

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАКЕТ З БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ

Міозим (алглюкозидаза альфа)

Рекомендації для медичних працівників щодо ризиків, пов'язаних із застосуванням препарату Міозим, клінічного управління ризиками та проведення імунологічних аналізів

Закликаємо Вас повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень про побічні реакції

EU-V8.2 (редакція 8.2 для ЄС) – 3 грудня 2014 року

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	4
РЕЗЮМЕ.....	5
1. Опис ризиків, асоційованих із застосуванням препарату Міозим.....	6
1.1. Інфузійні реакції, в тому числі реакції гіперчутливості та анафілактичні реакції.....	7
1.2. Імуноопосередковані реакції.....	8
1.3. Імуногенність.....	9
1.3.1. IgG антитіла до rhGAA, включаючи інгібуючі антитіла.....	9
1.3.2. IgE антитіла до rhGAA.....	9
1.4. Ризики, пов'язані з супутньою терапією імуномодуляторами.....	10
1.5. Гостра кардіореспіраторна недостатність, асоційована з гіперволемією.....	10
2. Клінічне управління ідентифікованими ризиками (2,8-14).....	11
2.1. Етап до виконання інфузії.....	11
2.2. Етап виконання інфузії препарату Міозим.....	11
2.2.1. Рекомендована швидкість інфузії.....	11
2.2.2. Легкі або помірні реакції (2,8,9).....	11
2.2.3. Важкі реакції: реакції гіперчутливості / анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок та IgE-опосередковані реакції гіперчутливості (9,10,14).....	13
2.3. Спостереження після завершення інфузії.....	15
3. Аналізи.....	15
3.1. Опис (Табл. 4).....	15
3.1.1. Програма імунологічного нагляду: аналіз на IgG антитіла, включаючи інгібуючі антитіла.....	15
3.1.2. Імунологічний аналіз при інфузійних реакціях: IgE, активація комплементу і рівень триптази в сироватці крові.....	16
3.1.3. Шкірні проби (11,12).....	17
3.1.4. Аналіз на циркулюючий імунний комплекс.....	18
3.2. Процедура виконання аналізу.....	20
4. Повідомлення про підозрювані побічні реакції.....	22
5. Вагітність і грудне вигодовування.....	22
6. Реєстр пацієнтів з хворобою Помпе.....	22
7. Література.....	22
8. Додатки.....	24
Додаток 1. Приготування розчину препарату Міозим.....	24
Додаток 2. Введення препарату Міозим.....	26
Додаток 3. Зберігання препарату Міозим.....	27

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ПР	Побічна реакція
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
ЦІК	Циркулюючий імунний комплекс
КФК	Креатинфосфокіназа
CRIM	Перехресно-реактивний імунологічний матеріал
ФЗТ	Ферментозамісна терапія
GAA	Кисла α -глюкозидаза
GPE	Глобальний підрозділ з питань фармаконагляду та епідеміології
МедП	Медичний працівник
ІР	Інфузійна реакція
В/в	Внутрішньовенно
rhGAA	Рекомбінантна кисла α -глюкозидаза людини
ІПБ	Інформаційний пакет з безпеки
ЗХЛЗ	Загальна характеристика лікарського засобу

РЕЗЮМЕ

Мета створення інформаційного пакету з безпеки

Інформаційний пакет з безпеки препарату Міозим (алглюкозидаза альфа) – це додатковий навчальний матеріал, призначений для лікарів, що здійснюють лікування пацієнтів з хворобою Помпе препаратом Міозим. За необхідності лікуючі лікарі можуть надавати цей матеріал іншим медичним працівникам (МедП), задіяним у лікуванні цього захворювання (фармацевтам, лікарям-неспеціалістам, алергологам, медсестрам). Основні цілі створення Інформаційного пакету з безпеки (ІПБ) полягають у наступному:

1. Мінімізувати відомі ризики, пов'язані з терапією препаратом Міозим.
2. Надати МедП інструкції щодо клінічного управління цими ризиками.
3. Надати МедП інструкції для проведення імунологічного аналізу, який допоможе краще охарактеризувати потенційний механізм виникнення інфузійних реакцій (ІР) та реакцій гіперчутливості.

ІПБ також містить рекомендації та інструкції для збору, обробки і транспортування зразків для імунологічного аналізу, які здійснюються безкоштовно.

Міозим і хвороба Помпе

Хвороба Помпе – це лізосомна хвороба накопичення, викликана дефіцитом кислоти α -глюкозидази (GAA), ферменту, який розщеплює лізосомний глікоген до глюкози. Дефіцит GAA призводить до накопичення глікогену і в кінцевому підсумку до розриву лізосом, в результаті чого виникає клітинна дисфункція у багатьох тканинах організму, особливо у м'язових волокнах.

Міозим містить діючу речовину алглюкозидазу альфа (рекомбінантну кислоту α -глюкозидазу людини [rhGAA]). Міозим показаний для довгострокової ферментозамісної терапії (ФЗТ) у пацієнтів з підтвердженим діагнозом «хвороба Помпе (дефіцит кислоти α -глюкозидази)». Міозим призначений для застосування у дорослих і дітей будь-якого віку. Рекомендована доза препарату Міозим становить 20 мг/кг маси тіла, яку застосовують один раз на 2 тижні.

Опис ідентифікованих ризиків

Ідентифіковані наступні ризики, асоційовані із застосуванням препарату Міозим (див. розділ 1):

1. ІНФУЗІЙНІ РЕАКЦІЇ	2. ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ	3. ІМУНОГЕННІСТЬ	4. ГОСТРА КАРДІОРЕСПІРАТОРНА НЕДОСТАТНІСТЬ, АСОЦІЙОВАНА З ГІПЕРВОЛЕМІЄЮ
----------------------	--------------------------------	------------------	---

В ІПБ наводиться повний опис ідентифікованих ризиків, пов'язаних з інфузіями препарату Міозим, та рекомендації щодо клінічного лікування небажаних реакцій (див. розділ 2).

Імунологічний аналіз

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» впровадила програму післяреєстраційного нагляду за імунологічними реакціями на Міозим, щоб визначити поширеність утворення антитіл до препарату Міозим і його клінічний вплив, якщо такий існує (див. розділ 3.1.).

- Настійно рекомендується взяття зразка сироватки крові для аналізу на вихідному рівні до виконання першої інфузії.
- Рекомендується регулярно контролювати рівень IgG антитіл у пацієнтів (більш детальна інформація щодо рутинного контролю IgG антитіл наведена в Загальній характеристиці

лікарського засобу).

- Лікуючим лікарям настійно рекомендується призначати аналіз крові на імуноглобуліни IgE, активацію комплемента і триптази пацієнтам, у яких виникають помірні, важкі або повторні інфузійні реакції (IP), що вказують на реакції гіперчутливості.

В ППБ наводяться рекомендації та повні інструкції щодо отримання доступу до контейнерів для зразків крові з метою полегшення збору, обробки, пакування і транспортування зразків крові до лабораторії клінічного імунологічного аналізу «Джензайм Клінікал Імунологі» [Genzyme Clinical Immunology]; ця послуга надається безкоштовно (див. розділ 3.2).

З питаннями щодо контейнерів для збору зразків крові для аналізу на антитіла, а також з іншими питаннями, пов'язаними з виконанням імунологічних аналізів при застосуванні препарату Міозим, будь ласка, звертайтеся до Вашої місцевої контактної особи від ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» або до Відділу медичних послуг в ЄС компанії «Джензайм» (eumedicalservices@genzyme.com).

КЛЮЧОВІ КОНТАКТНІ ДАНІ

- **Для повідомлень про побічні реакції та/або випадок вагітності, що стався на фоні застосування препарату Міозим:**

Зверніться до підрозділу фармаконагляду ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»:

Телефон: +38 (050) 443 3428

Електронна пошта: Pharmacovigilance-UA@sanofi.com

Або заповнити форму-повідомлення за посиланням:

<http://www.sanofi.ua/l/ua/uk/layout.jsp?scat=B160CD57-4DF5-4BD0-95CA-FDB06E8ECE1>

- **З питаннями щодо контейнерів для збору зразків крові для аналізу на антитіла, а також з іншими питаннями, пов'язаними з виконанням імунологічних аналізів при застосуванні препарату Міозим:**

Звертайтеся до Вашої місцевої контактної особи підрозділу «Джензайм» компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» - Будовської Людмили (Lyudmyla.Budovskaya@sanofi.com) або до Відділу медичних послуг, «Джензайм Європ Б.В.» [Genzyme Europe B.V.]: Електронна пошта: EUMedicalServices@qenzyme.com

- **Якщо Вам необхідна інформація щодо хвороби Помпе або препарату Міозим:**

Звертайтеся до Відділу медичної інформації, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»:

Телефон: +380 044 354 20 00

Факс: +380 044 354 20 01

Електронна пошта: Medinfo.Ukraine@sanofi.com

Для отримання додаткової інформації завітайте на сайт www.pompe.com

1. Опис ризиків, асоційованих із застосуванням препарату Міозим

Ідентифіковані ризики, пов'язані з терапією препаратом Міозим (алглюкозидазою альфа), включають розвиток інфузійних реакцій (IP), у тому числі реакції гіперчутливості і небезпечні стани для життя, такі як анафілактичний шок та/або зупинка серця; імуноопосередковані реакції, імунологічна відповідь та гостра кардіореспіраторна недостатність, асоційована з гіперволемією.

