

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Майозайм[®] (алглюкозидаза альфа)

**Руководство для медицинских работников о рисках
применения Майозайма[®]**

*Просим Вас сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в
представительство АО «Санофи-Авентис груп» или в РУП «Центр экспертиз и
испытаний в здравоохранении» / сайт <https://rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>*

Версия 1.0 - декабрь 2021

MAT-BY-2100000 – 1.0 – 12/21

СОДЕРЖАНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	4
КРАТКИЙ ОБЗОР	5
Цель информационных материалов по безопасности	5
Майозайм® и болезнь Помпе.....	5
Описание идентифицированных рисков.....	5
ОСНОВНАЯ КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	6
1. Описание рисков, связанных с лечением Майозаймом®	7
1.1. Инфузионные реакции, включая гиперчувствительность и анафилактические реакции.....	7
1.2. Иммуноопосредованные реакции	9
1.3. Иммуногенность	11
1.3.1. Антитела класса IgG к рЧКАГ, включая ингибирующие антитела.....	11
1.3.2. Антитела класса IgE к рЧКАГ	11
1.4. Риски, связанные с сопутствующей иммуномодуляцией.....	12
1.5. Острая сердечно-дыхательная недостаточность связанная с перегрузкой жидкостью	12
2. Клиническая тактика ведения установленных рисков (2, 8–14)	13
2.1. Прединфузионная стадия.....	13
Премедикация у пациентов с возникавшими ранее IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности	13
2.2. Стадия инфузии Майозайма®	13
2.2.1. Рекомендованная скорость инфузии	13
2.2.2. Реакции легкой или средней степени тяжести ¹ (2, 8, 9).....	14
2.2.3. Тяжелые реакции ² : реакции гиперчувствительности / анафилактические реакции, включая анафилактический шок и IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности (9, 10, 14).....	16
2.3. Наблюдение после проведения инфузии.....	18
3. Исследования	19
3.1. Описание	19
3.1.1. Программа иммунологического наблюдения: Исследование наличия антител класса IgG, включая ингибирующие антитела	19
3.1.2. Иммунологическое исследование в случае возникновения инфузионных реакций: определение уровня IgE, активации комплемента и уровня сывороточной триптазы	20
3.1.3. Кожные пробы (11, 12).....	20
3.1.4. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов.....	20
4. Сообщение о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях	21

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

5. Беременность и грудное вскармливание	21
6. Список литературы	24
7. Приложения	26
Приложение 1. Приготовление Майозайма®	26
Приложение 2. Введение Майозайма®	29
Приложение 3. Хранение Майозайма®	29

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

СОКРАЩЕНИЯ

НР	Нежелательная реакция
НЯ	Нежелательное явление
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	Аспартатаминотрансфераза
ЦИК	Циркулирующие иммунные комплексы
КК	Креатинкиназа
СРИМ	Перекрестно реагирующий иммунологический материал
ФЗТ	Ферментозаместительная терапия
КАГ	Кислая α -глюкозидаза
МР	Медицинский работник
ИР	Инфузионная реакция
В/в	Внутривенно
рчКАГ	Рекомбинантная кислая альфа глюкозидаза человека
ИМБ	Информационные материалы по безопасности
ОХЛП	Общая характеристика лекарственного препарата

КРАТКИЙ ОБЗОР

Цель информационных материалов по безопасности

Информационные материалы по безопасности (ИМБ) Майозайм® (алглюкозидаза альфа) – это дополнительные образовательные материалы, которые предоставляются врачам, задействованным в оказании медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе, получающих лечение Майозаймом® (алглюкозидаза альфа). При необходимости лечащие врачи могут предоставить доступ к этим материалам другим медицинским работникам (МР), участвующим в оказании помощи при данном заболевании (фармацевтам, врачам непрофильных специальностей, аллергологам, медицинским сестрам). Основной целью ИМБ является:

1. Минимизировать известные риски, связанные с терапией Майозаймом®.
2. Инструктировать МР в вопросах клинического ведения данных рисков.
3. Инструктировать специалистов здравоохранения в проведении иммунологических исследований, которые помогут дополнительно охарактеризовать возможный механизм инфузионных реакций (ИР) и реакций гиперчувствительности.

Майозайм® и болезнь Помпе

Болезнь Помпе является лизосомальной болезнью накопления, которая возникает вследствие дефицита кислой α -глюкозидазы (КАГ), фермента, который разрушает лизосомальный гликоген до глюкозы. Дефицит КАГ ведет к накоплению гликогена и, в конечном итоге, к разрыву лизосом, в результате чего нарушаются функции клеток во многих тканях организма, в частности, в мышечных волокнах.

Майозайм® содержит действующее вещество алглюкозидазу альфа (рекомбинантная кислая α -глюкозидаза человека [рчКАГ]). Майозайм® показан к применению для проведения долгосрочной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом «болезнь Помпе» (недостаточность кислой алглюкозидазы альфа). Майозайм® показан для использования у взрослых и детей любого возраста. Рекомендованный режим дозирования Майозайм®: 20 мг/кг массы тела один раз в 2 недели.

Описание идентифицированных рисков

Были установлены следующие риски, связанные с применением Майозайма® (см. раздел 1):



В ИМБ приведено полное описание рисков, идентифицированных в связи с применением Майозайма®, и руководство по клиническому ведению нежелательных реакций (см. раздел 2).

Иммунологическое исследование

- Рекомендуется выполнить взятие образца сыворотки крови у пациента на исходном уровне перед проведением ему первой инфузии.
- Рекомендовано регулярно контролировать титр антител IgG у пациентов (для получения большего количества информации по проведению стандартного мониторинга титра антител IgG (см. инструкцию по медицинскому применению препарата)).

