иммундық кешендердің шөгінділерін анықтау үшін васкулиттің болуын талдау үшін тері биопсиясы және бүйрек биопсиясы) қоса алғанда, иммундық кешендердің ықтимал ауруының бар-жоғын одан әрі зерттеу туралы шешімді емдеуші дәрігер қабылдайды.

Мұздатылған центрифугаланған сарысулар түрінде дайындалған негізгі және кез келген кейінгі үлгілерді мұздатылған күйде сақтауға, егер аурухана әлі үлгілерді алуға арналған жәшік алмаса, кейінірек жіберуге болады. Қоса берілген нұсқаулықтарды сақтау ұсынылады, өйткені дұрыс таңбаланбаған үлгілер мен дұрыс емес айналымға түскен үлгілер жарамсыз болуы немесе дәл емес нәтижелер беруі мүмкін.

**4-кесте. Клиникалық иммунология және тері сынамасының сипаттамасы.**

| Тест <sup>а</sup>                                   | Тест өткізу көрсеткіші  | Үлгі түрі   | Жиілігі                           | Жинау уақыты <sup>б</sup>   |
|---|---|---|-----------------------------------|---|
| <b>Тері сынамасы</b>                                | Ұзақ сақталушы симптомдары бар немесе IgE нәтижелерін растау үшін IgE-жанама реакцияны көрсететін ИБР         | Тесу сынамасы   | Ахуалдық (ИБР-дан кейін)          | Мин. Инфузиядан кейін 48 сағаттан кейін және анафилактикалық эпизодтан кейін 3 аптадан артық болған дұрыс |
| <b>IgG<sup>с</sup></b>                              | Күнделікті бақылау  | Сарысу-Мұздатылған<br>Толық қан (алғаннан кейін 24 сағат ішінде алынған)) | Күнделікті бақылау                | Үлгіні инфузияға дейін немесе инфузиядан кейін $\geq 3$ күннен кейін алу                                  |
| <b>IgG/тежеуші антиденелер</b>                      | Емдеуге төмен жауап беру немесе әсердің болмауы   | Сарысу-Қатырылған<br>Толық қан (алғаннан кейін 24 сағат ішінде алынған))  | Ахуалдық<br>(қажеттілігіне қарай) | Үлгіні инфузияға дейін немесе инфузиядан кейін $\geq 3$ күннен кейін алу                                  |
| <b>IgG/IgE антиденелер</b>                          | Жоғары сезімталдық реакцияларын, анафилактикалық реакцияларды көрсететін қалыпты/ауыр немесе қайталанатын ИБР | Сарысу-Қатырылған<br>Толық қан (алғаннан кейін 24 сағат ішінде алынған))  | Ахуалдық<br>(қажеттілігіне қарай) | Үлгіні инфузияға дейін немесе инфузиядан кейін кем дегенде $\geq 3$ күннен кейін алу                      |
| <b>Сарысу триптазасы</b>                            | Жоғары сезімталдық реакцияларын, анафилактикалық реакцияларды көрсететін қалыпты/ауыр немесе қайталанатын ИБР | Сарысу-Қатырылған   | Ахуалдық<br>(қажеттілігіне қарай) | Инфузияға реакциядан кейін 1-3 сағаттан соң   |
| <b>Комплементті белсендіру</b>                      | Жоғары сезімталдық реакцияларын, анафилактикалық реакцияларды көрсететін қалыпты/ауыр немесе қайталанатын ИБР | ЭДТА-Плазма-Мұздатылған   | Ахуалдық<br>(қажеттілігіне қарай) | Инфузияға реакциядан кейін 1-3 сағаттан соң   |
| <b>Айналмалы иммундық кешен және IgG антиденесі</b> | Жүйелі иммундық-жанама реакцияларды көрсететін реакциялар   | Сарысу-Қатырылған   | Ахуалдық<br>(қажеттілігіне қарай) | Инфузиядан кейін 1-3 сағаттан кейін (тест IgG үлгісінде жүргізіледі)                                      |

<sup>а</sup> Genzyme компанияның орталық зертханасына қан үлгілерін алу, өңдеу, орау және жөнелту бойынша тегін қызметті ұсынады. Бұл қызмет ИБР зерттеу шеңберінде орындалатын барлық тестілерге (IgG антиденелерін, IgE антиденелерін қоса алғанда, антиденелерді тежейтін, комплементті белсендіретін, иммундық кешендер мен сарысулық триптазаны айналатын) және IgG рутиндік бақылауға арналған барлық клиникалық үлгілерге жатады. Тері сынамалары әдетте орнында жүргізіледі.