1.1. Інфузійні реакції, в тому числі реакції гіперчутливості та анафілактичні реакції

Інфузійна реакція (ІР) визначається як будь-яка побічна реакція (ПР), що виникає під час інфузії або протягом декількох годин після інфузії і оцінюється таким чином, що має потенційний причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату (Міозим). Асоційовані реакції, що виникають після постінфузійного періоду, також можна розцінювати як побічні реакції (ПР), якщо у особи, яка про них повідомила, є підстави так вважати. Точний механізм розвитку ІР до кінця не вивчений. У Табл. 1 наведено перелік потенційних механізмів (1,2):

Таблиця 1. Потенційні механізми розвитку інфузійних реакцій, у тому числі реакцій гіперчутливості та анафілактичних реакцій

- ІgE-опосередковані;
- ІgG-опосередковані з активацією комплемента;
- вивільнення цитокінів з нез'ясованим механізмом;
- неспецифічний імуногенний механізм;
- пряма стимуляція тучних клітин препаратом, з вивільненням гістаміну.

В ході клінічних досліджень ІР виникали приблизно у 50% у пацієнтів при інфантильній формі хвороби, які отримували Міозим (протягом періоду часу тривалістю 52 тижні), і у 28% пацієнтів з пізнім початком хвороби (які отримували Міозим протягом періоду 18 місяців). Виникнення ІР не є неочікуваним, враховуючи клінічні прояви імуногенних реакцій на рекомбінантні білки людини. Хоча більшість реакцій були оцінені як легкі або помірні, проте деякі з них були серйозними. У деяких пацієнтів у ході клінічних досліджень та у рамках комерційного застосування препарату виникали анафілактичний шок та/або зупинка серця під час інфузії препарату Міозим, що потребувало вжиття заходів для забезпечення життєдіяльності. Реакції звичайно виникали невдовзі після початку інфузії. У пацієнтів розвивався ряд ознак і симптомів, більшість з яких були з боку дихальної, серцево-судинної системи, шкіри або проявлялися у вигляді набряку (Табл. 2).

Таблиця 2. Спостережувані ознаки і симптоми реакцій гіперчутливості / анафілактичних реакцій

З боку дихальної системи	З боку серцево-судинної системи	З боку шкіри	З боку нервової системи	Загальні розлади та реакції в місці введення
Бронхоспазм Свистяче дихання Зупинка дихання Респіраторний дистрес-синдром Апноє Стридор Задишка Зменшення насиченості киснем Відчуття стиснення у горлі	Зупинка серця Артеріальна гіпотензія Брадикардія Тахікардія Ціаноз Звуження судин Блідість Гіперемія Артеріальна гіпертензія	Кропивниця Висип Еритема Гіпергідроз	Запаморочення Неспокій Головний біль Парестезія	Підвищення температури тіла Нудота Холодні кінцівки Відчуття жару Дискомфорт у грудній клітці Біль у грудній клітці Набряк обличчя Периферичний набряк Ангіоневротичний набряк

Крім того, у деяких пацієнтів, які отримували Міозим, спостерігалися повторні реакції, що проявлялися як грипозоподібні захворювання або комбінація таких явищ, як підвищення температури тіла, озноб, міалгія, артралгія, біль чи підвищена втомлюваність, які виникали після інфузії та тривали зазвичай декілька днів.

Якщо у пацієнта раніше вже виникали ІР (особливо анафілактичні реакції), повторно застосовувати препарат Міозим слід з обережністю. Додаткова інформація та рекомендації з виконання інфузій наведені в розділі 2. Додаткова інформація щодо приготування розчину препарату Міозим, а також його введення і зберігання наведена в Додатках 1, 2 і 3 відповідно.

В Табл. 3 наведений перелік категорій пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку ускладнень, спричинених ІР.

Таблиця 3. Пацієнти з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, асоційованих з ІР

- Пацієнти з будь-яким гострим супутнім фебрильним захворюванням.
- Пацієнти з важкою формою хвороби Помпе (можуть мати порушення серцевої і дихальної функцій, в результаті чого вони можуть бути більш схильними до підвищеного ризику важких ускладнень від інфузійних реакцій).
- Пацієнти з високими титрами IgG-антитіл до препарату Міозим (у них більш високий ризик виникнення анафілаксії і важких реакцій гіперчутливості).
- Пацієнти, які отримують Міозим з більш високою швидкістю інфузії.
- Пацієнти з інфантильною формою хвороби з високими титрами IgG-антитіл.
- Пацієнти, у яких раніше вже виникали ІР.
- Пацієнти, які тимчасово припинили терапію препаратом Міозим (наприклад, на період вагітності).

1.2. Імуноопосередковані реакції

У деяких пацієнтів на фоні прийому препарату Міозим спостерігалися важкі шкірні та системні імуноопосередковані реакції (з частотою від $< 1/100$ до $\geq 1/1000$). Потенційний механізм розвитку імуноопосередкованих реакцій полягає в тому, що циркулюючі імунні комплекси середнього розміру відкладаються в тканинах і ендотелію судин, що призводить до запалення і, як наслідок, до гетерогенного масиву клінічних ознак і симптомів, таких як гломерулонефрит, гематурія, протеїнурія, папульозні висипання, пурпураподібні висипання, артрит, серозит і васкуліт (3,4).

Реакції є самообмеженими і розвиваються звичайно в межах 7-10 днів після інфузії антигену, та починаються з деяких системних грипозоподібних симптомів: підвищення температури тіла, міалгія, артралгія і висипання. Клінічне одужання, як правило, настає через 7-28 днів.

Повідомлялося про важкі шкірні реакції, в тому числі виразкові і некротичні ураження шкіри, можливо імуноопосередковані, на фоні застосування препарату Міозим. За даними біопсії шкіри у одного пацієнта, на ураженій ділянці були виявлені відкладення антитіл до rhGAA.

На фоні терапії препаратом Міозим спостерігалися системні імуноопосередковані реакції, включаючи можливі реакції, опосередковані імунним комплексом III типу. Ці реакції виникали через період часу від декількох тижнів до 3 років після початку терапії препаратом Міозим.

Нефротичний синдром спостерігався у декількох пацієнтів з хворобою Помпе, які отримували Міозим, і які мали високі титри IgG антитіл ($\geq 102\ 400$). Біопсія нирок у цих пацієнтів підтвердила відкладення імунних комплексів. Після переривання терапії стан

пацієнтів покращився.

Рекомендація. У пацієнтів з високими титрами IgG-антитіл рекомендується виконувати періодичні аналізи сечі.

Необхідно спостерігати за пацієнтами для своєчасного виявлення розвитку системних імуноопосередкованих реакцій. При виникненні імуноопосередкованих реакцій слід розглянути доцільність припинення терапії препаратом Міозим і розпочати належне медичне лікування. Після імуноопосередкованої реакції необхідно ретельно оцінити ризики і користь подальшого призначення препарату Міозим. У деяких пацієнтів повторне застосування препарату Міозим було успішним і вони продовжували отримувати його під ретельним клінічним спостереженням.

1.3. Імуногенність

Як терапевтичний білок Міозим потенційно може викликати імунологічну відповідь, пов'язану з утворенням антитіл до рекомбінантної кислоти α -глюкозидази людини (IgG антитіла до rhGAA й IgE антитіла до rhGAA) (5).

1.3.1. IgG антитіла до rhGAA, включаючи інгібуючі антитіла

В ході клінічних досліджень IgG антитіла до α -глюкозидази альфа розвивалися у більшості пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе та у пацієнтів з хворобою Помпе на пізніх стадіях, що виникали зазвичай протягом 3 місяців після початку терапії (6,7). При комерційному застосуванні препарату IgG антитіла до rhGAA розвивалися у аналогічній частині пацієнтів. Тенденція до розвитку більш високих титрів IgG антитіл і виникнення більшшої кількості IP спостерігалася у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, які отримували більш високі дози препарату Міозим (40 мг/кг).

Рекомендація. Слід регулярно контролювати статус утворення IgG антитіл у пацієнтів.

Зазначалося, що у деяких пацієнтів, у яких розвиваються високі і стійкі титри IgG антитіл, включаючи пацієнтів з негативним результатом тесту на перехресний імунологічний матеріал (Cross Reactive Immunologic Material, CRIM) (пацієнти, у яких не виявлено ендогенного білка GAA за даними вестерн-блотингу), клінічна ефективність терапії препаратом Міозим могла бути зниженою. Вважається, що низька клінічна відповідь у таких пацієнтів обумовлена декількома факторами.