Лечащим врачам рекомендуется взятие образцов крови для проведения исследования уровня IgE, активации комплемента и триптазы у пациентов, перенесших среднетяжелые и тяжелые или рецидивирующие ИР, указывающие на реакции гиперчувствительности.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

ОСНОВНАЯ КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для сообщения о нежелательных реакциях и/или о наступлении беременности при применении Майозайма:

Свяжитесь с отделом фармакобезопасности компании:

E-mail: Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

Телефон: +375 (17) 203 33 11

Для получения медицинской информации, касающейся болезни Помпе или Майозайма:

Свяжитесь с отделом медицинской информации компании «Genzyme Europe B.V.»:

Телефон: + (375) 203 33 11

E-mail: Medinfo.Belarus@sanofi.com

Для получения дополнительной информации посетите сайт: www.pompe.com

1. Описание рисков, связанных с применением Майозайма®

К идентифицированным рискам связанным с применением Майозайма® относят инфузионные реакции, включая реакции гиперчувствительности и угрожающий жизни анафилактический шок, и/или остановку сердца, иммуноопосредованные реакции, иммунологический ответ и острую сердечно-легочную недостаточность в связи с гиперволемией.

1.1. Инфузионные реакции, включая гиперчувствительность и анафилактические реакции

Под ИР понимают любое нежелательное явление (НЯ), которое возникло во время инфузии или в течение нескольких часов после нее и было расценено как потенциально связанное с применением лекарственного препарата (Майозайма®). Связанные с применением препарата явления, которые возникли в постинфузионном периоде, могут считаться ИР. Точный механизм возникновения ИР до конца не понятен. В таблице 1 показан перечень потенциальных механизмов (1, 2):

Таблица 1. Потенциальные механизмы развития ИР, включая гиперчувствительность и анафилактические реакции

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Опосредованные IgE• Опосредованные IgG с активацией комплемента• Высвобождение цитокинов с неясным механизмом• Неспецифический иммуногенный механизм• Прямая стимуляция тучных клеток препаратом с высвобождением гистамина |
|---|

В клинических исследованиях частота развития ИР при применении Майозайма® достигала приблизительно 50 % у пациентов с ранним началом заболевания (в течение 52 недель) и 28 % у пациентов с поздним развитием заболевания (в течение 18 месяцев). С учетом клинических проявлений иммуногенных ответов на применение рекомбинантных белков человека развитие ИР не является непредвиденными. Хотя большинство реакций расценивались как легкие или реакции средней тяжести, некоторые из них были тяжелыми. У некоторых участников клинических исследований или у пациентов на пострегистрационном этапе применения препарата, во время инфузии Майозайма® развивался анафилактический шок и/или происходила остановка сердца, что требовало проведения вмешательств, направленных на поддержание жизненных функций. Обычно реакции развивались вскоре после начала инфузии. У пациентов появлялся комплекс признаков и симптомов, главным образом со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также отечность и/или кожные проявления (таблица 2).

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Таблица 2. Наблюдавшиеся признаки и симптомы гиперчувствительности /анафилактических реакций

Со стороны органов дыхания	Сердечно-сосудистые	Кожные	Со стороны нервной системы	Общие расстройства и нарушения в месте введения
бронхоспазм, хрипы, остановка дыхания, дыхательная недостаточность, апноэ, стридор, одышка, снижение насыщения крови кислородом, чувство стеснения в горле	остановка сердца, гипотония, брадикардия, тахикардия, цианоз, вазоконстрикция, бледность кожи, приливы крови; гипертензия	крапивница, сыпь, эритема, гипергидроз	головокружение, беспокойство, головная боль, парестезии	Лихорадка, тошнота, периферическая гипотермия, ощущение жара, чувство дискомфорта в груди, боль в грудной клетке, отёк лица, периферические отеки, ангионевротический отек

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Кроме того, у некоторых пациентов, получавших Майозайм® наблюдались рецидивирующие реакции в виде гриппоподобного недомогания или комбинация таких симптомов, как лихорадка, озноб, миалгия, артралгия, боль или повышенная утомляемость, которые возникали после инфузии и обычно длились до нескольких дней.

Пациентов, которые перенесли ИР (и особенно анафилактические реакции), при возобновлении применения Майозайма® следует лечить с осторожностью. Более подробную информацию и руководство по проведению инфузии, пожалуйста, см. в разделе 2. За более подробной информацией о приготовлении Майозайма®, его применении и хранении обращайтесь в приложения 1, 2 и 3 соответственно.

В таблице 3 представлен перечень пациентов, входящих в группу высокого риска развития осложнений в виде ИР.

Таблица 3. Пациенты с высоким риском развития осложнений, связанных с ИР

- Пациенты с любым острым фоновым фебрильным заболеванием.
- Пациенты с тяжелым течением болезни Помпе (могут быть нарушения функции сердца и органов дыхания, что может предрасполагать их к более высокому риску развития тяжелых осложнений вследствие инфузионных реакций).
Пациенты, у которых выработались антитела класса IgE к Майозайму® (более высок риск развития анафилаксии и тяжелых реакций гиперчувствительности).
- Пациенты, которые получают Майозайм® с более высокой скоростью инфузии.
- Пациенты с ранним началом болезни Помпе, у которых зафиксирован высокий титр антител класса IgG.
- Пациенты, у которых ранее уже возникали ИР.
- Пациенты, у которых применение Майозайма® было временно приостановлено (например, во время беременности).

1.2. Иммуно-опосредованные реакции

У некоторых пациентов, получавших Майозайм®, было зарегистрировано развитие тяжелых кожных и системных иммуноопосредованных реакций (от $< 1/100$ до $\geq 1/1000$). Потенциальный механизм развития иммуно-опосредованных реакций заключается в накоплении циркулирующих иммунных комплексов промежуточного размера в тканях и в эндотелии сосудов, что ведет к развитию воспаления и появлению разнородной группы клинических признаков и симптомов, таких как гломерулонефрит, гематурия, протеинурия, папулезная сыпь, пурпуроподобные высыпания, артриты, серозиты и васкулиты (3, 4).

