

ПАКЕТ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Майозайм® (алглюкозидаза альфа)

Руководство для медицинских работников о рисках, связанных с применением Майозайм®, управлением его клиническим риском и иммунологическим тестированием

Мы призываем Вас сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через портал на официальном сайте РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан или посредством отправки сообщения на электронную почту Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

EU-V8.2. - 3 декабря 2014 г.

Только для специалистов здравоохранения

ОГЛАВЛЕНИЕ

АББРЕВИАТУРЫ.....	4
РЕЗЮМЕ.....	5
1. Описание рисков, связанных с Майозайм®.....	8
1.1. Реакции, связанные с инфузией, включая реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции	8
1.2. Иммуноопосредованные реакции.....	9
1.3. Иммуногенность.....	10
1.3.1. Антитела IgG к рекомбинантной GAA, в том числе ингибирующие антитела.....	10
1.3.2. Антитела IgE к рекомбинантной GAA	10
1.4. Риски, связанные с сочетанной иммуномодуляцией.....	11
1.5. Острая сердечно-дыхательная недостаточность, вызванная гиперволемией.....	11
2. Клиническое управление идентифицированными рисками (2,8–14)	12
2.1. Стадия преинфузии	12
2.2. Стадия инфузии Майозайм®.....	12
2.2.1. Рекомендуемая скорость инфузии	12
2.2.2. Реакции лёгкой или средней степени (2,8,9).....	13
2.2.3. Тяжёлые реакции: реакции гиперчувствительности/анафилактические реакции, включая анафилактический шок и IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности (9,10,14).....	14
2.3. Постинфузионное наблюдение.....	16
3. Тестирование	17
3.1. Описание (таблица 4).....	17
3.1.1. Программа иммунологического надзора: тестирование антител IgG, включая ингибирующие антитела.....	17
3.1.2. Иммунологическое тестирование на наличие реакций на инфузию: тест на IgE, активацию комплемента и сывороточную триптазу.....	18
3.1.3. Кожная проба (11,12).....	18
3.1.4. Тестирование на циркулирующий иммунный комплекс.....	19
3.2. Методика тестирования.....	21
4. Сообщение о подозреваемых реакциях.....	22
5. Беременность и лактация.....	22
6. Реестр болезни Помпе	22

7. Ссылки.....	23
8. Приложения.....	25
Приложение 1. Приготовление Майозайм®.....	25
Приложение 2. Применение Майозайм®.....	28
Приложение 3. Хранение Майозайм®.....	29

АББРЕВИАТУРЫ

НЯ	Нежелательное явление
АЛТ	Аланин-аминотрансфераза
АСТ	Аспартат-аминотрансфераза
ЦИК	Циркулирующий иммунный комплекс
КК	Креатинкиназа
ПРИМ	Перекрёстно реагирующий иммунологический материал
ФЗТ	Ферментозаместительная терапия
ГАА	Кислая α -глюкозидаза
МФЭ	Международный фармаконадзор и эпидемиология
МР	Медицинский работник
РСИ	Реакция, связанная с инфузией
ВВ	Внутривенный
Рекомбинантная ГАА	Рекомбинантная кислая альфа-глюкозидаза человека
ПИБ	Пакет информации по безопасности
КХЛС	Краткая характеристика лекарственного средства

РЕЗЮМЕ

Цель Пакета Информации по Безопасности

Пакет информации по безопасности Майозайм® (алглюкозидаза альфа) (ПИБ) представляет собой дополнительный учебный материал, предоставляемый врачам, занимающимся лечением пациентов с болезнью Помпе препаратом Майозайм®. Лечащие врачи могут при необходимости предоставлять настоящий материал остальным медицинским работникам (МР), задействованным в лечении болезни (провизорам, врачам-неспециалистам, аллергологам, медсёстрам). Основная цель ПИБ:

1. Минимизировать известные риски, связанные с лечением Майозайм®
2. Инструктировать медработников касательно клинического управления этими рисками
3. Инструктировать медработников о проведении иммунологического тестирования, которое поможет детальнее охарактеризовать потенциальный механизм реакций, связанных с инфузией (РСИ) и реакцией гиперчувствительности

В ПИБ также даются рекомендации и инструкции по забору, обработке и отгрузке образцов для бесплатного иммунологического тестирования.

Майозайм® и болезнь Помпе

Болезнь Помпе – это лизосомная болезнь накопления, поскольку она вызвана дефицитом кислой α -глюкозидазы (GAA) – фермента, который расщепляет лизосомальный гликоген в глюкозу. Дефицит GAA приводит к накоплению гликогена и в конечном счёте к разрыву лизосом, что в итоге вызывает клеточную дисфункцию во многих тканях организма, в частности мышечных волокнах.

Майозайм® содержит активный ингредиент алглюкозидазу альфу (рекомбинантную кислоту α -глюкозидазу человека [рекомбинантная GAA]). Майозайм® показан для длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтверждённым диагнозом болезни Помпе (дефицит кислой α -глюкозидазы). Майозайм® показан взрослым и детям всех возрастов. Рекомендуемый режим дозирования Майозайм® - 20 мг/кг массы тела, один раз в две недели.

Описание идентифицированных рисков

Были идентифицированы следующие риски, связанные с применением Майозайм® (см. раздел 1):



В ПИБ приводится полное описание идентифицированных рисков, связанных с инфузией Майозайм®, а также инструкция о клиническом лечении нежелательных реакций (см. раздел 2).

Иммунологическое тестирование

Компания Genzyme установила пострегистрационную программу иммунологического надзора по Майозайм® для определения объема образования антител при введении Майозайм® и его клинического воздействия, если таковое имеет место (см. раздел 3.1.).

- Строго рекомендован забор образца сыворотки на исходном уровне до первой инфузии.
- Рекомендуется мониторить пациентов регулярно на наличие антител IgG (см. Краткую Характеристику Лекарственного Средства для получения дополнительной информации о текущем мониторинге IgG).
- Лечащим врачам строго рекомендуется отбирать образцы для теста на IgE, активацию комплемента и триптазу у пациентов, имеющих реакции, связанные с инфузией от умеренных до тяжелых или рецидивирующих, которые указывают на реакции гиперчувствительности.

В ПИБ приводятся рекомендации и полные инструкции касательно доступа к боксам забора образцов для облегчения забора, обработки, упаковки и отгрузки образцов крови в Отдел Клинической Иммунологии компании Genzyme; эта услуга бесплатна (см. раздел 3.2.).