<sup>б</sup> Үлгіні алу уақыты мен күнін белгілеңіз.

<sup>с</sup> Если нәтижелері IgG антиденелерінің жоғары титрларын көрсетсе, несептің мерзімді талдауы ұсынылады.

### 3.2. Тестілеу әдістемесі

Бұл әдістеме ИБР зерттеу шеңберінде орындалатын барлық тестілерге (IgG антиденелерін, **IgE** антиденелерін қоса алғанда, антиденелерді тежейтін, комплементті белсендіретін, айналымдағы иммундық кешендер мен сарысулық триптазаны қоса алғанда) және рутиндік тіркеуден кейінгі талдау мен хабарлама үшін барлық клиникалық үлгілерге қолданылады (3-сурет).

**3-сурет. Жағымсыз құбылыстар туралы тестілеу және хабарлау және антиденелерді рутинді тіркеуден кейінгі талдау үшін үлгілерді жіберу әдістемесі**



**Нәтижелерді алудың болжамды мерзімдері:**

**5 күнтізбелік күн: IgE, сарысулық триптаза, комплементті белсендіру**

**10 күнтізбелік күн: кез келген басқа тесттер**

Қан үлгілерін алу, өңдеу, орау және жөнелту үшін Genzyme компаниясының медициналық қызмет көрсету бөлімімен хабарласыңыз. Байланыс деректері **БАСТЫ БАЙЛАНЫС ТҰЛҒАЛАРЫ** бөлімінде көрсетілген.

\* Жіберуші (МҚ /Аурухана) Қазақстан Республикасының аумағынан диагностикалық мақсаттар үшін биологиялық сұйықтықтарды экспорттау үшін Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің қорытындысын (рұқсат құ)

## 4. Күдікті реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препаратты нарыққа шығарғаннан кейін болжамды жанама реакцияларды тіркеу өте маңызды. Бұл дәрілік препараттың қауіп-қатері мен пайдасы арақатынасының үздіксіз мониторингін жүргізуге мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау саласының мамандары ұлттық тіркеу жүйесі арқылы кез келген болжамды жанама реакцияларды тіркеуді немесе Genzyme/Sanofi компаниясының халықаралық фармакологиялық қадағалау және эпидемиология жөніндегі департаментімен байланысуды сұрайды. Жанама реакцияларды тіркеу туралы қосымша ақпарат алу үшін, БАСТЫ БАЙЛАНЫСТЫ қараңыз.

## 5. Жүктілік/Лактация

Жүкті әйелдерге Майозайм® (Альфа алглукозидазасы) препаратын қолдану бойынша зерттеу жүргізілген жоқ. Майозайм® препаратын қолдануға байланысты репродуктивті жүйемен байланысты тәуекелдерді бағалау үшін клиникаға дейінгі зерттеулерден алынған деректер ғана бар. Майозайм® препаратын қолдану үшін анық қажетті жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қабылдауға тыйым салынады (Дәрілік Заттың Қысқаша Сипаттамасы, 4-тарау).

## 6. Помпе ауруының тізілімі

Альфа алглукозидазасы емшек сүтіне бөлінуі мүмкін. Емшек сүтіне бөлінетін Альфа алглукозидазасының әсеріне ұшыраған жаңа туған нәрестелерге препараттың әсері туралы деректердің болмауы себебінен емшекпен емізу кезінде Майозайм® препаратын қабылдауды тоқтату ұсынылады. Genzyme компаниясының Халықаралық фармакологиялық қадағалау және эпидемиология бойынша департаментінде жүкті әйелдерге препараттың әсеріне қатысты деректерді тіркеу ұрықтың дамуы кезінде зиянды әсер ететін заттарды/агенттерді анықтау үшін қажет. Сонымен қатар, препараттың жүкті әйелдерге әсері бойынша деректер де оның ұрыққа уытты әсерінің шектеулі сипаты бар екенін анықтай алады. Жүктілік кезінде препараттың қауіпсіздігіне қатысты ақпаратты жинау, шолу және беру үшін, нақты ақпаратты анықтау үшін Genzyme компаниясы жүктілік кезеңінде тіркелген барлық жағдайларға қатысты динамикалық бақылауды жүзеге асырады. Genzyme компаниясы емдеуші дәрігерлерге және денсаулық сақтау саласының басқа да мамандарына осы әсердің жанама құбылысымен байланысты немесе жоқ болуына қарамастан, Майозайм® препаратының әсеріне ұшырайтын емделушілерге қатысты жүктілік кезінде жүктіліктің барлық жағдайларын және препаратпен емдеу нәтижелерін қатаң белгілеуді ұсынады. Жанама реакцияларды тіркеу туралы қосымша ақпарат алу үшін, БАСТЫ БАЙЛАНЫСТЫ қараңыз. 6. Помпе ауруларының тізілімі. Денсаулық сақтау саласындағы медицина қызметкерлері мен мамандары Помпе ауруы диагнозы бар емделушілерді сайтта тіркеуге міндетті [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Емделуші туралы деректер осы тізілімге жасырын жағдайда енгізіледі. "Помпе аурулары тізілімінің" мақсаты Помпе ауруларын түсіну деңгейін арттыру және емделушілердің мониторингі, сондай-ақ осы емделушілер үшін клиникалық нәтижелерді жақсарту мақсатында ұзақ уақыт бойы ферментті алмастырушы терапияға қатысты олардың пікірлері болып табылады. 314-бет, 23 – 29 беттер.