У деяких пацієнтів, які отримували Міозим в ході клінічних досліджень та/або в постмаркетинговий період, спостерігався позитивний результат тесту на пригнічення активності та/або захоплення ферментів. Клінічна значущість цих спостережень невідома. Пацієнти з позитивним результатом тесту на інгібування захоплення звичайно мали більш високі титри IgG антитіл у порівнянні з пацієнтами, у яких результат тесту на інгібування захоплення залишався негативним, за даними досліджень за участю пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе та пацієнтів з хворобою Помпе на пізніх стадіях. На сьогоднішній день не було встановлено зв'язку між статусом інгібування і розвитком побічних реакцій. Вплив розвитку інгібуючих антитіл на довгострокові безпечність та ефективність препарату Міозим до кінця не вивчені.

Інформація щодо аналізу на IgG антитіла та інгібуючі антитіла наведена в розділі 3.1.1.

1.3.2. IgE антитіла до rhGAA

У деяких пацієнтів, що отримували препарат Міозим в ході клінічних досліджень та в постмаркетинговий період, у яких виконували відповідний аналіз, виявляли IgE антитіла, специфічні для алглюкозидази альфа, і у деяких з цих пацієнтів виникала анафілаксія.

Аналіз звичайно виконують при помірних або важких чи повторних ІР, які вказують на реакції гіперчутливості. Шкірна проба, яка є більш чутливим методом для виявлення IgE антитіл, також виконувалася у деяких пацієнтів. У всіх пацієнтів було досягнуто повне зникнення цих реакцій. У деяких пацієнтів повторне застосування препарату було успішним, і вони продовжували приймати Міозим при більш повільній швидкості інфузії та з більш низькими початковими дозами (відповідно до рекомендацій з десенсибілізації) і продовжували лікування під ретельним клінічним спостереженням. Дані вказують на те, що пацієнти, у яких розвиваються IgE антитіла до алглюкозидази альфа, мають більш високий ризик виникнення ІР та/або анафілактичних реакцій.

Рекомендація. Пацієнти, у яких розвиваються IgE антитіла до алглюкозидази альфа, потребують більш ретельного моніторингу під час терапії препаратом Міозим, оскільки дані вказують на те, що вони мають більш високий ризик виникнення ІР та/або анафілактичних реакцій.

1.4. Ризики, пов'язані із супутньою терапією імунomodуляторами

Пацієнти з хворобою Помпе мають ризик виникнення респіраторних інфекцій, що обумовлено прогресуючими ефектами хвороби на дихальні м'язи. В якості експерименту у деяких пацієнтів застосовували імундепресанти з метою спробувати зменшити утворення антитіл або запобігти розвитку антитіл до алглюкозидази альфа. У деяких з цих пацієнтів спостерігалися летальні або небезпечні для життя респіраторні інфекції. Таким чином, лікування пацієнтів з хворобою Помпе імундепресивними засобами може додатково збільшити ризик розвитку важких респіраторних інфекцій, і у таких випадках рекомендований ретельний нагляд за пацієнтами.

1.5. Гостра кардіореспіраторна недостатність, асоційована з гіперволемією

Групу ризику складають пацієнти з інфантильною формою хвороби Помпе, які мають фонову гіпертрофію серця. Пацієнти з гострим фоновим захворюванням на момент інфузій препарату Міозим можуть мати більш високий ризик гострої кардіореспіраторної недостатності. Було отримано декілька повідомлень про випадки гіперволемії.

Гостра кардіореспіраторна недостатність, що вимагає інтубації та інотропної підтримки, розвивалася у межах 72 годин після інфузії препарату Міозим у декількох пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, які мали фонову гіпертрофію серця, можливо, асоційовану з гіперволемією, при внутрішньовенному введенні препарату Міозим.

Ключові постулати

- ІР можуть виникати під час інфузії або протягом декількох годин після інфузії. Повідомлялося про реакції гіперчутливості / анафілактичні реакції, деякі з них були IgE-опосередкованими, які зазвичай виникали під час або невдовзі після початку інфузії препарату Міозим.
- В деяких випадках були зареєстровані імуніопосередковані реакції, включаючи важкі шкірні та системні реакції.
- Оскільки Міозим є терапевтичним білком, існує потенціал для імунологічної відповіді. IgG антитіла до алглюкозидази альфа, як правило, виробляються протягом 3 місяців після початку терапії.
- Слід регулярно контролювати статус утворення IgG антитіл у пацієнтів.
- У деяких пацієнтів, що отримували Міозим, у яких виконували відповідний аналіз, виявляли IgE антитіла, специфічні для алглюкозидази альфа, і у деяких з цих пацієнтів виникала анафілаксія.
- Пацієнти, у яких розвиваються IgE антитіла, потребують більш ретельного моніторингу під час

терапії препаратом Міозим, оскільки дані вказують на те, що вони схильні до більш високого ризику виникнення ІР та/або анафілактичних реакцій.

2. Клінічне управління ідентифікованими ризиками (2,8-14)

2.1. Етап до виконання інфузії

Перш ніж розпочинати ферментозамісну терапію (ФЗТ) препаратом Міозим (алглюкозидазою альфа), слід взяти до уваги складні фонові медичні аспекти хвороби Помпе. Пацієнти з гострим фоновим захворюванням на момент інфузій препарату Міозим можуть мати більш високий ризик ІР. Особливу увагу необхідно приділяти клінічному стану пацієнта до введення препарату Міозим. Перед кожною інфузією препарату Міозим у всіх пацієнтів слід виконувати клінічну оцінку, щоб виключити будь-яке гостре або фонове захворювання.

Особливу увагу слід приділяти потенційним короткостроковим і довгостроковим наслідкам тривалого повторюваного застосування кортикостероїдів, антигістамінних і жарознижуючих засобів, особливо у пацієнтів дитячого віку. Дози таких засобів слід призначати відповідно Інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу.

Премедикація у пацієнтів з анамнезом ІgЕ-опосередкованих реакцій гіперчутливості

- Застосування антигістамінних засобів для премедикації не рекомендується у пацієнтів, у яких раніше вже були реакції гіперчутливості, опосередковані ІgЕ антитілами. Антигістамінні засоби можуть маскувати ранні симптоми реакції гіперчутливості (шкірні реакції), що заважає медперсоналу, який виконує інфузію, розпізнати початкові ознаки дистрес-синдрому і зрозуміти, що необхідно зменшити швидкість інфузії та/або вжити інші заходи. Крім того, у випадках, коли клінічно значущі кількості гістаміну вже вивільнилися, введення антигістамінних засобів після такого вивільнення або в якості премедикації не буде повною мірою ефективним для лікування анафілактичних реакцій (13).
- Застосування бета-блокаторів може загострювати анафілактичні реакції і є відносним протипоказанням, коли пацієнт має ризик анафілаксії. Бета-блокатори також є відносним протипоказанням для введення епінефрину/адреналіну (10,11,14).

2.2. Етап виконання інфузії препарату Міозим

Будь-які вказівки повинні використовуватися лише як рекомендації. Остаточні рішення, що стосуються лікування окремих пацієнтів, має приймати лікуючий лікар.

2.2.1. Рекомендована швидкість інфузії

- Рекомендується, щоб початкова швидкість інфузії препарату Міозим не перевищувала 1 мг/кг/год. У разі відсутності ознак побічних реакцій, пов'язаних з інфузією препарату, поступово збільшувати швидкість на 2 мг/кг/год кожні 30 хвилин, поки не буде досягнуто максимальної швидкості – 7 мг/кг/год. В кінці кожного етапу слід вимірювати основні показники життєдіяльності. Якщо у пацієнта раніше вже виникали ІР, повторно застосовувати препарат Міозим слід з обережністю.
- Якщо є підстави вважати, що ІР пов'язані зі швидкістю інфузії, пропонується наступна зміна (-и) до графіка збільшення швидкості інфузії:
 - зменшити максимальну швидкість інфузії та/або
 - подовжити кожен крок збільшення швидкості інфузії на 15-30 хвилин.

2.2.2. Легкі або помірні реакції¹ (2,8,9)

- Уповільніть інфузію до половинної швидкості або тимчасово припиніть інфузію, поки симптоми не **зменшаться або зникнуть**.
 - Якщо **симптоми зникли**, поновіть інфузію на швидкості, наполовину меншій за ту, при якій сталася ІР, і виконуйте протягом 30 хвилин, після чого збільште швидкість інфузії на 50% протягом періоду часу від 15 до 30 хвилин.
 - Якщо **симптоми не повторюються**, збільште швидкість інфузії до швидкості, при якій сталася ІР, і розгляньте доцільність подальшого поетапного збільшення швидкості до тих пір, поки не буде досягнута максимальна швидкість.
- Якщо симптоми утримуються, незважаючи на тимчасове припинення інфузії, лікуючому лікарю пропонується зачекати ще принаймні 30 хвилин і подивитися, чи не почали зникати симптоми ІР, і якщо ні, відмінити виконання інфузії в цей день.