В случае вопросов касательно ящиков для забора образцов антител или других вопросов, связанных с анализами по Майозайм® свяжитесь с Горячей линией: +7 701 233 77 03

КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА

- Для сообщения о нежелательных событиях и/или беременности, возникшей на фоне приёма Майозайм®:

Направьте Ваше сообщение в Санофи:

Колл-центр: +8 800 080 00 22 24 часа/7 дней в неделю

E-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

- Для вопросов касательно карт для забора образцов антител и других вопросов, связанных с анализами по Майозайм® свяжитесь по телефону Горячей линии:

+7 701 233 77 03

- Для медицинской информации касательно болезни Помпе или Майозайм®:

Свяжитесь с Департаментом медицинской информации,

Телефон: + (7) 727 244 50 96

Колл-центр: +8 800 080 00 22 24 часа/7 дней в неделю

Для дополнительной информации посетите страницу www.pompe.com

1. Описание рисков, связанных с Майозайм®

Идентифицированные риски безопасности лечения Майозайм® (алглюкозидаза альфа) включают развитие реакций, связанных с инфузией (РСИ), включая реакции гиперчувствительности и угрожающий жизни анафилактический шок и/или остановка сердца, иммуноопосредованные реакции, иммунологический ответ и острую кардиореспираторную недостаточность, вызванную гиперволемией.

1.1. Реакции, связанные с инфузией, включая реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции

РСИ определяется как любое нежелательное явление (НЯ), возникающее во время инфузии или в часы, следующие после инфузии, и оценивается как вероятно вызванное введением препарата (Майозайм®). Нежелательные явления, возникшие после постинфузионного периода, могут рассматриваться как РСИ по усмотрению сообщаемого. Точный механизм РСИ полностью не изучен. В таблице 1 дан список вероятных механизмов (1,2):

Таблица 1. Потенциальные механизмы РСИ, включая реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции

- IgE-опосредованный
- IgG-опосредованный с активацией комплемента
- Выброс цитокинов с неясным механизмом
- Неспецифический иммуногенный механизм
- Прямая стимуляция тучных клеток препаратом с выбросом гистамина

В клинических испытаниях возникновение РСИ при лечении Майозайм® составляло приблизительно 50% у пациентов с ранней манифестацией (больше 52 недель) и 28% у пациентов с поздней манифестацией (больше 18 месяцев). Возникновение РСИ не является неожиданным, учитывая клиническое проявление иммуногенных реакций на рекомбинантные белки человека. Несмотря на то, что большинство реакций были от лёгких до умеренных, некоторые были тяжёлыми. У некоторых пациентов в клинических испытаниях и в условиях коммерческого лечения развился анафилактический шок и/или остановка сердца во время инфузии Майозайм®, которые требовали реанимационных мероприятий. Реакции как правило возникали вскоре после начала инфузии. У пациентов развивалась группа признаков и симптомов, преимущественно респираторные, сердечно-сосудистые, отёчные и/или кожные по характеру (Таблица 2).

Таблица 2. Наблюдаемые признаки и симптомы реакций гиперчувствительности / анафилактических реакций

Респираторные	Сердечно-сосудистые	Кожные	Со стороны нервной системы	Общие расстройства и нарушения в месте введения
Бронхоспазм Свистящее дыхание Остановка дыхания Респираторный дистресс Апноэ Стридор Диспноэ Снижение сатурации кислородом Чувство стеснения в горле	Остановка сердца Гипотензия Брадикардия Тахикардия Цианоз Сужение сосудов Бледность Приливы жара Гипертензия	Крапивница Сыпь Покраснение Гипергидроз	Головокружение Беспокойство Головная боль Парестезия	Лихорадка Тошнота Похолодание конечностей Ощущение жара Дискомфорт в груди Боль в груди Отёк лица Периферический отек Ангионевротический отёк

Кроме того, у некоторых пациентов, принимавших лечение Майозайм®, наблюдались рецидивирующие реакции, состоящие из гриппоподобной болезни или сочетания таких явлений как лихорадка, озноб, миалгия, артралгия, боль и усталость, возникших после инфузии и длившихся, как правило, в течение нескольких дней.

Пациентов, перенёсших РСИ (и в частности анафилактические реакции) следует лечить с осторожностью при повторном введении Майозайм®. Для дополнительной информации и инструкции о правильном введении инфузии см. раздел 2. Для дополнительной информации о приготовлении, введении и хранении Майозайм® см приложения 1, 2 и 3, соответственно.

В Таблице 3 представлен список пациентов, находящихся в группе повышенного риска осложнений РСИ.

Таблица 3. Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска осложнений, связанных с РСИ

<ul style="list-style-type: none">• Пациенты с любым острым фоновым лихорадочным заболеванием.• Пациенты с болезнью Помпе тяжёлой степени (у них может иметься нарушение сердечной и респираторной функции, что может увеличивать риск возникновения у них тяжёлых осложнений вследствие реакций, связанных с инфузией).• Пациенты, у которых вырабатываются антитела IgE к Майозайм® (у них повышен риск возникновения анафилаксии и тяжёлых реакций гиперчувствительности).• Пациенты, получающие Майозайм® при более высоких скоростях инфузии.• Пациенты с болезнью Помпе с ранней манифестацией, у которых вырабатываются высокие титры антител IgG.• Пациенты, у которых ранее возникали РСИ.• Пациенты, временно прервавшие лечение Майозайм® (например, на время беременности).

1.2. Иммуноопосредованные реакции

У некоторых пациентов, принимавших лечение Майозайм®, наблюдались тяжёлые кожные и системные иммуноопосредованные реакции (от $<1/100$ до $\geq 1/1000$). Потенциальный механизм иммуноопосредованных реакций заключается в отложении циркулирующих иммунных комплексов средних размеров в тканях и эндотелии сосудов, которое приводит к воспалению и неоднородному массиву клинических признаков и симптомов, таких как гломерулонефрит, гематурия, протеинурия, папулёзная сыпь, геморрагическая сыпь, артрит, серозит и васкулит (3,4).

Реакции являются самоограничивающимися и обычно развиваются в течение от 7 до 10 дней после инфузии антигена. Начинаются со слегка конституциональных гриппоподобных симптомов: лихорадка, миалгия, артралгия и сыпь. Клиническое выздоровление как правило заметно через 7-28 дней.

Сообщалось о тяжёлых кожных реакциях, включая изъязвленные и некротизирующие поражения кожи, вероятно иммуноопосредованные, от приёма Майозайм®. Биопсия кожи у одного пациента показала отложение антител к рекомбинантной GAA в участке поражения.

При лечении Майозайм®ом наблюдались системные иммуноопосредованные реакции, включая возможные иммуннокомплексные реакции типа III. Эти реакции возникали от нескольких недель до 3-х лет после начала инфузий Майозайм®.

У нескольких пациентов с болезнью Помпе, которых лечили Майозайм®, и у которых были высокие титры антител IgG ($\geq 102,400$) наблюдался нефротический синдром. У этих пациентов биопсия почек показала отложение иммунных комплексов. После прерывания лечения у пациентов наблюдалось улучшение.

Рекомендация: Рекомендуется проводить периодический анализ мочи пациентов с высокими титрами антител IgG.

За пациентами следует наблюдать на случай развития системных иммуноопосредованных реакций. Если иммуноопосредованные реакции возникнут, следует рассмотреть возможность прекращения введения Майозайм® и начала подходящего лечения. Следует рассматривать риски и преимущества повторного назначения Майозайм® после иммуноопосредованных реакций. У некоторых пациентов возобновление применения препарата прошло успешно и они продолжили получать Майозайм® под тщательным клиническим наблюдением.