Эти реакции являются самостоятельно проходящими и обычно развиваются в течение 7-10 дней после инфузии лекарственного препарата, начинаясь с возникновения общих гриппоподобных симптомов: лихорадка, миалгия, артралгия и сыпь. Клиническое разрешение обычно явно наступает спустя 7-28 дней.

При применении Майозайма® было отмечено возникновение тяжелых кожных реакций, включая язвенные и некротизирующие поражения кожи, которые возможно были опосредованы иммунной реакцией к алглюкозидазе альфа. Результаты биопсии кожи у одного из пациентов показали накопление антител к рчКАГ в очаге поражения.

При применении Майозайма® было отмечено развитие системных иммуноопосредованных реакций, включая возможные опосредованные иммунными комплексами III типа реакции. Эти реакции возникали через период времени от нескольких недель до 3 лет после начала инфузий Майозайма®.

У нескольких пациентов с болезнью Помпе, пролеченных Майозаймом®, у которых был высокий титр антител класса IgG (≥ 102400), был зарегистрирован нефротический синдром. Проведенная у этих пациентов биопсия почек показала накопление иммунных комплексов. После приостановки терапии состояние пациентов улучшилось.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Рекомендации: у пациентов с высоким титром антител класса IgG рекомендуется периодически выполнять анализ мочи.

За пациентами следует проводить наблюдение для выявления развития системных иммуно-опосредованных реакций. При возникновении иммуно-опосредованных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении применения Майозайма® и начать соответствующее медикаментозное лечение. Также, после возникновения иммуно-опосредованных реакций следует соотнести риски и пользу от возобновления применения Майозайма®. У некоторых пациентов возобновление применения препарата произошло успешно, и они продолжали получать Майозайм® под тщательным клиническим наблюдением.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

1.3. Иммуногенность

Как лекарственный белок, Майозайм® обладает потенциалом запускать развитие иммунного ответа, который включает выработку антител к рекомбинантной кислой α-глюкозидазе человека (антитела к рчКАГ классов IgG и IgE) (5).

1.3.1. Антитела класса IgG к рчКАГ, включая ингибирующие антитела

В условиях клинических исследований у большинства пациентов как с ранним началом болезни Помпе, так и с поздним развитием заболевания происходила выработка антител класса IgG к α-глюкозидазе альфа; обычно это происходило в течение 3 месяцев с момента начала лечения (6, 7). Среди получавших препарат на пострегистрационном этапе выработка антител класса IgG к рчКАГ происходила у приблизительно такой же доли пациентов. У пациентов с ранним началом заболевания, которые получали Майозайм® в более высокой дозе (40 мг/кг), наблюдалась тенденция к достижению более высокого титра антител и развитию большего количества ИР.

Рекомендация: пациенты должны находиться под регулярным наблюдением по поводу образования антител класса IgG.

Было отмечено, что у некоторых пациентов с высоким и стойким титром антител класса IgG, включая пациентов с отрицательной реакцией на перекрестно-реагирующий иммунологический материал (CRIM) (пациенты, у которых при проведении вестерн-блоттингового анализа не было обнаружено эндогенного белка КАГ), клиническая эффективность лечения Майозаймом® может быть снижена. Считается, что причина слабого клинического ответа у таких пациентов имеет многофакторную природу.

У некоторых пациентов, которые получали Майозайм® в ходе клинических исследований и/или в пострегистрационных условиях, наблюдались положительные результаты анализа на ингибирование ферментной активности и/или захвата фермента. Клиническая значимость ингибирования *in vitro* неясна. У пациентов с положительным результатом анализа ингибирования захвата, как правило, отмечались более высокие титры антител IgG, чем у пациентов с отрицательным результатом анализа ингибирования захвата в исследованиях у пациентов с манифестацией заболевания в младенческом возрасте и с поздним началом заболевания. До настоящего времени взаимосвязь между ингибированием и развитием нежелательных явлений установлена не была. Влияние выработки ингибирующих антител на безопасность и эффективность применения препарата Майозайм® в долгосрочной перспективе понятно не полностью.

1.3.2. Антитела класса IgE к рчКАГ

У ряда прошедших обследование пациентов, которые получали лечение Майозаймом® в ходе клинических исследований или в пострегистрационных условиях, была обнаружена положительная реакция на присутствие специфических антител класса IgE к α-глюкозидазе альфа, при этом у некоторых из этих пациентов развилась анафилаксия.

Тестирование обычно проводилось в случае возникновения ИР средней или тяжелой степени, или в случае рецидивирующих ИР, развитие которых позволяло говорить о реакциях гиперчувствительности. У некоторых пациентов были также проведены кожные пробы, как более чувствительное средство для обнаружения IgE. После этих реакций все пациенты полностью восстановились. У некоторых пациентов было успешно возобновлено применение препарата и далее они получали лечение с помощью Майозайма® с меньшей скоростью инфузии и с более низкой начальной дозой (в соответствии с клиническими рекомендациями по десенсибилизации), продолжая лечение под тщательным клиническим наблюдением. По-видимому, у пациентов, у которых произошла выработка антител класса IgE к α-глюкозидазе альфа, более высок риск развития ИР и/или анафилактических реакций.

Рекомендация: Пациентов, у которых образуются антитела IgE, следует более тщательно контролировать во время введения Майозайма[®], в связи с более высоким риском возникновения ИР и/или анафилактических реакций.

1.4. Риски, связанные с сопутствующей иммуномодуляцией

Пациенты с болезнью Помпе подвержены риску респираторных инфекций в связи с прогрессирующим влиянием заболевания на дыхательные мышцы. Иммунодепрессанты применяли в экспериментальных условиях у нескольких пациентов, пытаясь уменьшить или предупредить образование антител к алглюкозидазе альфа. У некоторых из этих пациентов отмечались смертельные и опасные для жизни респираторные инфекции. Поэтому лечение пациентов с болезнью Помпе с помощью иммунодепрессантов может дополнительно увеличить риск развития тяжелых респираторных инфекций, и поэтому рекомендуется установить наблюдение за ними.