## 7. Сілтемелер

1. Лускин А.Т., Лускин С.С. Анафилактические и анафилактоидные реакции: Диагностика и контроль. Американский Журнал Терапии. Июль, 1996г.; 3(7):515-20.
2. Ленц Х.Дж. Контроль и готовность к инфузионной реакции и реакции на гиперчувствительность. Онколог. Май 2007г.; 12(5):601-9.
3. Креспо М.С. Определение иммунных комплексов: Механизм фагоцитоза с провоспалительным потенциалом. Трансфузионная медицина и гемотерапия. Журнал Karger Publishers; 2005г.; 32(6):355-62.
4. Хилтц Р.Е., Каппс Т.Р. Кожный васкулит. Журнал «Общепринятое мнение в ревматологии», январь 1994г.; 6(1):204.
5. Фрост Х. Антителзависимые побочные действия рекомбинантных белков. Токсикология. 15 апреля 2005г.; 209(2):155-60.
6. Николино М, Бёрн Б, Райт Дж.Э., Лесли Н, Мандел Х, Фрейер Д.Р. и др. Клинические результаты после длительного лечения алглюкозидазой альфа младенцев и детей младшего возраста, страдающих болезнью Помпе. Журнал Медицинской генетики, март 2009г.; 11(3):210–9.
7. Кишнани П.С., Корзо Д., Лесли Н.Д., Грускин Д, Ван де Плог А, Кленси ДЖ.П., и др. Своевременное лечение с применением алглюкозидазы альфа повышает степень выживаемости младенцев, страдающих болезнью Помпе. Исследования в области педиатрии, сентябрь 2009г.; 66(3):329–35.
8. Майбах Э. Контроль реакций на ферментозаместительную терапию, вызванных инфузией у группы пациентов с заболеваниями, связанными с мукополисахаридозой. Международный Журнал по клинической фармакологии и терапии. Январь 2009г.; 47 Дополнение 1:S100–6.
9. Сэмпсон Х.А., Муньоз-Фурлонг А., Кэмпбелл Р.Л., Эдкинсон Н.Ф., Бок С.А., Бранум А и др. Второй симпозиум по определению и контролю анафилаксии: краткий отчет – Второй Национальный Институт аллергических и инфекционных заболеваний/Сетевой симпозиум по вопросам пищевой аллергии и анафилаксии. Журнал по Аллергическим заболеваниям и клинической иммунологии. Февраль 2006г.; 117(2):391–7.
10. Либерман П, Никлас Р.А., Оппенхаймер Дж., Кемп С.Ф., Ланг Д.М., Бернштайн Д.И., и др. Диагностика и управление параметрами анафилаксии на практике: обновление 2010 г. Журнал по аллергическим заболеваниям и клинической иммунологии. Сентябрь 2010г.; 126(3):477–80.e1–42.
11. Локи Р. Академия. Официальное заявление: адrenoблокаторы, иммунотерапия против аллергии и кожные тестирования.
12. Бернштайн И.Л, Стормс В.В.. Практические параметры, применяемые для диагностического исследования аллергии. Совместная рабочая группа по практическим параметрам, применяемым для диагностики и лечения астмы. Американская Академия Аллергии, Астмы и Иммунологии. Вестник по аллергии, астме и иммунологии, декабрь 1995г.; 75(6 Часть 2):543–625.
13. Вервлое Д, Дюрам С. Основные знания и понятия об аллергических заболеваниях: Побочные реакции на лекарственные препараты. Британский Медицинский Журнал. 16 мая 1998г.; 316(7143):1511–4.
14. Бернштайн Л., и др. Управление заболевания при гиперчувствительности на препарат: практический параметр. Вестник по аллергии, астме и иммунологии. Официальный Вестник Американского Колледжа Аллергии, Астмы и Иммунологии. 1999г.; 83(6):665–700.
15. Кишнани П.С, Корзо Д, Бирне Б, Мандел Х, Хви В.Л, и соавт. Рекомбинантная кислая альфа-глюкозидаза человека: главные клинические преимущества при ранних манифестациях заболевании Помпе. Неврология. 9 Января 2007г; 68(2):99-109.
16. Кишнани П.С, Николино М, Войт Т, Роджерс Р.С, Цай АК-Х, Ватерсон Дж, и соавт. Овариальная клетка китайского хомячка, рекомбинантная кислая альфа-глюкозидаза человека при ранних манифестациях заболевании Помпе. Дж. Педиатр. Июль 2006г; 149(1): 89-97.