1.3. Иммуногенность

Как терапевтический белок Майозайм® может запускать иммунологический ответ, вызывая образование антител к рекомбинантной кислой α -глюкозидазе человека (антител IgG к рекомбинантной GAA и антител IgE к рекомбинантной GAA) (5).

1.3.1. Антитела класса IgG к рекомбинантной GAA, в том числе ингибирующие антитела

В клинических исследованиях у большинства пациентов с ранней и поздней манифестацией болезни Помпе вырабатывались антитела IgG к α -глюкозидазе альфа, как правило в течение 3 месяцев с начала лечения (6,7). У такой же доли пациентов, получавших лечение в условиях коммерческого лечения, вырабатывались антитела IgG к рекомбинантной GAA. У пациентов с ранней манифестацией, получавших более высокую дозу (40 мг/кг) Майозайм® наблюдалась тенденция выработки более высоких титров антител IgG и у них проявлялось больше РСИ.

Рекомендация: Пациентов следует регулярно обследовать на образование антител IgG.

Отмечалось, что у некоторых пациентов, у которых наблюдалась выработка высоких и устойчивых титров антител IgG, включая пациентов с отрицательным перекрёстнореагирующим иммунологическим материалом (ПРИМ) (пациентов, у которых вестерн-блоттингом не обнаружен эндогенный белок GAA), может снижаться эффективность клинического лечения Майозайм®. Предполагается, что причина слабой клинической реакции у этих пациентов является многофакторной.

У некоторых пациентов, получавших лечение Майозайм® в клинических испытаниях и/или пострегистрационной практике, анализ ингибирования активности и/или усвоения ферментов оказался положительным. Клиническая значимость *in vitro* ингибирования неясна. У пациентов с положительным ингибированием усвоения, как правило, были более высокие титры антител IgG, чем у пациентов, у которых ингибирование усвоения осталось отрицательным в исследованиях пациентов с ранней и поздней манифестацией. На сегодняшний день между статусом ингибирования и нежелательными явлениями никакой связи не установлено. Влияние выработки ингибирующих антител на продолжительную безопасность и эффективность Майозайм® недостаточно изучено.

См. раздел 3.1.1 – тестирование на наличие антител IgG и ингибирующих антител.

1.3.2. Антитела IgE к рекомбинантной GAA

У некоторых пациентов, получавших лечение Майозайм® в клинических испытаниях и пострегистрационной практике, анализ на наличие α -глюкозидаза альфа-специфических антител IgE был положительным, у некоторых из них была анафилаксия.

Тестирование стандартно проводилось на наличие умеренных или тяжёлых или рецидивирующих РСИ, которые указывали на реакции гиперчувствительности. Некоторым пациентам также проводилась кожная проба – более чувствительный метод обнаружения антител IgE. Все пациенты полностью излечились от реакций. Некоторым пациентам было осуществлено успешное возобновление применения препарата и они продолжили получать лечение Майозайм® при более низкой скорости инфузии и со сниженными первоначальными дозами (в соответствии с руководством о десенсибилизации) и продолжили получать лечение под тщательным клиническим наблюдением. Пациенты, у которых выработались антитела IgE к α -глюкозидазе альфа, находятся в группе повышенного риска возникновения РСИ и/или анафилактических реакций.

Рекомендация: За пациентами, у которых вырабатывались антитела IgE, следует наблюдать более тщательно во время введения Майозайм®, поскольку они находятся в группе повышенного риска возникновения РСИ и/или анафилактических реакций

1.4. Риски, связанные с сочетанной иммуномодуляцией

Пациенты с болезнью Помпе находятся в группе риска респираторных инфекций из-за прогрессивного влияния болезни на дыхательные мышцы. В экспериментальных условиях нескольким пациентам вводились иммуносупрессивные препараты в попытке снизить или предотвратить выработку антител к алглюкозидазе альфа. У некоторых из этих пациентов наблюдались смертельные и угрожающие жизни респираторные инфекции. Поэтому, лечение пациентов с болезнью Помпе иммуносупрессивными препаратами может еще больше увеличить риск развития тяжелых респираторных инфекций. Рекомендуется пристальный надзор.

1.5. Острая сердечно-дыхательная недостаточность, вызванная гиперволемией

В группе риска пациенты с ранней манифестацией с гипертрофией сердца как фоновое заболевание. У пациентов с острым фоновым заболеванием в момент инфузии Майозайм® может увеличиваться риск острой сердечно-дыхательной недостаточности. Получено несколько сообщений о гиперволемии.

У нескольких пациентов с инфантильной формой болезни с фоновой гипертрофией сердца вплоть до 72 часов после инфузии Майозайм® наблюдалась острая сердечно-дыхательная недостаточность, требующая интубации и инотропной поддержки, возможно связанная с гиперволемией при внутривенном введении Майозайм®.

Ключевые моменты

- РСИ могут возникнуть во время инфузии или в часы, следующие за инфузией. Констатировались реакции гиперчувствительности/анафилактические реакции (некоторые из них IgE-опосредованные) и, как правило, они возникали во время или сразу после начала инфузии Майозайм®.
- В некоторых случаях сообщалось об иммуноопосредованных реакциях, включая тяжёлые кожные и системные реакции.
- Поскольку Майозайм® является терапевтическим белком, есть вероятность иммунологического ответа. Антитела IgG к алглюкозидазе альфа как правило вырабатываются в течение 3 месяцев после начала лечения.
- Пациентов следует регулярно наблюдать на предмет образования антител IgG.
- У некоторых пациентов, получавших лечение Майозайм®, анализ на наличие алглюкозидаза альфа-специфических антител IgE был положительным, у некоторых из них была анафилаксия.
- Пациентам, у которых вырабатывались антитела IgE, следует уделять особое внимание во время введения Майозайм®, поскольку они находятся в группе повышенного риска возникновения РСИ и/или анафилактических реакций.

2. Клиническое управление идентифицированными рисками

2.1. Стадия преинфузии

Перед началом ФЗТ Майозайм® (алглюкозидазой альфа) необходимо учесть сложные фоновые заболевания как болезнь Помпе. Пациенты с острым фоновым заболеванием в момент инфузии Майозайм® находятся в группе повышенного риска возникновения РСИ. Перед введением Майозайм® необходимо тщательно изучить клинический статус пациента. Перед каждой инфузией Майозайм® всех пациентов необходимо подвергнуть клиническому обследованию для исключения любого острого или фонового заболевания.

Необходимо принимать в расчёт вероятное краткосрочное и длительное воздействие длительного многократного применения кортикостероидов, антигистаминов и жаропонижающих, в особенности у пациентов детского возраста. Рекомендации по дозировке при таких видах лечения должны быть в соответствии с отдельными Краткими Характеристиками Лекарственного Средства (КХЛС).