1.5. Острая сердечно-легочная недостаточность связанная с перегрузкой жидкостью

Риск повышен у пациентов младенческого возраста с имеющейся гипертрофией сердца. У пациентов с остро протекающим основным заболеванием на момент инфузии Майозайма[®] может быть повышен риск развития острой сердечно-легочной недостаточности. Было получено несколько сообщений о перегрузке жидкостью.

Острая сердечно-легочная недостаточность, которая потребовала проведения интубации и поддерживающей инотропной терапии, наблюдалась в период до 72 часов после инфузии Майозайма[®] у нескольких пациентов с ранним началом заболевания и наличием гипертрофии сердца, что, возможно, было связано с перегрузкой жидкостью вследствие внутривенного введения Майозайма[®].

Основные положения

- ИР могут возникнуть во время инфузии или в течение нескольких часов после инфузии.
Реакции гиперчувствительности/анафилактические реакции, некоторые из которых являются опосредованными IgE, регистрировались и, как правило, возникали во время или вскоре после начала инфузии Майозайма[®].
- В некоторых случаях регистрировались иммуно-опосредованные реакции, включая тяжелые кожные или системные реакции.
- Поскольку Майозайм[®] является лекарственным белком, то существует возможность иммунологического ответа. Антитела класса IgG к алглюкозидазе альфа обычно образуются в течение 3 месяцев от начала лечения.
- Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением с целью выявления выработки антител класса IgG.
- У ряда получавших Майозайм[®] и прошедших обследование пациентов были обнаружены положительные результаты анализа на наличие антител IgE к алглюкозидазе альфа, и у некоторых из этих пациентов отмечалась анафилаксия.
- Пациентов, у которых образуются антитела IgE, следует более тщательно контролировать во время введения Майозайма[®], поскольку они, по-видимому, имеют более высокий риск возникновения ИР и/или анафилактических реакций.

2. Клиническая тактика ведения установленных рисков (2, 8–14)

2.1. Преинфузионная стадия

Перед началом ФЗТ Майозаймом® (алглюкозидаза альфа) необходимо принять во внимание комплекс основных медицинских проблем, лежащих в основе болезни Помпе. У пациентов с обострением основного заболевания на момент инфузии Майозайма®, повышенный риск развития ИР. Перед введением Майозайма® следует тщательно оценить клиническое состояние пациента. Перед каждой инфузией Майозайма® пациенты должны пройти клиническое обследование, чтобы исключить любое острое состояние или обострение хронического заболевания.

Следует проявить большую осторожность в отношении потенциальных краткосрочных и долгосрочных эффектов при длительном многократном применении кортикостероидов, антигистаминных препаратов и антипиретиков, особенно у пациентов детского возраста. Рекомендации по подбору дозы при таком лечении должны соответствовать Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

Премедикация у пациентов с возникавшими ранее IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности

- **Применение антигистаминных препаратов для премедикации у пациентов с возникавшими ранее IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности не рекомендуется.** Применение антигистаминных препаратов может замаскировать симптомы реакции гиперчувствительности (кожные реакции), затрудняя проводящему инфузию персоналу задачу по распознаванию начальных признаков патологического состояния и необходимости снижения скорости инфузии и/или проведения другого вмешательства. Кроме того, в случае высвобождения значительного количества гистамина, применение антигистаминных препаратов после его высвобождения или для премедикации не будет достаточно эффективным для купирования анафилактических реакций (13).
- **Воздействие бета-блокаторов может усугубить течение анафилактических реакций и относительно противопоказано** при наличии у пациента риска анафилаксии. Применение бета-адреноблокаторов также относительно противопоказано в случае использования эпинефрина/адреналина (10, 11, 14).

2.2. Стадия инфузии Майозайма®

Любые рекомендации следует воспринимать только как клинические рекомендации. Окончательное решение по поводу тактики ведения конкретного пациента остается за лечащим врачом.

2.2.1. Рекомендованная скорость инфузии

- Рекомендуется, чтобы первоначальная скорость инфузии Майозайма® не превышала 1 мг/кг/час. Скорость инфузии можно увеличивать на 2 мг/кг/час каждые 30 минут после подтверждения переносимости пациентом данной скорости инфузии, пока не будет достигнута рекомендованная максимальная скорость инфузии - 7 мг/кг/час. В конце каждого этапа необходимо проверять основные показатели жизнедеятельности. Пациентов, у которых возникли ИР, при возобновлении применения Майозайма® следует лечить с осторожностью.
- Если есть основания полагать, что возникновение ИР было связано со скоростью инфузии, рекомендуется внести следующие изменения в график проведения инфузии:
 - снизить максимальную скорость инфузии и/или
 - увеличить продолжительность каждого этапа увеличения скорости

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

инфузии на 15-30 минут.

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

- Скорость инфузии необходимо уменьшить наполовину или временно прекратить инфузию до **уменьшения выраженности или исчезновения** симптомов.
 - При уменьшении интенсивности симптомов возобновите инфузию на половине скорости, при которой произошло развитие ИР, на 30 минут с последующим повышением скорости инфузии на 50 % на 15-30 минут.
 - При отсутствии рецидивирования **симптомов** увеличьте скорость инфузии до той величины, при которой произошло возникновение ИР, а затем рассмотрите возможность поэтапного повышения скорости до максимальной.
- Если **симптомы сохраняются** несмотря на временную приостановку инфузии, лечащему врачу рекомендуется подождать еще как минимум 30 минут для разрешения симптомов ИР, прежде чем принимать решение о прекращении инфузии на оставшуюся часть дня.

Пример:

Если у пациента наблюдаются ИР легкой или средней степени при скорости инфузии 5 мг/кг/час, следует снизить скорость инфузии до 2,5 мг/кг/час или временно остановить инфузию и подождать уменьшения интенсивности симптомов.

Если симптомы исчезнут, можно проводить инфузию со скоростью 2,5 мг/кг/час в течение 30 минут. Если инфузия переносится хорошо, можно повысить ее скорость до 3,75 мг/кг/час в течение не менее 15-30 минут.