Приклад:

Якщо у пацієнта виникла легка або помірна ІР при швидкості інфузії 5 мг/кг/год, необхідно зменшити швидкість інфузії до 2,5 мг/кг/год або тимчасово припинити інфузію і зачекати поки симптоми не зникнуть.

Якщо симптоми зникли, почніть виконувати інфузію зі швидкістю 2,5 мг/кг/год протягом 30 хвилин. Якщо інфузія добре переноситься, збільшіть швидкість інфузії до 3,75 мг/кг/год і утримуйте її протягом принаймні від 15 до 30 хвилин.

Якщо інфузія добре переноситься - збільшіть швидкість інфузії до 5 мг/кг/год і утримуйте її протягом принаймні від 15 до 30 хвилин.

Якщо добре переноситься - збільште швидкість інфузії до максимальної рекомендованої швидкості інфузії 7 мг/кг/год і утримуйте цю швидкість протягом решти часу в залежності від **переносимості**.

В кінці кожного етапу слід вимірювати основні показники життєдіяльності.

Рекомендації з лікування легких або помірних реакцій

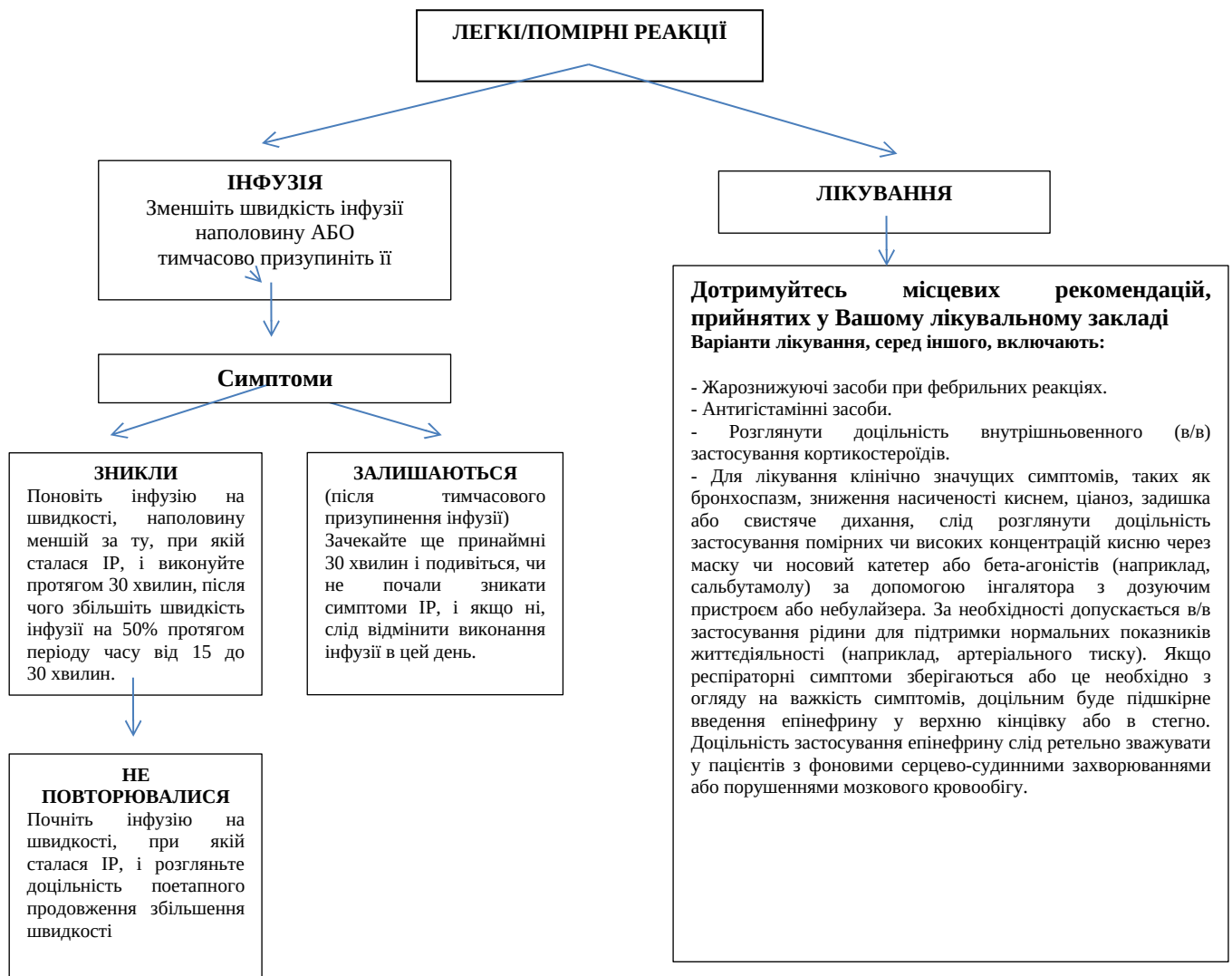
- При фебрильних реакціях призначити жарознижуючі засоби.
- Призначити антигістамінні засоби [H1-блокатори] в дозі, підібраній з урахуванням віку пацієнта.
- Розглянути доцільність внутрішньовенного (в/в) застосування кортикостероїдів.
- Для лікування клінічно значущих симптомів, таких як бронхоспазм, зниження насиченості киснем, ціаноз, задишка або свистяче дихання, слід розглянути доцільність застосування помірних чи високих концентрацій кисню через маску чи носовий катетер або бета-агоністів (наприклад, сальбутамолу) за допомогою інгалятора з дозуючим пристроєм або небулайзера.
- Якщо респіраторні симптоми зберігаються або це необхідно з огляду на важкість симптомів, доцільним буде підшкірне введення епінефрину у верхню кінцівку або в стегно. Доцільність застосування епінефрину слід ретельно зважувати у пацієнтів з фоновими серцево-судинними захворюваннями або порушеннями мозкового кровообігу.
- За необхідності допускається в/в застосування рідини для підтримки нормальних показників життєдіяльності (наприклад, артеріального тиску).

Рисунок 1. Клінічне лікування легких або помірних реакцій

¹ Ці визначення служать лише в якості рекомендацій, створених на основі стандартної термінології Моделі табулювання даних клінічних досліджень (Study Data Tabulation Model, SDTM), розробленої Консорціумом стандартів обміну клінічними даними (Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC), редакція 3.1.1. Загальна оцінка ступеня важкості визначається на розсуд лікуючого лікаря:

Легкий ступінь – вид ІР, які, як правило, є транзиторними і можуть потребувати лише мінімального лікування або терапевтичного втручання. Такі реакції звичайно не заважають звичайній повсякденній діяльності.

Помірний ступінь – вид ІР, які, як правило, зменшуються після додаткового спеціального терапевтичного втручання. Така реакція заважає у звичайній повсякденній діяльності, викликаючи дискомфорт, але не представляє клінічно значущого або постійного ризику завдання шкоди учаснику дослідження.



* Завжди слід зважувати протипоказання і користь або необхідність застосування епінефрину в якості рятівного заходу у разі небезпечних для життя анафілактичних реакцій.

2.2.3. Важкі реакції²²: реакції гіперчутливості / анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок та IgE-опосередковані реакції гіперчутливості (9,10,14)

Попередження. Під час інфузій препарату Міозим у пацієнтів спостерігалися серйозні реакції гіперчутливості, в тому числі небезпечні для життя анафілактичні реакції, деякі з яких були IgE-опосередкованими. У деяких пацієнтів під час інфузій препарату Міозим виникали анафілактичний шок та/або зупинка серця, що потребувало вжиття заходів для забезпечення життєдіяльності. При введенні препарату Міозим необхідно забезпечити можливість швидкого надання медичних підтримувальних заходів, у тому числі має бути наготові реанімаційне обладнання для підтримки серцевої діяльності та дихання.

- Анафілактичні реакції часто становлять загрозу для життя і характеризуються гострим початком через декілька хвилин або декілька годин після початку інфузії. Навіть якщо спочатку спостерігаються легкі симптоми, завжди слід враховувати можливість прогресування цих симптомів до важких і навіть необоротних наслідків. Беручи до уваги те, що при застосуванні препарату Міозим можуть виникнути важкі реакції гіперчутливості або анафілактичні реакції, необхідно забезпечити можливість швидкого надання належної медичної допомоги, в тому числі має бути наготові реанімаційне обладнання для підтримки серцевої діяльності та дихання.
- Раннє виявлення ознак і симптомів реакцій гіперчутливості або анафілактичних реакцій може допомогти в ефективному лікуванні пацієнтів і запобігти можливим клінічно значущим або необоротним наслідкам.
- Важливо розпізнати алергічні явища якомога раніше для того, щоб одразу припинити інфузію, зменшити швидкість інфузії та/або розпочати інші коригувальні втручання.
- При прийнятті рішення про повторне призначення препарату Міозим після анафілактичної реакції або важкої реакції гіперчутливості необхідно ретельно зважувати ризики і користь. У деяких пацієнтів повторне застосування препарату Міозим було успішним, і вони продовжували отримувати його під ретельним клінічним спостереженням. Якщо буде прийнято рішення на користь повторного призначення препарату, слід проявляти особливу обережність і бути готовими до забезпечення належних реанімаційних заходів.