Предварительное лечение пациентов, у которых ранее были IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности

- **Применение антигистаминов для предварительного лечения не рекомендуется у пациентов, у которых ранее была IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности.** Антигистамины могут маскировать ранние симптомы реакции гиперчувствительности (кожную реакцию), затрудняя распознавание персоналом первоначальных признаков дистресса и необходимость снизить скорость инфузии и/или другое вмешательство. Кроме того, в случаях выброса значительного количества гистамина, введение антигистаминов после выброса или в качестве премедикации не будет полностью эффективным при лечении анафилактических реакций (13).
- **Воздействие бета-блокаторов может усугубить анафилактические реакции и является относительным противопоказанием,** когда пациент находится в группе риска анафилаксии. Бета-блокаторы также являются относительным противопоказанием для введения эпинефрина/адреналина (10,11,14).

2.2. Стадия инфузии Майозайм®

Любые рекомендации должны использоваться только как руководство. Окончательное решение касательно лечения отдельных пациентов принимает лечащий врач.

2.2.1. Рекомендуемая скорость инфузии

- Рекомендуемая первоначальная скорость инфузии Майозайм® – не более 1 мг/кг/ч. Скорость инфузии можно увеличивать на 2 мг/кг/ч каждые полчаса, после того как будет установлена переносимость пациента к скорости инфузии, до тех пор, пока не будет достигнута рекомендуемая максимальная скорость инфузии - 7 мг/кг/ч. В конце каждого этапа необходимо фиксировать показатели жизненно важных функций. Пациентов, имевших ранее РСИ, следует с осторожностью лечить при повторном введении Майозайм®.
- Если РСИ обусловлена скоростью, предлагаются следующие изменения в график изменений скорости инфузии:
 - снижение максимальной скорости инфузии и/или
 - продление каждого этапа изменения скорости инфузии на 15-30 минут

2.2.2. Реакции лёгкой или средней степени тяжести¹ (2,8,9)

- Замедлите скорость инфузии наполовину или временно прекратите инфузию до тех пор, пока симптомы **не ослабятся или не исчезнут**.
 - Если **симптомы исчезли**, на 30 мин возобновите скорость инфузии на половину скорости, при которой возникли РСИ, затем увеличьте скорость инфузии на 50% на 15-30 минут.
 - Если **симптомы не повторяются**, увеличьте скорость инфузии до скорости, при которой возникли РСИ, и рассмотрите возможность увеличения скорости поэтапно до достижения максимальной скорости.
- Если **симптомы сохраняются** несмотря на временное прекращение инфузии, лечащему врачу предлагается еще минимум 30 минут подождать исчезновения симптомов РСИ перед тем как решить прекратить инфузию на весь остаток дня.

Пример:

Если у пациента РСИ лёгкой или средней степени тяжести при скорости инфузии 5 мг/кг/ч, снизьте скорость инфузии до 2.5 мг/кг/ч или временно прекратите инфузию и подождите, пока симптомы не исчезнут.

Если симптомы исчезли, введите инфузию при скорости 2.5 мг/кг/ч в течение 30 минут. Если переносимость хорошая, увеличьте скорость инфузии до 3.75 мг/кг/ч минимум на 15-30 минут.

Если переносимость хорошая, увеличьте скорость инфузии до 5 мг/кг/ч и вводите в течение 15-30 минут.

Если переносимость хорошая, увеличьте скорость инфузии до максимальной рекомендуемой скорости инфузии - 7 мг/кг/ч и вводите при этой скорости весь остаток инфузии по мере переносимости.

В конце каждого этапа необходимо фиксировать показатели жизненно важных функций.

Рекомендации по лечению реакций лёгкой и средней степеней тяжести

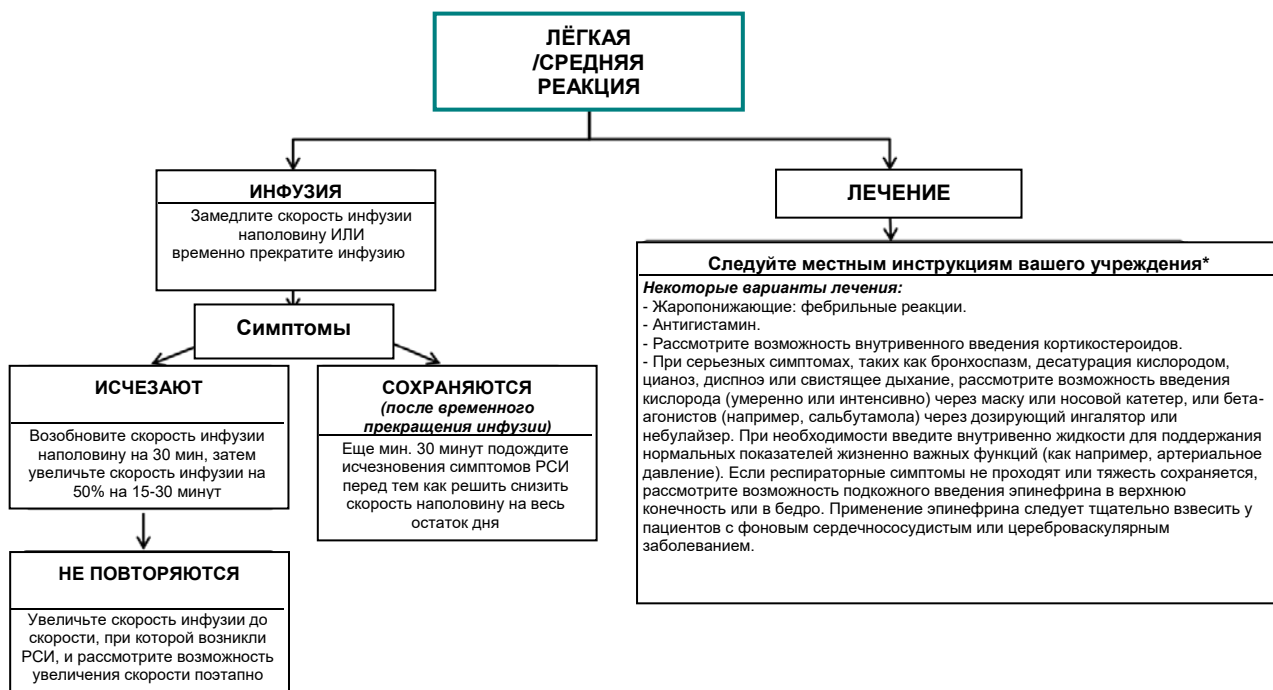
- При фебрильных реакциях введите жаропонижающие.
- Введите соответствующую возрасту дозу антигистамина [H1-блокатора].
- Рассмотрите возможность внутривенного введения кортикостероидов.
- При серьёзных симптомах, таких как бронхоспазм, десатурация кислородом, цианоз, диспноэ или свистящее дыхание, рассмотрите возможность введения кислорода (умеренно или интенсивно) через маску или носовой катетер, или бета-агонистов (например, сальбутамола) через дозирующий ингалятор или небулайзер.
- Если респираторные симптомы не проходят или тяжесть сохраняется, рассмотрите возможность подкожного введения эпинефрина в верхнюю конечность или в бедро. Применение эпинефрина следует тщательно взвесить у пациентов с фоновым сердечнососудистым или цереброваскулярным заболеванием.
- При необходимости введите внутривенно жидкости для поддержания нормальных показателей жизненно важных функций (как например, артериальное давление).