При хорошей переносимости можно повысить скорость инфузии до 5 мг/кг/час и выполнять введение в течение 15-30 минут.

При хорошей переносимости можно повысить скорость инфузии до максимальной рекомендованной величины 7 мг/кг/час и проводить оставшуюся инфузию с такой скоростью при её переносимости.

Показатели жизненно важных функций следует проверять по окончании каждого этапа.

Рекомендации по лечению в случае реакций легкой или средней степени тяжести

- При фебрильных реакциях введите жаропонижающее средство.
- Введите антигистаминные препараты (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов) в дозе, соответствующей возрасту.
- Рассмотрите необходимость внутривенного (в/в) введения кортикостероидов.
- При тяжелых симптомах, таких как бронхоспазм, нарушение насыщения крови кислородом, цианоз, одышка или свистящее дыхание, рассмотрите возможность применения средне- и высокопоточной оксигенотерапии с помощью маски, или носового катетера, или бета-адреномиметиков (например, сальбутамола) с помощью дозирующего ингалятора или небулайзера.
- При сохранении респираторных симптомов или при подтверждении их тяжести, следует рассмотреть вопрос о возможном подкожном введении адреналина в верхнюю конечность или бедро. Использование адреналина должно быть тщательно взвешено у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями.
Введите в/в инфузионные растворы, необходимые для поддержания нормальных показателей жизненно важных функций (например, артериального давления).

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Рисунок 1. Клиническое ведение легких и средне-тяжелых реакций



* Противопоказания следует всегда сопоставлять с пользой или необходимостью введения адреналина в качестве мероприятия по спасению жизни в случае угрожающих жизни анафилактических реакций.

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

Предупреждение: во время инфузии Майозайма[®] у пациентов наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности, включая угрожающие жизни анафилактические реакции, некоторые из которых были IgE-опосредованными. У пациентов во время инфузии Майозайма[®] развился анафилактический шок и/или происходила остановка сердца, которые потребовали проведения реанимационных мероприятий. При введении Майозайма[®] должны быть подготовлены специальные средства для оказания медицинской помощи, в том числе, **аппаратура для проведения сердечно-легочной реанимации.**

- Анафилактические реакции представляют собой состояния, угрожающие жизни, с острым началом от нескольких минут до нескольких часов после начала инфузии. Даже при наличии первоначально легких симптомов, должна быть распознана возможность прогрессирования в тяжелый или даже необратимый исход. Вследствие возможности развития реакций тяжелой гиперчувствительности или анафилактических реакций при введении Майозайма[®] должны быть подготовлены средства для оказания надлежащей медицинской помощи, включая аппаратуру для проведения сердечно-легочной реанимации.
- Раннее выявление признаков и симптомов гиперчувствительности или анафилактических реакций может помочь в эффективном лечении пациентов и в профилактике возможных значимых и необратимых исходов.
- Важно распознать аллергическое явление на ранней стадии, чтобы можно было прервать инфузию, уменьшить скорость введения и/или выполнить другое корректирующее вмешательство.
- После анафилактической или тяжелой реакции гиперчувствительности следует рассмотреть риск и пользу повторного введения Майозайма[®]. У некоторых пациентов было возобновлено и продолжено применение Майозайма[®] в условиях строгого клинического наблюдения. В случае принятия решения о повторном введении препарата необходимо проявлять крайнюю осторожность и подготовить средства для оказания соответствующей реанимационной помощи.

² Эти определения служат только рекомендациями на основании стандартной терминологии CDSIC SDTM v3.1.1. Общая оценка тяжести осуществляется по усмотрению лечащего врача:

Тяжелые: вид НР, которые прерывают обычную повседневную активность, или значимо влияют на клиническое состояние пациента, или могут потребовать интенсивного терапевтического вмешательства.

Рекомендации по лечению тяжелых реакций

Следует решить вопрос о немедленном прекращении введения Майозайма[®], и начать соответствующее медикаментозное лечение, изложенное ниже:

- Введение адреналина внутримышечно в верхнюю конечность или бедро обычно показано при угрожающих жизни анафилактических реакциях. При назначении адреналина необходимо тщательно ознакомиться с его противопоказаниями к применению. В случае угрожающих жизни анафилактических реакций следует всегда соотносить противопоказания и пользу необходимости применения адреналина в качестве неотложного средства. Для получения подробной информации необходимо ознакомиться с ОХЛП адреналина.
 - При выраженных симптомах, таких как бронхоспазм, нарушение насыщения крови кислородом, цианоз, одышка или свистящее дыхание, рассмотрите возможность применения средне- и высокопоточной оксигенотерапии с помощью маски, или носового катетера, или бета-адреномиметиков (например, сальбутамола) с помощью дозирующего ингалятора или небулайзера.
 - Введите внутривенно инфузионные растворы, необходимые для поддержания нормальных показателей жизненно важных функций (например, артериального давления). Рассмотрите вопрос о внутривенном введении кортикостероидов. Для получения максимального инотропного эффекта и минимального хронотропного эффекта у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией следует рассмотреть вопрос о введении альфа-адреностимуляторов и вазопрессорных средств с отсутствием или минимальным бета-адренергическим действием.
 - В случае необходимости начните интенсивные реанимационные мероприятия по восстановлению сердечно-легочной деятельности.
- Если будет сочтено целесообразным, у пациентов с возникавшей ранее IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности последующие инфузии следует начать с процедуры десенсибилизации, как правило, без премедикации.
- Подробные инструкции по процедурам десенсибилизации будут доступны для лечащих врачей по запросу. Для получения рекомендаций по десенсибилизации обратитесь в *отдел Глобального фармаконадзора и эпидемиологии компании Джэнзайм*. Контактная информация представлена в разделе «ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ДЛЯ КОНТАКТА».