Рекомендації щодо лікування важких реакцій

- Слід розглянути доцільність негайного припинення інфузії препарату Міозим і розпочати належне медичне лікування, як описано нижче.
- При небезпечних для життя анафілактичних реакціях звичайно показано в/в введення епінефрину у верхню кінцівку або стегно. Проте в цілому слід приділити серйозну увагу протипоказанням до застосування епінефрину. Завжди слід зважувати протипоказання і користь або необхідність застосування епінефрину в якості рятівного заходу у разі небезпечних для життя анафілактичних реакцій. Для отримання детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування ЛЗ для епінефрину.
- Для лікування клінічно значущих симптомів, таких як бронхоспазм, зниження насиченості киснем, ціаноз, задишка або свистяче дихання, слід розглянути доцільність застосування помірних чи високих концентрацій кисню через маску чи носовий катетер або бета-агоністів (наприклад, сальбутамолу) за допомогою інгалятора з дозуючим пристроєм або небулайзера.
- За необхідності допускається в/в застосування рідини для підтримки нормальних показників

²² Ці визначення служать лише в якості рекомендацій, створених на основі стандартної термінології Моделі табулювання даних клінічних досліджень (Study Data Tabulation Model, SDTM), розробленої Консорціумом стандартів обміну клінічними даними (Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC), редакція 3.1.1. Загальна оцінка ступеня важкості визначається на розсуд лікуючого лікаря:

Важкий ступінь – вид ПР, який унеможливило виконання пацієнтом звичних справ у повсякденному житті, або значною мірою впливає на клінічний стан, або може потребувати інтенсивного терапевтичного втручання.

життєдіяльності (наприклад, артеріального тиску). Розгляньте доцільність внутрішньовенного (в/в) застосування кортикостероїдів. Для збільшення інотропного ефекту і мінімізації хронотропного ефекту у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією можна застосувати альфа-адренергічні засоби і засоби для підвищення артеріального тиску з відсутньою або мінімальною бета-адренергічною дією.

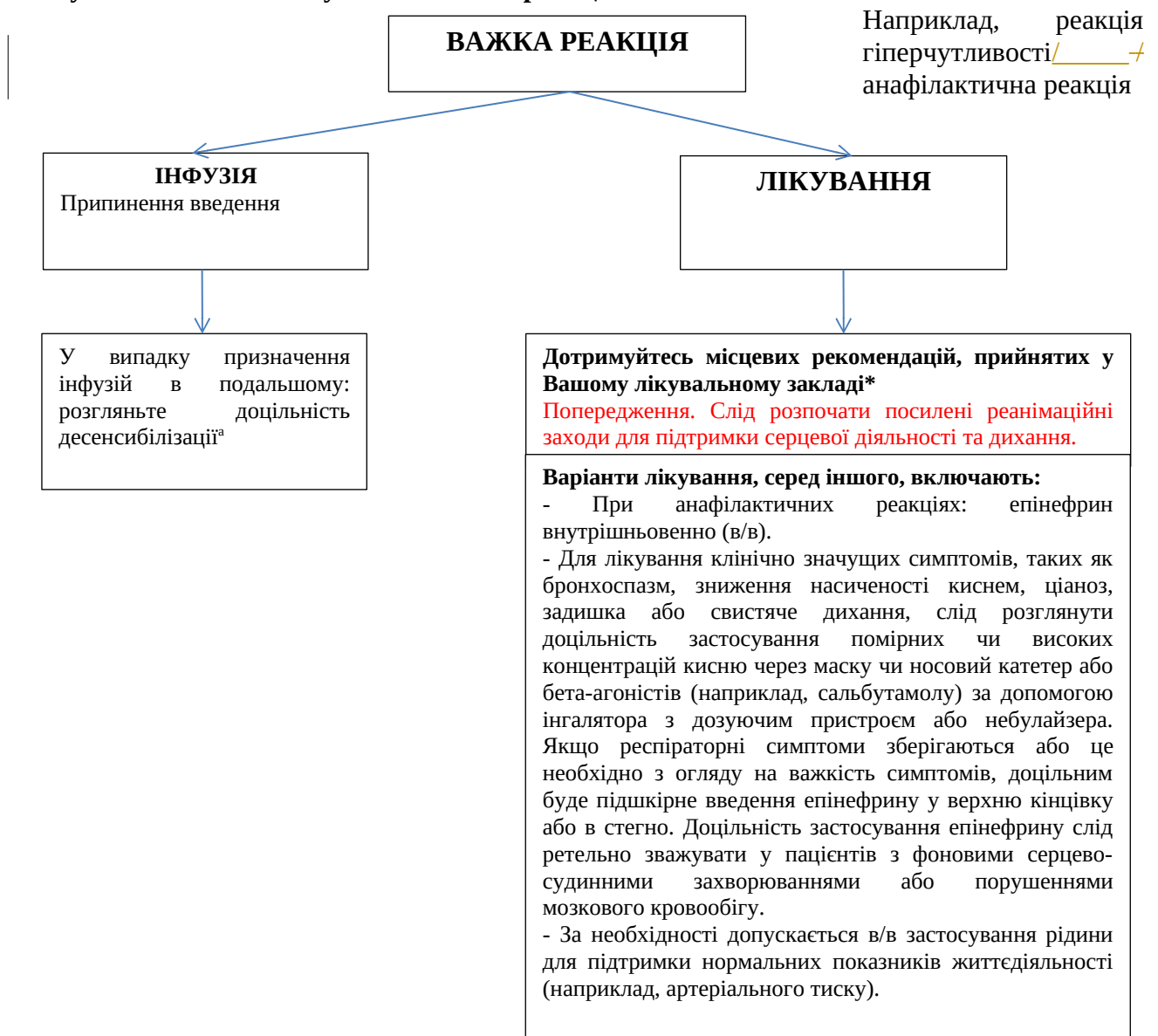
- Слід розпочати посилені реанімаційні заходи для підтримки серцевої діяльності та дихання.
- У пацієнтів, у яких вже виникали IgE-опосередковані реакції гіперчутливості, якщо це вважається доцільним, наступні інфузії слід розпочинати з процедури десенсибілізації, як правило, без премедикації.

- Інформація щодо процедур десенсибілізації буде надаватися лікуючим лікарям за запитом.

Контактна інформація наведена в розділі «КЛЮЧОВІ КОНТАКТНІ ДАНІ».

- Наведені вище рекомендації щодо лікування пацієнтів з позитивним результатом тесту на IgE антитіла носять тільки рекомендований характер. Остаточні рішення, що стосуються лікування окремих пацієнтів, має приймати лікуючий лікар.

Рисунок 2. Клінічне лікування важких реакцій



* Завжди слід зважувати протипоказання і користь або необхідність застосування епінефрину в якості рятувального заходу у разі небезпечних для життя анафілактичних реакцій.

^a Отримати рекомендації з десенсибілізації можна за запитом.

2.3. Спостереження після завершення інфузії

В цілях безпеки рекомендується, щоб кваліфіковані належним чином медичні працівники, знайомі з хворобою Помпе і з потенційними реакціями на Міозим, проводили спостереження за пацієнтами під час і після завершення кожної внутрішньовенної інфузії препарату Міозим. В ході клінічних досліджень за пацієнтами спостерігали протягом 2 годин після завершення інфузії препарату Міозим. Необхідна тривалість часу спостереження після інфузії визначається лікуючим лікарем на підставі клінічного стану конкретного пацієнта і його переносимості інфузій в анамнезі.

3. Аналізи

3.1. Опис (Табл. 4)

3.1.1. Програма імунологічного нагляду: аналіз на IgG антитіла, включаючи інгібуючі антитіла

У більшості пацієнтів у ході клінічних досліджень IgG-антитіла до алглюкозидази альфа утворювалися зазвичай протягом 3 місяців лікування (6,7,15). Таким чином, у більшості пацієнтів, яких лікують із застосуванням препарату Міозим (алглюкозидази альфа), очікується сероконверсія. Вироблення антитіл проти рекомбінантного білка є добре відомим явищем, яке спостерігалось і при застосуванні інших препаратів ФЗТ (5). Тенденція до розвитку більш високих титрів IgG антитіл спостерігалася у пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе, які отримували більш високі дози препарату. Кореляції між початком IP і часом розвитку IgG антитіл не спостерігалось. Вплив вироблення антитіл на довгострокові безпечність та ефективність алглюкозидази альфа до кінця не вивчені.