¹ Данные определения служат только в качестве руководства исходя из стандартной терминологии CDSIC SDTM v3.1.1. Общая оценка тяжести отводится на усмотрение лечащего врача:

² **Лёгкий:** Тип нежелательного явления, который, как правило, является кратковременным и может требовать лишь минимального лечения или терапевтического вмешательства. Такое явление как правило не мешает обычной повседневной жизни.

³ **Средний:** Тип нежелательного явления, который, как правило, смягчается при помощи дополнительного специфического терапевтического вмешательства. Такое явление мешает обычной повседневной жизни, вызывая дискомфорт, но не представляет существенного или постоянного риска вреда участнику исследования.

Рисунок 1. Клиническое лечение лёгких и средних реакций



** Всегда следует сопоставлять противопоказания с пользой или необходимостью применения эпинефрина в качестве меры по сохранению жизни в случае угрожающих жизни анафилактических реакций.*

2.2.3. Тяжёлые реакции²: реакции гиперчувствительности / анафилактические реакции, включая анафилактический шок и IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности (9,10,14)

Предупреждение: У пациентов во время инфузии Майозайм® наблюдались серьёзные реакции гиперчувствительности, включая угрожающие жизни анафилактические реакции. Некоторые из этих реакций были IgE-опосредованными. У некоторых пациентов во время инфузии Майозайм® развивался анафилактический шок и/или остановка сердца, требовавшие реанимационных мер. При введении Майозайм® необходимо иметь в готовности соответствующие меры медицинского обеспечения, включая **оборудование сердечно-лёгочной реанимации**.

- Анафилактические реакции часто являются угрожающими жизни. Острое начало реакций происходит в промежутке от нескольких минут до нескольких часов после начала инфузии. Даже если первоначально имеются небольшие симптомы, необходимо допускать вероятность их перехода в тяжёлый и даже в необратимый исход. Из-за вероятности возникновения тяжёлых реакций гиперчувствительности или анафилактических реакций при введении Майозайм® необходимо иметь в готовой доступности соответствующие меры медицинского обеспечения, включая оборудование сердечно-лёгочной реанимации.

⁴ Данное определение служит лишь в качестве руководства исходя из стандартной терминологии CDSIC SDTM v3.1.1. Общая оценка тяжести отводится на усмотрение лечащего врача:

Severe: Тип нежелательного явления, который мешает обычной повседневной жизни или существенно влияет на клинический статус или может требовать интенсивного терапевтического вмешательства.

- Раннее обнаружение признаков и симптомов реакций гиперчувствительности или анафилактических реакций может помочь в эффективном лечении пациентов и предотвратить возможные серьезные или необратимые исходы.
- Важно рано распознать аллергическое явление, с тем, чтобы прервать инфузию, снизить скорость инфузии и/или предпринять другое корректирующее вмешательство.
- Необходимо рассматривать риски и пользы повторного введения Майозайм® после анафилактической реакции или тяжелой реакции гиперчувствительности. Некоторым пациентам возобновили введение Майозайм® и они продолжили его получать под тщательным клиническим наблюдением. При принятии решения о повторном введении препарата следует проявлять предельную осторожность и подготовить соответствующие реанимационные мероприятия.

Рекомендации по лечению тяжёлых реакций

- Следует рассмотреть возможность немедленного прекращения введения Майозайм® и начать соответствующее лечение, как описано ниже.
 - При угрожающих жизни анафилактических реакциях как правило назначается введение эпинефрина IM в верхнюю конечность или бедро. Хотя, следует серьезно отнестись к противопоказаниям к применению эпинефрина. Всегда следует сопоставлять противопоказания с пользой или необходимостью применения эпинефрина в качестве меры по сохранению жизни в случае угрожающих жизни анафилактических реакций. Для детальной информации см. КХЛС эпинефрина.
 - При серьезных симптомах, таких как бронхоспазм, десатурация кислородом, цианоз, диспноэ или свистящее дыхание, рассмотрите возможность введения кислорода (умеренно или интенсивно) через маску или носовой катетер, или бета-агонистов (например, сальбутамола) через дозирующий ингалятор или небулайзер
 - При необходимости введите внутривенно жидкости для поддержания нормальных показателей жизненно важных функций (как например, артериальное давление). Рассмотрите возможность внутривенного введения кортикостероидов. Для увеличения инотропии до максимума и снижения хронотропии до минимума у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией необходимо рассмотреть возможность введения альфа-адренергических препаратов и препаратов, повышающих кровяное давление с нулевым или минимальным бета-адренергическим действием.
 - При необходимости начните передовые меры по сердечно-легочной реанимации.
- В случае необходимости последующие инфузии следует начать с процедуры десенсибилизации (стандартно без предварительного лечения) у пациентов, имевших ранее IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности.
- Подробная инструкция процедур десенсибилизации будет предоставлена лечащим врачам по запросу. Для получения инструкции о десенсибилизации обратитесь в *Отделение международного фармаконадзора и эпидемиологии компании Genzyme*. Контактные данные представлены в разделе **КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА**.
- Приведенные в настоящем документе рекомендации по лечению IgE-положительных пациентов должны использоваться только в качестве руководства. Окончательное решение касательно лечения отдельных пациентов принимает лечащий врач.

Рисунок 2. Клиническое лечение тяжёлых реакций



* Всегда следует сопоставлять противопоказания с пользой или необходимостью применения эпинефрина в качестве меры по сохранению жизни в случае угрожающих жизни анафилактических реакций.

^а Для получения инструкции о десенсибилизации обратитесь в Отделение международного фармаконадзора и эпидемиологии компании Genzyme.

2.3. Постинфузионное наблюдение

В целях безопасности во время и после завершения каждой внутривенной инфузии Майозайм[®], рекомендуется осуществлять за пациентами наблюдение соответствующим медицинским персоналом, который знаком с болезнью Помпе и возможными реакциями на Майозайм[®]. В клинических испытаниях за пациентами велось наблюдение в течение 2 часов в конце инфузии Майозайм[®]. Надлежащая продолжительность постинфузионного мониторинга определяется лечащим врачом исходя из клинического статуса и инфузионного анамнеза отдельного пациента.

3. Тестирование

3.1. Описание (таблица 4)

3.1.1. Программа иммунологического надзора: Тестирование на наличие антител IgG, включая ингибирующие антитела

В клинических исследованиях у большинства пациентов вырабатывались антитела IgG к алглюкозидазе альфа, как правило, в течение 3 месяцев лечения (6,7,15). Таким образом, у большинства пациентов, получавших лечение Майозайм® (алглюкозидазой альфа), ожидалось возникновение сероконверсии. Выработка антител к рекомбинантному белку отлично распознается и она была продемонстрирована при других ферментозаместительных терапиях (5). У пациентов с ранней манифестацией (с манифестацией в младенческом возрасте), получавших более высокую дозу Майозайм®, наблюдалась тенденция выработки более высоких титров антител IgG. По всей видимости, между манифестацией РСИ и временем образования антител IgG нет взаимосвязи. Влияние выработки антител на отдаленную эффективность и безопасность алглюкозидазы альфа недостаточно изучено.