Представленные здесь рекомендации по ведению пациентов с положительным результатом анализа на IgE должны использоваться только в качестве рекомендаций. Окончательное решение относительно ведения каждого пациента принадлежит лечащему врачу.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед использованием обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Рисунок 2. Клиническое ведение тяжелых реакций



* Противопоказания следует всегда сопоставлять с пользой или необходимостью введения адреналина в качестве мероприятия по спасению жизни в случае угрожающих жизни анафилактических реакций

^а Для получения рекомендаций по проведению десенсибилизации обратитесь в отдел Глобального фармаконадзора и эпидемиологии компании Джензайм

2.3. Наблюдение после проведения инфузии

В целях безопасности рекомендуется, чтобы пациенты наблюдались как во время, так и после завершения каждой внутривенной инфузии Майозайма[®] соответствующим медицинским персоналом знакомым с болезнью Помпе и возможными реакциями на введение Майозайма[®]. В клинических исследованиях пациентов наблюдали в течение 2 часов по окончании инфузии Майозайма[®]. Необходимая продолжительность мониторинга после инфузии должна быть определена лечащим врачом индивидуально с учетом клинического статуса каждого пациента и инфузионного анамнеза.

3. Исследования

3.1. Описание

3.1.1. Программа иммунологического наблюдения: Исследование наличия антител класса IgG, включая ингибирующие антитела

В клинических исследованиях у большинства пациентов обычно в течение 3 месяцев вырабатывались антитела IgG к алглюкозидазе альфа (6, 7, 15). Таким образом, ожидается, что у большинства пациентов, получающих лечение Майозаймом® (алглюкозидазой альфа), будет наблюдаться сероконверсия. Образование антител к рекомбинантному белку хорошо известно и было продемонстрировано при применении других препаратов ферментозаместительной терапии (5). У пациентов с манифестацией заболевания в младенческом возрасте, получавших лечение более высокими дозами препарата, отмечалась тенденция к образованию более высокого титра антител IgG. По-видимому, корреляция между началом инфузионных реакций и временем образования антител класса IgG отсутствует. Эффект образования антител на долгосрочную эффективность и безопасность алглюкозидазы альфа выяснен не полностью.

В клинических исследованиях образцы с положительным результатом анализа на антитела IgG к рЧКАГ также изучали в отношении ингибирования *in vitro* путем проведения анализа ферментативной активности и клеточного захвата. Также проводилось исследование в период коммерческой реализации препарата у пациентов со снижением клинической эффективности и/или у переведенных на искусственную вентиляцию легких. Клиническое значение образования ингибирующих антител у пациентов, получавших лечение Майозаймом®, неизвестно. У CRIM-негативных грудных детей (пациентов, у которых отсутствует эндогенный белок КАГ, обнаруживаемый с помощью метода иммуноблоттинга), отмечалось снижение клинического эффекта при наличии устойчиво высоких титров антител IgG с ингибирующей активностью (16-18).

При измерении ингибирования ферментативной активности рЧКАГ антителами, имеющимися в сыворотке крови пациента, образцы сыворотки крови пациентов с процентом ингибирования более 20 % при любом из разведений считались положительными при проведении анализа ингибирующих антител (определении ферментативной активности). Анализ на основе проточной цитометрии был разработан с целью оценки того, препятствуют ли антитела пациента захвату рЧКАГ культурой фибробластов человека. Образцы сыворотки крови, у которых наблюдалось ингибирование захвата фермента более 20 % при двух или более разведениях, считались положительными в этой временной точке при проведении анализа, основанного на методе проточной цитометрии. Пациенты считаются положительными в отношении ингибирования захвата рЧКАГ, если у них отмечается положительная активность в разведении > 1/20 в одной или нескольких временных точках.

Рекомендации:

- Следует регулярно контролировать титр антител класса IgG.
- У пациентов, получающих лечение, проводят анализ ингибирования захвата клетками фермента или его активности, если у них отмечается снижение клинической пользы, несмотря на продолжение лечения Майозаймом®.
- Настоятельно рекомендуется выполнить забор образца сыворотки крови у пациента перед проведением ему первой инфузии.

3.1.2. Иммунологическое исследование в случае возникновения инфузионных реакций: определение уровня IgE, активации комплемента и уровня сывороточной триптазы

Исследование проводилось в случае среднетяжелых или тяжелых, или рецидивирующих ИР, указывающих на наличие реакций гиперчувствительности. У некоторых из оцениваемых пациентов с положительным результатом анализа на наличие специфических антител класса IgE к алглюкозидазе альфа отмечались анафилактические реакции.

У некоторых пациентов было успешно возобновлено введение лекарственного препарата при замедлении скорости введения и/или более низкой начальной дозе, и продолжено лечение Майозаймом® под тщательным клиническим наблюдением.

3.1.3. Кожные пробы (11, 12)

По усмотрению лечащего врача могут быть проведены кожные пробы у пациентов с ИР, которые соответствуют следующим критериям (таблица 4):

- Инфузионная реакция указывает на наличие IgE-опосредованной реакции с персистенцией симптомов, таких как бронхоспазм, гипотензия и/или крапивница, нуждающихся в лечении, ИЛИ любых других клинических проявлений или симптомов, которые считаются значимыми лечащим врачом.
- Кожные пробы могут быть другим предиктором IgE-опосредованных реакций, и их можно предложить для подтверждения наличия IgE.

Если принято решение о проведении кожных проб, то рекомендуется отложить проведение инфузии Майозайма® до выполнения кожных проб и рассмотрения результатов лечащим врачом.

Примечание: Некоторые лекарственные препараты (например, антигистаминные, адренергические лекарственные препараты) могут повлиять на результаты кожных проб. Перед проведением кожных проб следует оценить возможности влияния принимаемых пациентом лекарственных препаратов на результаты кожных проб.

Рекомендуется выполнение кожных проб квалифицированным врачом-аллергологом или прошедшим специальное обучение медицинским работником. Кожные пробы выполняются в течение не менее чем через 48 часов после инфузии Майозайма® и, желательно, > 3 недель после случая анафилактической реакции вследствие транзиторной десенсибилизации.