В ході клінічних досліджень зразки, для яких був отриманий позитивний результат тесту на IgG антитіла до rhGAA, також аналізували на наявність інгібування *in vitro* активності ферментів і аналіз клітинного поглинання. В рамках комерційного застосування препарату також виконували тести у пацієнтів, у яких спостерігалось погіршення клінічного стану та/або яким була потрібна інвазивна штучна вентиляція легень. Клінічна значущість вироблення інгібуючих антитіл у пацієнтів, які отримують Міозим, не відома. У немовлят з негативним результатом тесту на перехресно-реактивний імунологічний матеріал (Cross Reactive Immunologic Material (CRIM)) (тобто у пацієнтів, у яких в ході аналізу методом вестерн-блотингу не було виявлено ендогенного білка GAA) було показано зниження клінічного ефекту в присутності високих стійких титрів IgG антитіл з інгібіторною активністю (16-18).

Для вимірювання ферментативної активності щодо інгібування rhGAA за рівнем антитіл, присутніх у сироватці крові пацієнта, зразки пацієнтів, які мали відсоток інгібування більше ніж 20% при будь-яких сироваткових розведеннях, вважалися позитивними за даними аналізу інгібуючих антитіл (активності ферменту). З метою оцінки того, чи заважають антитіла в організмі пацієнта захопленню рекомбінантної rhGAA в культурі клітин фібробластів людини, був розроблений метод кількісного визначення на основі проточної цитометрії. Зразки, які характеризувалися більше ніж 20%-им рівнем інгібування захоплення ферментів в двох або більше розведеннях сироватки крові, вважалися позитивними в цей момент часу, за даними кількісного визначення на основі проточної цитометрії клітин. Пацієнти вважаються позитивними щодо інгібування захоплення, якщо у них спостерігається позитивна активність > 1/20 розведень в одній або декількох часових точках.

В рамках загального післяреєстраційного нагляду за безпечністю препарату ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» створила програму нагляду за імунологічними реакціями на Міозим, щоб визначити поширеність утворення антитіл до препарату Міозим і його клінічний вплив, якщо такий існує. Наразі на ринку відсутні спеціальні тести для визначення антитіл до алглюкозидази альфа, однак «Джензайм» надає послуги з такого тестування. Щоб отримати інформацію щодо тестування та контейнер для збору зразків крові, зверніться до Вашої місцевої контактної особи від підрозділу «Джензайм» компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» - Будовської Людмили (Ljudmyla.Budovskaya@sanofi.com) або до Відділу медичних послуг компанії «Джензайм» за електронною поштою: EUMedicalServices@genzyme.com. Інформація щодо збору, обробки, пакування і транспортування зразків крові наведена в розділі 3.2.

Рекомендація:

- Слід регулярно контролювати титр IgG антитіл.
- Тест на інгібування захоплення ферментів або активності ферментів виконують у пацієнтів, які отримують терапію, якщо у них спостерігається зниження клінічного ефекту, незважаючи на продовження застосування препарату Міозим.
- До виконання першої інфузії настійно рекомендується взяття зразка сироватки крові у пацієнта для аналізу на вихідному рівні.

3.1.2. Імунологічний аналіз при інфузійних реакціях: IgE, активація комплементу і рівень триптази в сироватці крові

Аналіз звичайно виконують при помірних або важких чи повторних ІР, які вказують на реакції гіперчутливості. У деяких пацієнтів, у яких виконували відповідний аналіз, виявляли IgE антитіла, специфічні для алглюкозидази альфа, і у деяких з цих пацієнтів виникали анафілактичні реакції.

У деяких пацієнтів повторне застосування препарату при більш повільній швидкості інфузії та/або з більш низькими початковими дозами було успішним, і вони продовжували отримувати Міозим під ретельним клінічним спостереженням.

Рекомендація: Для більш детальної оцінки потенційного механізму ІР слід отримати зразки крові для аналізу на активацію комплементу і рівень триптази в сироватці крові через 1-3 години після початку інфузійної реакції. Зразки для аналізу на IgE антитіла мають бути отримані щонайменше через 72 години після закінчення інфузії.

Щоб отримати інформацію з тестування та контейнер для збору зразків крові, зверніться до Вашої місцевої контактної особи від підрозділу «Джензайм» компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» - Будовської Людмили (Ljudmyla.Budovskaya@sanofi.com) або до Відділу медичних послуг компанії «Джензайм» за електронною поштою: EUMedicalServices@genzyme.com. Інформація щодо збору, обробки, пакування і транспортування зразків крові наведена в розділі 3.2.

3.1.3. Шкірні проби (11,12)

Шкірна проба може бути виконана за призначенням лікуючого лікаря у пацієнтів, які мають ІР, якщо даний випадок відповідає наступним критеріям (Табл. 4):

- Є підстави вважати, що ІР опосередкована IgE антитілами і супроводжується персистуючими симптомами, такими як: бронхоспазм, артеріальна гіпотензія та/або кропивниця, які вимагають втручання, або будь-якими іншими ознаками чи симптомами, які

лікуючий лікар вважає асоційованими з IgE-опосередкованою реакцією.

- Шкірна проба може бути ще одним предиктором IgE-опосередкованих реакцій і може бути запропонована для підтвердження результатів аналізу на IgE антитіла.

Якщо прийнято рішення про виконання шкірної проби, то рекомендується тимчасово відмінити інфузії препарату Міозим до того, як буде виконана проба, а її результати розгляне лікуючий лікар.

Примітка. Деякі препарати (наприклад, антигістамінні засоби, адренергічні препарати) можуть впливати на результати шкірної проби. Перед виконанням шкірної проби слід переглянути список препаратів, які отримує пацієнт, щоб з'ясувати, чи є серед них такі, що можуть вплинути на результати проби.

Рекомендується, щоб шкірну пробу виконував досвідчений алерголог або медичний працівник з навичками виконання алергічних шкірних проб, і щоб проба проводилася як мінімум через 48 годин після інфузії препарату Міозим, а бажано – через > 3 тижні після анафілактичного епізоду, оскільки у більш ранній період можлива транзиторна десенсибілізація.

Процедура включає лише шкірну скарифікаційну пробу / пункцію. Якщо результат скарифікаційної проби / пункції негативний, то може бути виправданою внутрішньошкірна проба. Пробу виконують із застосуванням препарату Міозим і позитивного та негативного контрольних зразків. Проведення шкірних проб відбувається згідно Наказу від 03.07.2006 № 432 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Алергологія”.

3.1.4. Аналіз на циркулюючий імунний комплекс

У випадку, якщо у пацієнта на фоні застосування алглюкозидази альфа спостерігаються ознаки або симптоми, що вказують на системні імуніопосередковані реакції з проявами з боку шкіри та інших органів, то слід отримати зразки сироватки крові для аналізу на циркулюючі імунні комплекси. Необхідно спостерігати за пацієнтами, щоб з'ясувати, чи продовжуються симптоми, асоційовані з імунними комплексами, і, якщо необхідно, отримати у них додаткові зразки сироватки крові для аналізу. Рішення про доцільність подальших аналізів для оцінки можливих імуніокомплексних захворювань, в тому числі біопсії органів з підозрюваними ураженнями (наприклад, біопсії шкіри для оцінки васкуліту і біопсії нирки для оцінки відкладення імунних комплексів у клубочковій базальній мембрані), залишається на розсуд лікуючого лікаря.

Зразки крові, отримані на вихідному рівні і у будь-яких подальших часових точках, підготовлені у вигляді заморожених центрифугованих зразків сироватки, можна зберігати деякий час у замороженому стані і відправити на аналіз у більш пізній термін, якщо дослідницький центр ще не отримав контейнери для збору зразків крові. Рекомендується чітко дотримуватися наданих інструкцій, оскільки у випадку неправильного маркування зразків або неналежного поводження з ними, вони можуть бути непридатними для аналізу або дати неточні результати.