В клинических исследованиях образцы с положительным результатом на антитела IgG к рекомбинантному GAA также были протестированы на предмет *in vitro* ингибирования с помощью анализа активности ферментов и анализа клеточного захвата. Также в условиях коммерческого лечения проводилось тестирование пациентов, у которых наблюдалось клиническое ухудшение и/или которые находились на инвазивной искусственной вентиляции легких. Клиническая релевантность выработки ингибирующих антител у пациентов, получавших лечение Майозайм®, неясна. У CRIM-отрицательных младенцев (пациентов, у которых не обнаружен эндогенный белок GAA методом вестерн-блоттинга), наблюдалось снижение клинического эффекта на фоне высоких устойчивых титров антител IgG с ингибирующей активностью (16–18).

Для измерения ингибирования ферментной активности рекомбинантной GAA антителами, присутствующими в сыворотке больного, образцы пациентов, в которых процентное соотношение ингибирования составляло больше 20% при любых титрах сыворотки считались положительными в результате анализа на ингибирующие антитела (ферментная активность). Для того, чтобы оценить, препятствуют ли антитела пациента захвату рекомбинантной GAA фибробластными клетками человека в посевах, был разработан анализ, основанный на проточной цитометрии. Образцы, в которых ингибирование захвата ферментов составляло больше 20% при двух или более титрах сывороток, в тот контрольный момент времени считались положительными согласно анализу методом проточной цитометрии. Анализ на ингибирование захвата у пациентов считается положительным, если у них положительная активность > 1/20 титра в один или более контрольных моментов времени.

В рамках общей пострегистрационной программы надзора безопасности, компания Genzyme инициировала программу иммунологического надзора по препарату Майозайм® для определения объема образования антител в ответ на Майозайм®, чтобы понять клиническое воздействие, если таковое есть. В настоящее время тестов на антитела к алглюкозидазе альфа нет; однако, компанией Genzyme предоставляется услуга по тестированию. Свяжитесь с местным представителем Genzyme или Отделом медицинских услуг Genzyme по электронной почте: EUMedicalServices@genzyme.com для получения информации о тестировании и для получения ящиков для забора образца. Забор, обработка, упаковка и отгрузка образцов крови описаны в разделе 3.2.

Рекомендация:

- Необходимо регулярно проверять титры антител IgG.
- Получающие лечение пациенты проходят проверку на предмет ингибирования захвата или активности ферментов, если у них отмечается снижение клинического эффекта несмотря на непрерывное лечение Майозайм®.
- Строго рекомендуется перед первой инфузией пациента осуществить контрольный забор образца сыворотки.

3.1.2. Иммунологическое тестирование на наличие реакций на инфузию: тесты на IgE, активацию комплемента и сывороточную триптазу

Тестирование стандартно проводилось на наличие умеренных или тяжелых или рецидивирующих РСИ, указывающих на реакции гиперчувствительности. У некоторых тестируемых пациентов тест на аллглюкозидаза альфа-специфические антитела IgE оказался положительным, у некоторых из них проявлялись анафилактические реакции.

Некоторым пациентам было осуществлено успешное возобновление введения препарата при более низких скоростях инфузии и/ более низких дозах и они продолжили получать лечение Майозайм® под тщательным клиническим наблюдением.

Рекомендация: Для еще более подробного описания вероятного механизма РСИ, образцы для теста на активацию комплемента и сывороточную триптазу должны быть взяты через 1-3 часа после манифестации реакции на инфузию. Образцы для теста на IgE должны быть взяты не меньше, чем через 72 часа после окончания инфузии.

Свяжитесь с местным представителем Genzyme для получения информации о тестировании и для получения ящика для забора образца. Забор, обработка, упаковка и отгрузка образцов крови описаны в разделе 3.2. Контактные данные приведены в разделе **КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА**.

3.1.3. Кожная проба (11,12)

Кожная проба может осуществляться по усмотрению лечащего врача пациентам, у которых есть РСИ, отвечающие следующим критериям (таблица 4):

- Реакция, связанная с инфузией указывает на IgE-опосредованную реакцию, со стойкими симптомами (как бронхоспазм, гипотензия и/или уртикарные), требующими вмешательства ИЛИ любыми другими признаками или симптомами, которые лечащий врач сочтёт релевантными.
- Кожная проба может являться еще одним показателем IgE-опосредованных реакций и может предлагаться для подтверждения результатов IgE.

Если принято решение выполнить кожный тест, рекомендуется отложить инфузии Майозайм® до осуществления кожного теста и ознакомления лечащим врачом с результатами пробы.

Примечание: Определенные лекарственные препараты (например, антигистамины, адренергические средства) могут исказить результаты теста. Перед кожным тестом следует ознакомиться с препаратами, которые принимает пациент, чтобы определить, повлияют ли они на результаты пробы или нет.

Рекомендуется, чтобы кожный тест проводил квалифицированный аллерголог или медицинский работник, обученный проведению аллергического кожной теста. А также рекомендуется проводить тест минимум через 48 часов после инфузии Майозайм® и предпочтительно больше чем через 3 недели после анафилактического эпизода в связи с преходящей десенсибилизацией.

Инструкция охватывает только тест с накалыванием. Если тест с накалыванием отрицательный, может потребоваться внутрикожная проба. Проба включает в себя Майозайм®, а также положительный и отрицательный контроль. Подробная инструкция по методике проведения кожных тестов будет предоставлена лечащим врачам по запросу. Просим связаться с Отделом международного фармаконадзора и эпидемиологии компании Genzyme для получения инструкции по проведению кожных проб. Контактные данные приведены в разделе **КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА**.

3.1.4. Тестирование циркулирующих иммунных комплексов

В случае если у пациента проявились признаки или симптомы, указывающие на системные иммуноопосредованные реакции, которые нанесли поражение коже и другие органы при введении алглюкозидазы альфа, берутся образцы сыворотки для исследования циркулирующих иммунных комплексов. Пациентов необходимо наблюдать на наличие непрекращающейся симптоматики иммунных комплексов и, при необходимости, взять дополнительные образцы сыворотки для исследования. Решение о дальнейшем исследовании на наличие возможного заболевания иммунных комплексов, включая биопсию предполагаемых пораженных органов (например, биопсию кожи для анализа на наличие васкулита и биопсию почек для выявления отложения иммунных комплексов в клубочковой базальной мембране) принимается лечащим врачом.

Базовый и любые последующие образцы, подготовленные в виде замороженной центрифугированной сыворотки, можно хранить в замороженном состоянии, выслать позже, если больница еще не получила ящик для забора образцов. Рекомендуется соблюдать прилагаемые инструкции, так как неправильно маркированные образцы и образцы, которые подверглись неправильному обращению, могут оказаться непригодными или выдать неточные результаты.

Таблица 4. Клиническая иммунология и характеристика кожной пробы.