Процедура включает только прик-тест.

3.1.4. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов

В случае появления у пациента клинических проявлений или симптомов, которые указывают на наличие системных иммуно-опосредованных реакций, включающих реакции со стороны кожи и других органов при лечении алглюкозидазой, проводят взятие образцов сыворотки крови для определения уровня циркулирующих иммунных комплексов. Необходимо наблюдать за сохраняющимися у пациентов симптомами, вызванными иммунными комплексами, и получить дополнительные образцы сыворотки крови для проведения оценки, если она необходима. Возможность проведения последующей оценки возможного заболевания, вызванного иммунными комплексами, включая биопсию предполагаемых пораженных органов (например, кожи для определения васкулита и биопсии почек для оценки накопления иммунных комплексов в базальной мембране клубочков), является компетенцией лечащего врача.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

Таблица 4. Характеристики кожных проб.

Вид исследования	Показание для проведения исследования	Вид образца	Частота проведения	Время сбора ^а
Кожные пробы	ИР, указывающие на наличие IgE-опосредованных реакций с сохраняющимися симптомами, или для подтверждения результатов IgE	Прик-тест	Ретроспективно (после ИР)	Минимум через 48 часов после инфузии и, предпочтительно, через > 3 недели после эпизода анафилаксии

^а Документируйте дату и время взятия образца.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

4. Сообщение о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения польза/риск лекарственного препарата. Специалистам здравоохранения следует предоставлять информацию о выявленных нежелательных реакциях в РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» on line через сайт gceth.by или по факсу +375172400029. Просим также предоставлять информацию о НР в отдел фармакобезопасности компании Джензайм (см. раздел «**Контакты**»).

5. Беременность и грудное вскармливание

Применение Майозайма[®] (алглюкозидазы альфа) у беременных женщин не изучалось. Единственная имеющаяся информация по оценке репродуктивной токсичности при применении Майозайма получена из доклинических исследований. Майозайм[®] не следует использовать во время беременности в отсутствие абсолютных показаний (см. раздел «Влияние на фертильность, применение при беременности и кормлении грудью» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата).

Алглюкозидаза альфа может экскретироваться в грудное молоко. Поскольку данные о воздействии алглюкозидазы альфа через грудное молоко на новорожденных отсутствуют, при применении Майозайма[®] рекомендовано прекратить грудное вскармливание.

Сообщение информации о приеме препарата во время беременности поможет определить вероятность наличия или отсутствия вредного воздействия на плод. В целях сбора и анализа информации о безопасности применения Майозайма[®] во время беременности, компания Джензайм будет проводить наблюдение за всеми известными ей случаями применения Майозайма[®] беременными пациентками. Компания Джензайм настоятельно рекомендует врачам и другим специалистам здравоохранения сообщать обо всех случаях беременности и исходах беременности у пациенток, получавших Майозайм[®], независимо от того, сопровождался прием Майозайма[®] нежелательными явлениями или нет. Для получения полной контактной информации по сообщению о случаях беременности при применении Майозайма[®] обратитесь к разделу «**Контакты**».

6. Список литературы

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-- Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998 May 16;316(7143):1511–4.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999;83(6):665–700.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArney SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Crossreactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.

7. Приложения

Приложение 1. Приготовление Майозайма®

При приготовлении раствора соблюдайте правила асептики.

Для приготовления и введения Майозайма® (α-глюкозидазы альфа) необходимо следующее:

- Необходимое количество флаконов Майозайма® с учетом дозы пациента.
- Набор для внутривенного введения со встроенным фильтром 0,2 мкм для связывания низкомолекулярного белка.
- Стерильная вода для инъекций для восстановления.
- Раствор 9 мг/мл (0,9%) натрия хлорида для инъекций для разведения.
- Шприцы для восстановления и разведения.
- Иглы диаметром не более 20 G для восстановления и разведения.
- Дополнительные материалы, требуемые в соответствии с инструкциями учреждения.



Примечание: при приготовлении раствора Майозайма® не следует использовать иглы с фильтром.

1. На основании массы тела каждого пациента и рекомендуемой дозы 20 мг/кг определите количество флаконов для восстановления. Округлите количество флаконов до ближайшего целого числа. Перед восстановлением достаньте требуемое количество флаконов из холодильника и дайте им достичь комнатной температуры. Флаконы достигают комнатной температуры приблизительно через 30 минут.



Расчет дозы:

Масса тела пациента (кг) x доза (мг/кг) = доза пациента (в мг)

Доза пациента (в мг) ÷ 50 мг/флакон = количество флаконов для восстановления. Если количество флаконов включает не целое число, округлите его до следующего целого числа.

Примеры:

А. Манифестация заболевания в младенческом возрасте: Масса тела пациента (16 кг) x доза (20 мг/кг) = доза пациента (320 мг)

320 мг ÷ 50 мг/флакон = 6,4 флакона; следовательно, необходимо восстановить 7 флаконов.

В. Манифестация заболевания у взрослых: Масса тела пациента (68 кг) x доза (20 мг/кг) = доза пациента (1360 мг)

1360 мг ÷ 50 мг/флакон = 27,2 флаконов; следовательно, необходимо восстановить 28 флаконов.

2. Каждый флакон Майозайма® 50 мг восстанавливают 10,3 мл воды для инъекций, используя шприц с диаметром иглы не более 20 G. Каждый флакон будет содержать 5 мг/мл. Общая извлекаемая доза в одном флаконе составляет 50 мг в 10 мл. Избегайте сильного воздействия воды для инъекций на лиофилизат, а также вспенивания. Это делается путем медленного добавления по каплям воды для инъекций внутрь флакона так, чтобы она не попадала непосредственно на лиофилизат. Осторожно наклоняйте и поворачивайте каждый флакон. Но не переворачивайте, не вращайте и не встряхивайте.