Таблиця 4. Характеристики клінічних імунологічних аналізів та шкірних проб

Аналіз ^a	Показання до виконання аналізу	Вид біологічного зразка	Частота	Час відбору зразків ^b
Шкірна проба	При підозрі, що ІР є ІgE опосередкованою і супроводжується персистуючими симптомами, або для підтвердження результатів аналізу на ІgE антитіла	Скарифікаційна шкірна проба / біопсія	Ad hoc (після ІР)	Як мінімум через 48 годин після інфузії та бажано через > 3 тижні після анафілактичного епізоду
IgG^b	Рутинний моніторинг	Заморожена сироватка Цільна кров (отримана протягом 24 годин після відбору зразка)	Рутинний моніторинг	Зразок має бути отриманий до інфузії або через ≥ 3 дні після інфузії
IgG/інгібуючі антитіла	Зниження відповіді на терапію або відсутність ефекту	Заморожена сироватка Цільна кров (отримана протягом 24 годин після відбору зразка)	Ad hoc (за мірою необхідності)	Зразок має бути отриманий до інфузії або через ≥ 3 дні після інфузії
IgG/IgE антитіла	Помірні/важкі або повторні ІР, які вказують на реакції гіперчутливості чи анафілактичні реакції	Заморожена сироватка Цільна кров (отримана протягом 24 годин після відбору зразка)	Ad hoc (за мірою необхідності)	До інфузії або не раніше ніж через ≥ 3 дні після інфузії
Рівень триптази в сироватці крові	Помірні/важкі або повторні ІР, які вказують на реакції гіперчутливості чи анафілактичні реакції	Заморожена сироватка	Ad hoc (за мірою необхідності)	Через 1-3 години після інфузійної реакції
Активація комплементу	Помірні/важкі або повторні ІР, які вказують на реакції гіперчутливості чи анафілактичні реакції	Заморожена плазма крові з ЕДТК	Ad hoc (за мірою необхідності)	Через 1-3 години після інфузійної реакції
Циркулюючий імунний комплекс та IgG антитіла	Реакції, які вказують на системні імуноопосередковані реакції	Заморожена сироватка	Ad hoc (за мірою необхідності)	Через 1-3 години після інфузії (тест виконують на матеріалі зразка для аналізу на IgG антитіла)

^aКомпанія «Джензайм» пропонує безкоштовну послугу збору, обробки, пакування і транспортування зразків крові до її центральної лабораторії. Ця послуга надається для всіх аналізів, виконуваних у рамках розслідування причин ІР (в тому числі аналізів на ІgG антитіла, ІgE антитіла, інгібуючі антитіла, активацію комплементу, циркулюючі імунні комплекси і рівень триптази в сироватці крові), а також для аналізу всіх клінічних зразків, необхідних у рамках рутинного моніторингу ІgG антитіл. Шкірні проби, як правило, виконуються в місцевій лабораторії.

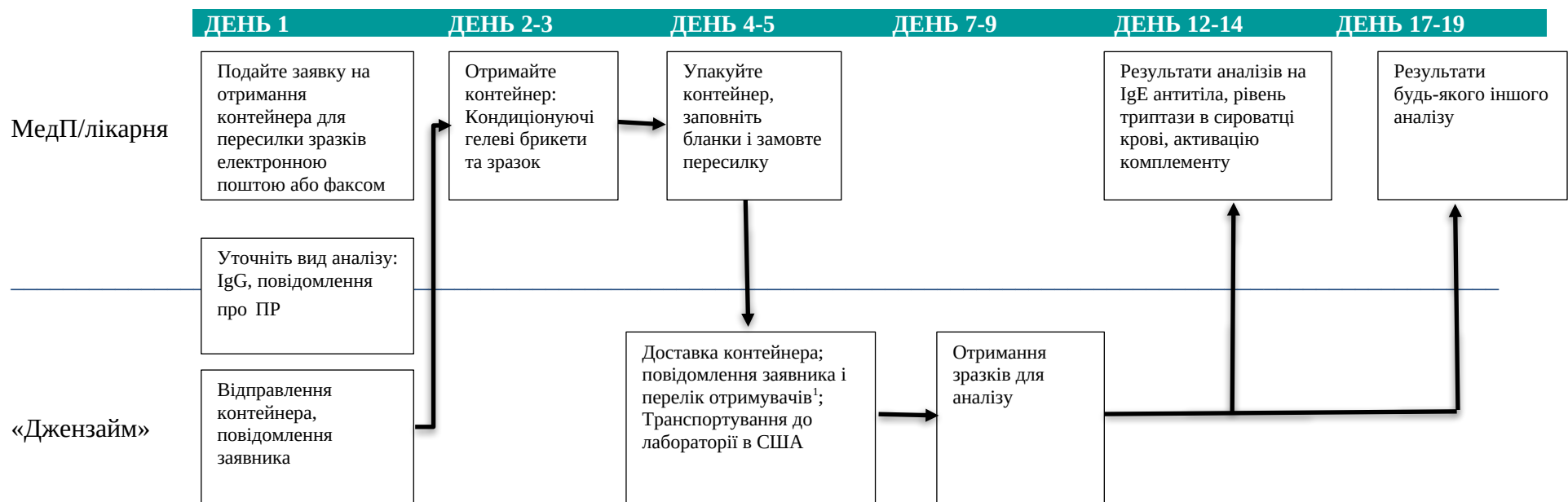
^bДокументуйте час і дату взяття зразка.

^cЯкщо результати показують високі титри ІgG антитіл, рекомендується періодично виконувати аналіз сечі.

3.2. Процедура виконання аналізу

Ця процедура застосовується до всіх аналізів, виконуваних у рамках розслідування причин ІР (в тому числі аналізів на ІgG антитіла, ІgЕ антитіла, інгібуючі антитіла, активацію комплементу, циркулюючі імунні комплекси і рівень триптази в сироватці крові), а також для аналізу всіх клінічних зразків, необхідних у рамках рутинного постмаркетингового аналізу і звітності (Рис. 3).

Рисунок 3. Процедура виконання аналізів і звітності щодо біологічних зразків, зібраних у зв'язку з виникненням побічних реакцій, і зразків у рамках рутинної постмаркетингової оцінки наявності антитіл



Орієнтовні терміни отримання результатів:

5 календарних днів – для аналізу на ІgЕ антитіла, рівень триптази в сироватці крові, активацію комплементу;

10 календарних днів – для будь-якого іншого аналізу(-ів).

Інформацію щодо збору, обробки, пакування і транспортування зразків крові можна отримати у контактної особи підрозділу «Джензайм» компанії ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» - Будовської Людмили (Ljudmyla.Budovskaya@sanofi.com). Контактна інформація наведена в розділі **«КЛЮЧОВІ КОНТАКТНІ ДАНІ»**.

4. Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень або зв'язатися з підрозділом фармаконагляду ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Детальна контактна інформація для повідомлень про побічні реакції наведена в розділі **«КЛЮЧОВІ КОНТАКТНІ ДАНІ»**.

5. Вагітність і грудне вигодовування

Застосування препарату Міозим (алглюкозидази альфа) у вагітних жінок не вивчалось. Єдиними даними, що стосуються оцінки репродуктивних ризиків препарату Міозим, є дані, отримані в ході доклінічних досліджень. Не слід застосовувати Міозим під час вагітності без крайньої потреби (див. Інструкцію для медичного застосування, розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Алглюкозидаза альфа може екскретуватися в грудне молоко. Оскільки поки немає інформації про ефекти у новонароджених, які зазнали впливу алглюкозидази альфа через грудне молоко, в період терапії препаратом Міозим рекомендується припинити грудне вигодовування.

Повідомлення інформації про вплив препарату під час вагітності до Глобального підрозділу фармаконагляду та епідеміології компанії «Санофі», є необхідним заходом для виявлення лікарських засобів, шкідливих для розвитку плода. З іншого боку, дані про вплив препарату під час вагітності також можуть вказати на те, що фетальна токсичність препарату обмежена. Для того щоб збирати, аналізувати і розповсюджувати інформацію щодо безпечності препарату під час вагітності, а також, щоб надавати більш точну інформацію, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» буде проводити подальше спостереження за всіма випадками вагітності, про які вона отримає повідомлення. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» настійно закликає лікарів та інших МедП повідомляти про всі випадки вагітності і результат вагітності у пацієнтів, які отримували Міозим, незалежно від того, чи асоціюється таке застосування препарату з побічною реакцією або ні. Детальна контактна інформація для повідомлень про випадки вагітності наведена в розділі **«КЛЮЧОВІ КОНТАКТНІ ДАНІ»**.

6. Реєстр пацієнтів з хворобою Помпе

Ми просимо медичних працівників направляти пацієнтів, у яких діагностована хвороба Помпе, в Центр орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» для внесення їх в перелік пацієнтів з рідкісними захворюваннями. В цьому реєстрі будуть збирати знеособлені дані пацієнтів. Ціль створення Реєстру пацієнтів – забезпечення кращого розуміння хвороб накопичення і моніторинг пацієнтів, а також їхньої відповіді на ферментозамісну терапію з перебігом часу, з кінцевою метою покращити клінічні результати для цих пацієнтів.

7. Література

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, Mufioz-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 DL, 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.
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, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26-33.
18. Genzyme, Data on file.
19. Наказ від 03.07.2006 № 432 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Алергологія" (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_432.html)

8. Додатки

Додаток 1. Приготування розчину препарату Міозим

Приготування виконують в асептичних умовах.

Для приготування і введення розчину препарату Міозим (алглюкозидази альфа) необхідні наступні матеріали.

- Необхідна кількість флаконів препарату Міозим в залежності від призначеної пацієнту дози.
- Набір для внутрішньовенного введення з вбудованим фільтром з низьким зв'язуванням з білками, з діаметром пор 0,2 мкм.
- Стерильна вода для ін'єкцій – для розведення препарату.
- Розчин хлориду натрію 9 мг/мл (0,9%) – для розведення препарату.
- Шприци для розведення і розчинення препарату.
- Голки з діаметром не більше ніж 20 G для розведення і розчинення препарату.
- Додаткові матеріали, необхідні згідно з протоколом Вашого лікувального закладу.