Тест ^а	Показание к проведению теста	Тип образца	Частота	Время забора ^б
Кожная проба	РСИ, указывающие на IgE-опосредованную реакцию с персистирующими симптомами или для подтверждения результатов IgE	Проба с накалыванием	Ситуативно (после РСИ)	Мин. Через 48 ч после инфузии и предпочтительно больше чем через 3 недели после анафилактического эпизода
IgG^с	Рутинное наблюдение	Сыворотка-Замороженная Цельная кровь (полученная в течение 24 часов после забора)	Рутинное наблюдение	Образец брать до инфузии или через ≥3 дня после инфузии
IgG/ингибирующие антитела	Сниженный ответ на лечение или отсутствие эффекта	Сыворотка-Замороженная Цельная кровь (полученная в течение 24 часов после забора)	Ситуативно (по необходимости)	Образец брать до инфузии или через ≥3 дня после инфузии
Антитела IgG/IgE	Умеренные/тяжелые или рецидивирующие РСИ, указывающие на реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции	Сыворотка-Замороженная Цельная кровь (полученная в течение 24 часов после забора)	Ситуативно (по необходимости)	Образец брать до инфузии или по меньшей мере через ≥3 дня после инфузии
Сывороточная триптаза	Умеренные/тяжелые или рецидивирующие РСИ, указывающие на реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции	Сыворотка-Замороженная	Ситуативно (по необходимости)	Через 1-3 часа после реакции на инфузию
Активация комплемента	Умеренные/тяжелые или рецидивирующие РСИ, указывающие на реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции	ЭДТА-Плазма-Замороженная	Ситуативно (по необходимости)	Через 1-3 часа после реакции на инфузию
Циркулирующий иммунный комплекс и антитела IgG	Реакции, указывающие на системные иммуноопосредованные реакции	Сыворотка-Замороженная	Ситуативно (по необходимости)	Через 1-3 часа после инфузии (тест проводится на образце IgG)

^а Genzyme предлагает бесплатную услугу по забору, обработке, упаковке и отгрузке образцов крови в центральную лабораторию компании. Эта услуга относится ко всем тестам, выполняемым в рамках исследования РСИ (включая антитела IgG, антитела IgE, ингибирующие антитела, активацию комплемента, циркулирующие иммунные комплексы и сывороточную триптазу) и ко всем клиническим образцам для рутинного контроля IgG. Кожные пробы обычно проводятся на месте.

^бЗафиксируйте время и дату взятия образца.

^сЕсли результаты показывают высокие титры антител IgG, рекомендуется периодический анализ мочи.

3.2. Методика тестирования

Данная методика применяется ко всем тестам, выполняемым в рамках исследования РСИ (включая антитела IgG, антитела IgE, ингибирующие антитела, активацию комплемента, циркулирующие иммунные комплексы и сывороточную триптазу) и ко всем клиническим образцам для рутинного пострегистрационного анализа и сообщения (Рисунок 3).

Рисунок 3. Методика тестирования и сообщения о нежелательных явлениях и отправка образцов для рутинного пострегистрационного анализа антител



Приблизительные сроки получения результатов:

5 календарных дней: IgE, сывороточная триптаза, активация комплемента

10 календарных дней: любые другие тесты

Для забора, обработки, упаковки и отгрузки образцов крови свяжитесь с Отделом медицинских услуг компании Genzyme. Контактные данные представлены в разделе **КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА**.

*Отправитель (MR/Больница) должен предоставить заключение (разрешительный документ) МЗ РК на вывоз с территории РК биологических жидкостей для диагностических целей

4. Сообщение о подозреваемых реакциях

Регистрация предполагаемых побочных реакций после выведения на рынок лекарственного препарата очень важна. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения риска и пользы лекарственного препарата. Специалистов области здравоохранения просят регистрировать любые предполагаемые побочные реакции посредством национальной регистрационной системы, либо связываться с Департаментом компании Genzyme/Sanofi по международному фармаконадзору и эпидемиологии. Для получения более подробной информации по регистрации побочных реакций, пожалуйста, см. КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТЫ.

5. Беременность/Лактация

Исследование по применению препарата Майозайм® (алглюкозидаза альфа) беременными женщинами не проводилось. Для оценки рисков, связанных с репродуктивной системой в связи применением препарата Майозайм®, существуют только данные, полученные из доклинических исследований. Препарат Майозайм® запрещается принимать во время беременности, за исключением случаев, явно необходимых для его применения (Краткая характеристика лекарственного препарата, раздел 4.)

6. Реестр болезни Помпе

Алглюкозидаза альфа может выделяться в грудное молоко. По причине отсутствия данных о влиянии препарата на новорожденных, подвергшихся воздействию алглюкозидазы альфа, выделяемой в грудное молоко, во время грудного вскармливания рекомендуется приостановить прием препарата Майозайм®. Регистрация данных в Департаменте компании Genzyme по Международному фармаконадзору и эпидемиологии в отношении воздействия препарата на беременных необходима для выявления веществ/агентов, оказывающих пагубное воздействие при развитии плода. В то же время, данные по воздействию препарата на беременных могут также определять, что его токсическое воздействие на плод имеет ограничительный характер. Для сбора, обзора и передачи информации в отношении безопасности препарата в период беременности, для определения более точной информации, компания Genzyme будет осуществлять динамический контроль в отношении всех зарегистрированных случаев в период беременности. Компания Genzyme строго рекомендует лечащим врачам и другим специалистам области здравоохранения фиксировать все случаи беременности и результаты лечения препаратом во время беременности в отношении пациентов, подвергающихся воздействию препарата Майозайм®, несмотря на то, связано данное воздействие с побочным явлением или нет. Для получения более подробной информации по регистрации побочных реакций, пожалуйста, см. КЛЮЧЕВЫЕ КОНТАКТЫ. 6. Реестр болезней Помпе. Медицинский персонал и специалисты области здравоохранения обязаны регистрировать пациентов с диагнозом болезни Помпе на сайте www.PompeRegistry.com. Данные о пациенте будут вноситься в данный Реестр на условиях анонимности. Целями «Реестра болезней Помпе» являются повышение степени понимания болезни Помпе и мониторинг пациентов, а также их отклики в отношении ферментозаместительной терапии в течение длительного периода времени, с конечной целью улучшения клинических результатов для данных пациентов.

7. ССЫЛКИ

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: адреноблокаторы, 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 заболеванием 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. Приложения

Приложение 1. Приготовление Майозайм®

Восстановление и разведение должны выполняться в условиях асептики.

Для восстановления и разведения препарата Майозайм® (алглюкозидаза альфа) необходимы:

- Необходимое количество флаконов Майозайм® (алглюкозидаза альфа) в соответствии с определенной для данного пациента дозировкой
- Набор для внутривенного введения с встроенным фильтром 0,2 микрона для связывания низкомолекулярного белка
- Стерильная вода для инъекций для восстановления препарата
- Раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для разведения препарата
- Шприцы для восстановления и разведения препарата
- Иглы с диаметром не более 20 G для восстановления и разведения
- Дополнительное оборудование по требованиям медицинского учреждения



Примечание: иглы от фильтра не должны использоваться для восстановления и разведения Майозайм®

1. В соответствии с дозировкой для каждого пациента (мг/кг) определяют количество флаконов. Рекомендованный режим дозирования алглукозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела. Дозировку округлить до целого флакона. Для восстановления флаконы извлекают из холодильника и доводят до комнатной температуры (приблизительно 30 минут).