3. Выполните визуальный экспресс-контроль восстановленных флаконов на наличие механических примесей и изменения цвета. Если при экспресс-контроле определяются непрозрачные частицы, или если раствор изменил цвет, не используйте раствор и обратитесь в центр медицинской информации компании Джензайм по телефону + 375 17 203 33 11.

После первоначальной проверки восстановленный раствор иногда содержит частицы алглюкозидазы альфа в виде тонких белых нитей или полупрозрачных волокон (обычно менее 10 во флаконе). Это может также произойти после разведения раствора для инфузии. Было установлено, что эти частицы содержат алглюкозидазу альфа, они могут появиться после первого этапа, и их количество со временем может увеличиваться. Исследования показали, что эти частицы удаляются с помощью проточной фильтрации с использованием фильтра с диаметром пор 0,2 мкм для связывания низкомолекулярного белка без обнаруживаемого влияния на степень чистоты и активность.

4. Сразу же после восстановления Майозайма® необходимо развести в растворе 9 мг/мл (0,9%) натрия хлорида для инъекций до окончательной концентрации Майозайма® от 0,5 до 4 мг/мл. Для получения информации о рекомендуемом общем объеме инфузии на основании массы тела пациента см. таблицу 1. Утилизируйте все флаконы с неиспользованным восстановленным раствором.

Доза для пациента (в мг) ÷ 5 мг/мл = количество мл восстановленного Майозайма®, необходимого для дозы пациента.

Примеры:

Доза пациента = 320 мг 320 мг ÷ 5 мг/мл = 64 мл Майозайма®

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
 Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

Таблица 1. Расчет общего объема инфузии

Диапазон массы тела пациента (кг)	Общий объем инфузионного раствора, мл	Скорость инфузии			
		Этап 1 1 мг/кг/ч (мл/ч)	Этап 2 3 мг/кг/ч (мл/ч)	Этап 3 5 мг/кг/ч (мл/ч)	Этап 4 7 мг/кг/ч(мл/ч) (до введения всего объема инфузии)
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	106	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

5. Медленно извлеките восстановленный раствор из каждого флакона с помощью шприца с диаметром иглы не более 20 G. Избегайте вспенивания в шприце.
6. Удалите воздух из инфузионного мешка для минимизации образования частиц из-за чувствительности Майозайма® к соприкосновению с воздухом на границе раздела жидкости и воздуха.
7. Также удалите объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций, который будет замещен эквивалентным количеством восстановленного Майозайма®.
8. Медленно добавьте восстановленный раствор Майозайма® непосредственно в раствор хлорида натрия. Не добавляйте непосредственно в воздушное пространство, которое может остаться в инфузионном мешке. Избегайте вспенивания в инфузионном мешке.
9. Аккуратно переверните или помассируйте пакет для инфузии, чтобы перемешать раствор. Не встряхивать.
10. Флаконы только для одноразового использования. Утилизируйте весь неиспользованный препарат.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

Приложение 2. Введение Майозайма®

Примечание: Майозайм® (алглюкозидаза альфа) не следует вводить в одну и ту же инфузионную систему с другими препаратами. Разведенный раствор следует фильтровать через встроенный фильтр для связывания низкомолекулярного белка с диаметром пор 0,2 мкм при введении для удаления любых видимых частиц. Видимые частицы (агрегированные ферменты и продукты распада) удаляются встроенным фильтром без какого-либо заметного влияния на степень чистоты и активность Майозайма®.

Пациенты с обострением хронического заболевания во время инфузии Майозайма®, подвергаются большему риску развития инфузионных реакций. Перед введением Майозайма® следует внимательно оценить клиническое состояние пациента.

1. Объясните пациенту процедуру введения
2. Перед инфузией измерьте показатели жизненно важных функций, включая артериальное давление, пульс, частоту дыхательных движений и температуру тела.
3. Обеспечьте внутривенный доступ. Вены локтевой ямки, запястья или кисти руки могут использоваться для доступа. Центральный доступ также является одним из вариантов.
4. При необходимости выполните забор крови для проведения какого-либо анализа и промойте инфузионную систему 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида для инъекций.
5. Рекомендуется, чтобы первичная инфузия по основной инфузионной системе с 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида для инъекций начиналась со скоростью, указанной врачом, с целью поддержания проходимости внутривенного доступа. По возможности используйте программируемый инфузионный внутривенный насос для контроля скорости инфузии.
6. Соберите и наполните набор для введения инфузионным раствором Майозайма®. Соблюдайте осторожность, чтобы предотвратить появление пузырьков воздуха в трубках. С тем чтобы обеспечить точный контроль скорости инфузии, рекомендуется, чтобы эта инфузия выполнялась с использованием программируемого инфузионного внутривенного насоса.
7. Присоедините набор для введения раствора Майозайма® к набору встроенного фильтра с диаметром пор 0,2 мкм для связывания низкомолекулярного белка и заполните инфузионную систему.
8. Присоедините систему введения раствора Майозайма® к самому нижнему дополнительному порту на основном наборе для введения препарата пациенту.
9. Инфузии следует вводить поэтапно с помощью инфузионного насоса.
10. После завершения инфузии промойте трубки системы 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида для инъекций (на последней скорости инфузии) для обеспечения введения всей дозы Майозайма® пациенту.
11. Удалите набор для введения, и вместе с неиспользуемым препаратом или отходами утилизируйте в соответствии с местными нормативными требованиями.

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.
Перед применением обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата.

Приложение 3. Хранение Майозайма®

Флаконы невосстановленного Майозайма® (алглюкозидазы альфа) следует хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8° С. Не используйте Майозайм® после окончания срока годности, указанного на флаконе.

После разведения рекомендуется немедленное использование. Однако была продемонстрирована химическая и физическая стабильность после вскрытия упаковки при хранении в защищенном от света месте в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С. Хранение восстановленного и разведенного раствора при комнатной температуре не рекомендуется.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ И НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

Для получения полной информации о показаниях к применению препарата смотрите ОХЛП.