17. Кишнани П.С., Голденберг П.С., ДеАрмей С.Л., Хеллер Дж., Бенджамин Д., Янг С. и соавт. Перекрёстно-реагирующий иммунологический статус материала влияет на результаты лечения при болезни Помпе у детей раннего возраста. *Mol Genet Metab.* Январь 2010г; 99(1):26–33.
18. Genzyme, Неопубликованные данные.



## 8. Қосымшалар

### 1-қосымша. Майозаймды® дайындау

Қалпына келтіру және сұйылту асептика жағдайында орындалуы тиіс.

Майозайм® препаратын (Алглюкозидаза альфа) қалпына келтіру және сұйылту үшін қажет:

- Майозайм® (Алглюкозидаза альфа) құтыларының қажетті мөлшері емделушіге белгіленген дозаға сәйкес
- Төмен молекулярлық ақуызды байланыстыруға арналған 0,2 микрон кіріктірілген сүзгісі бар көктамыр ішіне енгізуге арналған жиынтық
- Препаратты қалпына келтіру үшін инъекцияға арналған стерильді су
- Препаратты сұйылтуға арналған натрий хлориді 9 мг/мл (0,9%) ерітіндісі
- Препаратты қалпына келтіру және сұйылтуға арналған шприцтер
- Қалпына келтіру және сұйылту үшін диаметрі 20 G аспайтын инелер
- Медициналық мекеменің талаптары бойынша қосымша жабдықтар



Ескерту: фильтр инелері Майозайм® препаратын қалпына келтіру және сұйылту үшін пайдаланылмауы тиіс.

1. Әрбір емделушіге арналған дозаға сәйкес (мг/кг) құтылардың санын анықтайды. Алглюкозидаза альфа дозалаудың ұсынылған режимі: Дене салмағына 20 мг/кг. Дозаны тұтас құтыға дейін дөңгелектеңіз. Қалпына келтіру үшін құтыларды тоңазытқыштан шығарып, бөлме температурасына дейін (шамамен 30 минут) жеткізеді.



Дозаны есептеу:

Емделушінің салмағы кг x Доза (мг/кг) = емделушіге қажетті доза (мг).

Емделуші үшін қажетті доза (мг-да) + 50 мг/құты = қалпына келтіруге арналған құтылар саны. Егер дозада бөлшек сандар болса, мәнді бүтін құтыға дейін дөңгелектеңіз.

Мысалдар:

А. Аурудың инфантильді түрі: Салмағы 16 кг емделуші x Доза (20 мг / кг) = 320 мг (емделушінің дозасы)

320 мг + 50 мг/құты = 6,4 құты. Осылайша, 7 Майозайм® құтыларын қалпына келтіру ұсынылады.

Б. Аурудың кеш басталған түрі. Салмағы 68 кг емделуші x Доза (20 мг / кг) = 1 360 мг (емделушінің дозасы)

1 360 мг + 50 мг/құты = 27,2 құты. Осылайша, 28 Майозайм® құтыларын қалпына келтіру ұсынылады.