Расчет дозы:

Вес пациента в кг x Доза (мг/кг) = необходимая доза для пациента (в мг).

Необходимая доза для пациента (в мг) + 50 мг/флакон = количество флаконов для восстановления. Если дозировка содержит дробные числа, округлите значение до целого флакона.

Примеры:

А. Инфантильная форма заболевания: Пациент с весом 16 кг x Доза (20 мг/кг) = 320 мг (доза пациента)
320 мг + 50 мг/флакон = 6,4 флакона. Таким образом, рекомендовано восстановить 7 флаконов Майозайм®.

Б. Форма с поздним началом. Пациент с весом 68 кг x Доза (20 мг/кг) = 1 360 мг (доза пациента)
1 360 мг + 50 мг/флакон = 27,2 флакона. Таким образом, рекомендовано восстановить 28 флаконов Майозайм®.

2. Каждый флакон Майозайм® 50 мг восстанавливают 10,3 мл воды для инъекций, используя иглы с диаметром не более 20 G. После восстановления как описано выше, 1 мл восстановленного раствора во флаконе содержит 5 мг алглукозидазы альфа. Восстановленный объем позволяет точно отобрать 10,0 мл (эквивалентно 50 мг) из каждого флакона. Избегайте прямого попадания воды для инъекций непосредственно на лиофилизат. Воду для инъекций следует добавлять с помощью шприца медленным откапыванием на стенку флакона с препаратом, избегая ее добавления непосредственно на лиофилизат. Осторожно наклоняют и поворачивают каждый флакон. Следует избегать переворачивания, вращения или встряхивания флакона.
3. Следует сразу проанализировать восстановленные флаконы на наличие частиц и изменение цвета. Не допускается использование флаконов в случае, если при непосредственном осмотре наблюдаются посторонние частицы, помимо описанных ниже, или цвет раствора изменен. В этом случае обратитесь в Санофи по телефону, указанном в списке контактов.

Восстановленный объем составляет 10,5 мл с содержанием действующего вещества 5 мг/мл и имеет вид прозрачного или слегка опалесцирующего, бесцветного или светло-желтого раствора, который может содержать частицы в виде тонких белых нитей или прозрачных волокон, которые не являются посторонними включениями.

Было доказано, что встроенный фильтр 0,2 микрона удаляет видимые частицы и не вызывает значительной потери белка или активности.

4. Сразу после восстановления медленно вводят восстановленный Майозайм® непосредственно в раствор натрия хлорида 0,9%. Рекомендованная конечная концентрация алглукозидазы в инфузионных емкостях составляет от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл. См. таблицу 1 для подсчета объема инфузии в соответствии с весом пациента. Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.

Таблица 1. Расчет общего объема инфузии

Вес пациента, кг	Общий объем инфузионного раствора, мл	Скорость инфузии			
		Шаг 1 - 1 мг/кг/ч (мл/час)	Шаг 2- 3 мг/кг/ч (мл/час)	Шаг 3- 5 мг/кг/ч (мл/час)	Шаг 4- 7 мг/кг/ч (мл/час)
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

Необходимая доза для пациента (в мг) + 5 мг/мл = количество мл восстановленного Майозайм® требуемого для дозы пациента

Пример:

Доза = 320 мг. $320 \text{ мг} + 5 \text{ мг/мл} = 64 \text{ мл Майозайм}^{\circledR}$

5. Медленно отбирают восстановленный раствор из каждого флакона до получения объема, соответствующего дозе для пациента, используя иглы с диаметром не более 20 G. Избегайте образования пены в шприце.
6. Удаляют воздух из инфузионной емкости, чтобы минимизировать образование частиц вследствие взаимодействия Майозайм® из-за соприкосновения воздуха с жидкостью.
7. Извлекают эквивалентный объем раствора натрия хлорида 0,9%, который будет замещен восстановленным препаратом Майозайм®.
8. Медленно вводят восстановленный Майозайм® непосредственно в раствор натрия хлорида 0,9%. Не добавляйте Майозайм® напрямую в воздушное пространство, которое может отсаваться в инфузионной емкости. Избегайте образования пены в инфузионной емкости.
9. Осторожно переворачивают инфузионную емкость или переминают инфузионный мешок с целью перемешивания разведенного раствора. Следует избегать встряхивания или интенсивного взбалтывания инфузионной емкости.
10. Флаконы только для одноразового использования. Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.

Приложение 2. Применение Майозайм®

Примечание: Майозайм® (аглоукозидаза альфа) не должен использоваться в инфузионной системе одновременно с другими препаратами. При введении препарата следует использовать встроенный фильтр 0,2 микрона для связывания низкомолекулярного белка. Встроенный фильтр 0,2 микрона удаляет видимые частицы (агрегированные ферменты и дегрантанты) и не вызывает значительной потери белка или активности.

Пациенты с острым заболеванием во время инфузии Майозайм® более подвержены риску развития инфузионных реакций.

Следует тщательно оценить клинический статус пациента до начала инфузии.

1. Перед началом инфузии объясните пациенту прорядок процедуры
2. До начала инфузии замерьте жизненно важные показатели, включая артериальное давление, пульс, частоту дыхания, температуру
3. Обеспечьте доступ к внутривенной инфузии. Можно использовать локтевую вену, вены кисти, подключичную вену.
4. Промойте катетер физиологическим раствором (0,9%) хлорида натрия
5. Рекомендуется настроить рекомендованную врачом скорость инфузии, используя 0,9 % раствор хлорида натрия. Если возможно, используйте инфузomat.
6. Подготовьте и настройте инфузионную систему с Майозайм®. Избегайте появления пузырьков воздуха в трубке. Для точного контроля скорости инфузии рекомендуется использовать инфузomat.
7. Подсоедините инфузионную систему с Майозайм® к встроенному фильтру 0,2 микрона и подсоедините систему
8. Подключите инфузионную систему с Майозайм® к пациенту.
9. Инфузию следует проводить с постепенным увеличением скорости. Рекомендуется начинать с 1 мг/кг/ч и постепенно увеличивать скорость на 2 мг/кг/ч каждые 30 минут, если отсутствуют нежелательные реакции, связанные с инфузией (РСИ), довести до максимальной скорости 7 мг/кг/ч.
10. После завершения инфузии, промойте систему 0,9 % раствором хлорида натрия, чтобы убедиться, что пациент получил полную дозу Майозайм® .
11. Отключите инфузионную систему и утилизируйте использованные материалы в соответствии с требованиями локального законодательства.

Приложение 3. Хранение Майозайм®

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не использовать по истечении срока годности.

Разведенный раствор препарата должен быть использован сразу же после приготовления. Если препарат не был использован сразу после приготовления, то раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°С в защищенном от света месте.

Не рекомендуется хранить разведенный раствор при комнатной температуре.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ И НЕ ВСТРЯХИВАТЬ!