2. Майозайм® 50 мг әрбір құтысы диаметрі 20 G аспайтын иелерді пайдалана отырып, инъекцияға арналған 10,3 мл суды қалпына келтіреді. Қалпына келтіргеннен кейін, жоғарыда сипатталғандай, құтыдағы қалпына келтірілген ерітіндінің 1 мл құрамында 5 мг Алглюкозидаза альфа болады. Қалпына келтірілген көлем әрбір құтыдан 10,0 мл (50 мг баламалы) дәл алуға мүмкіндік береді. Инъекцияға арналған судың тікелей лиофилизатқа түсуінен аулақ болыңыз. Инъекцияға арналған суды шприцтің көмегімен препараты бар құтының қабырғасына баяу тамызып, оны лиофилизатқа тікелей қоспай отырып қосу керек. Әрбір құтыны мұқият иіп, бұрады. Құтыны бұрудан, айналдырудан немесе сілкілеуден аулақ болу керек.
3. Қалпына келтірілген құтыларды бөлшектерге және түстің өзгеруіне бірден талдау керек. Егер тікелей қарау кезінде төменде сипатталғандардан басқа бөгде бөлшектер байқалса немесе ерітіндінің түсі өзгерген жағдайда құтыларды пайдалануға рұқсат етілмейді. Бұл жағдайда байланыс тізімінде көрсетілген телефон арқылы Санофиге хабарласыңыз. Қалпына келтірілген көлемі әсер етуші заттың 5 мг/мл мөлшерімен 10,5 мл құрайды және бөгде қосылыстар болып табылмайтын мөлдір талшықтар немесе жұқа ақ жіптер түріндегі бөлшектер болуы мүмкін мөлдір немесе сәл бозанданған, түссіз немесе ашық-сары түсті ерітінді түрінде болады. Ішіне құрылған 0,2 микрон сүзгінің көрінетін бөлшектерді сүзіп алатыны және ақуыздың немесе белсенділігінің едәуір жоғалуын тудырмайтыны дәлелденген.
4. Қалпына келтірілген Майозайм® препаратын натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісіне тікелей баяу енгізеді. Инфузиялық сыйымдылықтардағы алглюкозидазаның ұсынылатын соңғы концентрациясы 0,5 мг/мл-ден 4 мг/мл-ге дейін құрайды. Емделушінің салмағына сәйкес инфузия көлемін есептеу үшін 1-кестені қараңыз. Кез келген пайдаланылмаған өнім немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сай жою керек.

1-кесте. Инфузияның жалпы көлемін есептеу

| Емделушінің салмағы. кг | Инфузиялық ерітіндінің жалпы көлемі, мл | Инфузияның жылдамдығы            |                                  |                                  |                                  |
|-------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                         |   | 1-қадам<br>1 мг/кг/с<br>(мл/сағ) | 2-қадам<br>3 мг/кг/с<br>(мл/сағ) | 3-қадам<br>5 мг/кг/с<br>(мл/сағ) | 4-қадам<br>7 мг/кг/с<br>(мл/сағ) |
| 1,25-10                 | 50                                      | 3                                | 8                                | 13                               | 18                               |
| 10,1-20                 | 100                                     | 5                                | 15                               | 25                               | 35                               |
| 20,1-30                 | 150                                     | 8                                | 23                               | 38                               | 53                               |
| 30,1-35                 | 200                                     | 10                               | 30                               | 50                               | 70                               |
| 35,1-50                 | 250                                     | 13                               | 38                               | 63                               | 88                               |
| 50,1-60                 | 300                                     | 15                               | 45                               | 75                               | 105                              |
| 60,1-100                | 500                                     | 25                               | 75                               | 125                              | 175                              |
| 100,1-120               | 600                                     | 30                               | 90                               | 150                              | 210                              |
| 120,1-140               | 700                                     | 35                               | 105                              | 175                              | 245                              |
| 140,1-160               | 800                                     | 40                               | 120                              | 200                              | 280                              |
| 160,1-180               | 900                                     | 45                               | 135                              | 225                              | 315                              |
| 180,1-200               | 1000                                    | 50                               | 150                              | 250                              | 350                              |

Емделуші үшін қажетті доза (мг-да) + 5 мг/мл = емделуші дозасы үшін талап етілетін қалпына келтірілген Майозайм® мл мөлшері

Мысал:

Доза = 320 мг. 320 мг + 5 мг/мл = 64 мл Майозайм®

- Қалпына келтірілген ерітіндіні әр құтыдан диаметрі 20 G аспайтын инелерді пайдалана отырып, емделушіге арналған дозаға сәйкес келетін көлем алынғанша баяу жинап алады. Шприцте көбіктің түзілуінен аулақ болыңыз.
- Ауаның сұйықтықпен жанасуына байланысты Майозайм® өзара әрекеттесуі салдарынан бөлшектердің түзілуін азайту үшін инфузиялық сыйымдылықтан ауаны шығарады.
- Натрий хлориді ерітіндісінің эквивалентті көлемі 0,9% алынады, ол қалпына келтірілген Майозайм® препаратымен алмастырылады.
- Қалпына келтірілген Майозайм® препаратын натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісіне тікелей баяу енгізеді. Майозайм® препаратын инфузиялық ыдыста қалуы мүмкін ауа кеңістігіне тікелей қоспаңыз. Инфузиялық ыдыста көбіктің пайда болуына жол бермеңіз.
- Инфузиялық сыйымдылықты абайлап бұрады немесе сұйылтылған ерітіндіні араластыру мақсатында инфузиялық қапшықты алып тастайды. Инфузиялық сыйымдылықты сілкілеуден немесе қарқынды шайқаудан аулақ болу керек.
- Препараттың әр құтысы тек бір рет пайдалануға арналған. Кез келген пайдаланылмаған өнім немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сай жою керек.

## 2-қосымша. Майозайм<sup>®</sup> қолдану

Ескерту: Майозайм<sup>®</sup> (Алглюкозидаза альфа) басқа препараттармен бір мезгілде инфузиялық жүйеде пайдаланылмауы тиіс. Препаратты енгізгенде төмен молекулярлық ақуызды байланыстыру үшін 0,2 микрон кіріктірілген сүзгісін қолданған жөн. 0,2 микрон кіріктірілген сүзгісі көзге көрінетін бөлшектерді (агрегирленген ферменттер мен азып-тозулар) жояды және ақуыздың немесе белсенділіктің айтарлықтай жоғалуын тудырмайды.

Өткір ауруы бар емделушілер Майозайм<sup>®</sup> инфузиясы кезінде инфузиялық реакциялардың даму қаупіне неғұрлым бейім.

Инфузия басталғанға дейін емделушінің клиникалық мәртебесін мұқият бағалау керек.

1. Инфузия басталмас бұрын емделушіге емнің ретін түсіндіріңіз
2. Инфузия басталғанға дейін артериялық қысымды, пульсты, тыныс алу жиілігін, температураны қоса алғанда, өмірлік маңызды көрсеткіштерді өлшеңіз
3. Көктамырышілік инфузияға қол жеткізуді қамтамасыз етіңіз. Шынтақ көктамырын, білек көктамырын, қосылған көктамырды қолдануға болады.
4. Катетерді натрий хлоридінің физиологиялық ерітіндісімен (0,9%) жуыңыз
5. 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісін пайдалана отырып, дәрігер ұсынған инфузия жылдамдығын реттеу ұсынылады. Мүмкін болса, инфузоматты пайдаланыңыз.
6. Майозайм<sup>®</sup> бар инфузиялық жүйені дайындаңыз және реттеңіз. Түтікте ауа көпіршіктерінің пайда болуына жол бермеңіз. Инфузия жылдамдығын дәл бақылау үшін инфузоматты пайдалану ұсынылады.
7. Майозайм<sup>®</sup> бар инфузиялық жүйені қосылған 0,2 микрон сүзгісіне қосып, жүйені қосыңыз
8. Майозайм<sup>®</sup> бар инфузиялық жүйені емделушіге қосыңыз.
9. Инфузияларды жылдамдығын біртіндеп арттырумен жүргізген жөн. Сағатына 1 мг/кг-ден бастап, егер инфузияға байланысты жағымсыз реакциялар (ИБР) болмаса, жылдамдығын біртіндеп әр 30 минут сайын сағатына 2 мг/кг арттырып, сағатына 7 мг/кг ең жоғарғы жылдамдыққа дейін жеткізу ұсынылады.
10. Инфузия аяқталғаннан кейін емделушінің Майозайм<sup>®</sup> толық дозасын алғанына көз жеткізу үшін 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісімен жүйені жуыңыз .
11. Инфузиялық жүйені өшіріңіз және пайдаланылған материалдарды жергілікті заңнама талаптарына сәйкес кәдеге жаратыңыз.

### **3-қосымша. Майозайм® препаратын сақтау**

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Препараттың сұйылтылған ерітіндісі дайындағаннан кейін бірден пайдаланылуы тиіс. Егер препарат дайындағаннан кейін бірден пайдаланылмаса, онда ерітіндіні жарықтан қорғалған жерде, 2-8 °С температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады.

Сұйылтылған ерітіндіні бөлме температурасында сақтау ұсынылмайды.

**МҰЗДАТПАҢЫЗ ЖӘНЕ ШАЙҚАМАҢЫЗ!**