Примітка. Не слід використовувати фільтруючі голки під час приготування розчину препарату Міозим.

1. Визначають кількість флаконів для розведення на основі маси тіла даного пацієнта і рекомендованої дози 20 мг/кг. Дробові значення округляють до найближчого цілого флакона. Виймають необхідну кількість флаконів з холодильника і дають їм нагрітися при кімнатній температурі перед розведенням. Флакони повинні досягти кімнатної температури приблизно через 30 хвилин.



Розрахунок дози:

Маса тіла пацієнта (кг) × доза (мг/кг) = доза пацієнта (в мг)

Доза пацієнта (в мг) ÷ 50 мг/флакон = кількість флаконів для розведення. Якщо Ви отримали дробове число, округліть його в більшу сторону до наступного цілого числа.

Приклади:

А. Для пацієнтів з інфантильною формою хвороби Помпе.

Маса тіла пацієнта (16 кг) × доза (20 мг/кг) = доза пацієнта (320 мг);
 $320 \text{ мг} \div 50 \text{ мг/флакон} = 6,4 \text{ флакона}$; таким чином, необхідно розвести 7 флаконів.

Б. Для пацієнтів з хворобою Помпе з пізнім початком.

Маса тіла пацієнта (68 кг) × доза (20 мг/кг) = доза пацієнта (1360 мг);
 $1360 \text{ мг} \div 50 \text{ мг/флакон} = 27,2 \text{ флакона}$; таким чином, необхідно розвести 28 флаконів.

2. Розчиніть вміст кожного флакона препарату Міозим по 50 мг у 10,3 мл води для ін'єкцій, використовуючи шприц з голкою діаметром не більше ніж 20 G. Розчинення вмісту кожного флакона дозволяє отримати 5 мг/мл розчину. Загальна доза, що екстрагується, на флакон становить 50 мг в 10 мл. Не слід вводити воду для ін'єкцій у порошок занадто швидко, оскільки необхідно уникати утворення піни. Воду для ін'єкцій слід додавати повільно, по краплі, вниз у середину флакона, а не безпосередньо на ліофілізований порошок. Обережно нахиліть і обертайте кожен флакон. Не дозволяється перевертати, збовтувати і струшувати флакони.

3. Одразу візуально огляньте флакони з розчином на предмет сторонніх часточок і знебарвлення. Якщо при безпосередньому огляді виявлені непрозорі часточки або якщо розчин змінив колір, не використовуйте його і зверніться до Відділу медичної інформації, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Іноді після первинного огляду у відновленому розчині можна побачити декілька часточок алглюкозидази альфа (як правило, менше 10 часточок у флаконі) у вигляді тонких білих ниток або напівпрозорих волокон. Це також може статися після розведення розчину для інфузії. Ці часточки, як було показано, містять алглюкозидазу альфа і можуть з'являтися після початкового етапу розчинення, а з плином часу їхня кількість може збільшуватися. В ході досліджень було показано, що ці часточки видаляються за допомогою фільтрації з використанням вбудованого фільтра з низьким зв'язуванням з білками, з діаметром пор 0,2 мкм, і не чинять помітного впливу на чистоту або концентрацію діючої речовини.

4. Одразу після розчинення Міозим слід розвести за допомогою розчину хлориду натрію для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9%) до кінцевої концентрації препарату Міозим від 0,5 до 4 мг/мл. Рекомендовані загальні об'єми інфузії в залежності від маси тіла пацієнта наведені в Табл. 1. Утилізуйте будь-які флакони з невикористаним розчиненим розчином.

Доза пацієнта (в мг) $\div$ 5 мг/мл = кількість у мл розчиненого розчину препарату Міозим, необхідного для введення дози пацієнту.

Приклади:

Доза пацієнта = 320 мг; $320 \text{ мг} \div 5 \text{ мг/мл} = 64 \text{ мл}$ препарату Міозим.

Таблиця 1. Розрахунок загального об'єму інфузії

Діапазон маси тіла пацієнта (кг)	Загальний об'єм інфузії	Швидкості інфузії			
		Етап 1 1 мг/кг/год (мл/год)	Етап 2 3 мг/кг/год (мл/год)	Етап 3 5 мг/кг/год (мл/год)	Етап 4 7 мг/кг/год (мл/год) (поки не буде введено повний об'єм інфузії)
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

- Повільно відбирають розчинений розчин з кожного флакона за допомогою шприца з голкою діаметром не більше ніж 20 G. Уникайте утворення піни в шприці.
- Видаліть повітря з інфузійного пакета, щоб звести до мінімуму утворення часточок, оскільки препарат Міозим є чутливим до повітря в ділянці, де воно контактує з розчином.
- Також видаліть обсяг розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій, еквівалентний обсягу розчину препарату Міозим, який буде введено до пакету.
- Повільно додайте розчинений розчин препарату Міозим безпосередньо в розчин хлориду натрію. Не слід додавати розчин безпосередньо в повітряний простір, який може залишитися в інфузійному пакеті. Уникайте утворення піни в інфузійному пакеті.
- Обережно переверніть або зімніть інфузійний пакет, щоб перемішати розчин. Не струшувати.
- Флакони призначені лише для одноразового використання. Всі невикористані рештки препарату слід утилізувати.

Додаток 2. Введення препарату Міозим

Примітка. Не слід вводити Міозим (алглюкозидазу альфа) в одній і тій самій внутрішньовенній інфузійній системі з іншими лікарськими засобами. Під час введення розведений розчин повинен бути відфільтрований через вбудований фільтр з низьким зв'язуванням з білками, з діаметром пор 0,2 мкм, для видалення будь-яких видимих часточок. Видимі часточки (фермент, агрегований з продуктами розкладання) видаляються за допомогою вбудованого фільтра і не чинять будь-якого значущого впливу на чистоту або концентрацію препарату Міозим.

Пацієнти з гострим фоновим захворюванням на момент інфузії препарату Міозим можуть

мати більш високий ризик розвитку інфузійних реакцій. Особливу увагу необхідно приділяти клінічному стану пацієнта до введення препарату Міозим.

1. Поясніть процедуру введення препарату пацієнтові.
2. Перед початком інфузії виконайте вимірювання основних показників життєдіяльності, в тому числі артеріального тиску, пульсу, частоти дихальних рухів і температури тіла.
3. Отримайте в/в доступ. Для отримання доступу можуть бути використані вени у ліктьовій ямці, на зап'ястку або кисті руки. Центральний доступ також може розглядатися як варіант.
4. Візьміть зразок крові для аналізу, якщо необхідно, і промийте інфузійну систему розчином хлориду натрію для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9%).
5. Рекомендується розпочати інфузію з введення розчину хлориду натрію для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9%) через основну інфузійну систему зі швидкістю, призначеною лікарем, для того щоб підтримувати прохідність в/в доступу. Якщо це можливо, використовуйте програмований насос для внутрішньовенних інфузій, щоб контролювати цю швидкість інфузії.
6. Підготуйте інфузійну систему з розчином препарату Міозим для інфузій та заповніть її розчином. Виявляйте обережність, щоб запобігти появі бульбашок повітря в інфузійній системі. Для того щоб забезпечити точний контроль швидкості інфузії, рекомендується виконувати цю інфузію з використанням програмованого насоса для внутрішньовенних інфузій.
7. Під'єднайте систему для введення розчину препарату Міозим до вбудованого фільтра з низьким зв'язуванням з білками, з діаметром пор 0,2 мкм, і заповніть систему розчином.
8. Під'єднайте інфузійну систему з розчином препарату Міозим до найнижчого порту для додаткового введення лікарських засобів у основній інфузійній системі пацієнта.
9. Інфузії слід виконувати поетапно, з використанням інфузійного насоса.
10. Коли інфузію буде завершено, промийте інфузійну систему розчином хлориду натрію для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9%) (зі швидкістю інфузії, яка використовувалася останньою при введенні препарату), щоб переконатися, що доза препарату Міозим введена пацієнту повністю.
11. Від'єднайте інфузійну систему для введення препарату від основної інфузійної системи і приберіть її разом з будь-якими невикористаними рештками препарату або відходами, після чого утилізуйте все це відповідно до місцевих вимог.

Додаток 3. Зберігання препарату Міозим

Флакони з нерозведеним препаратом Міозим (алглюкозидазою альфа) слід зберігати в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C. Не слід використовувати Міозим після закінчення терміну придатності, вказаного на флаконі.

Після розведення рекомендується одразу використати препарат. Однак хімічна і фізична стабільність підготовленого до використання препарату була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2°C до 8°C при зберіганні в захищеному від світла місці. Зберігання розчиненого і розведеного розчину при кімнатній температурі не рекомендується. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ І НЕ СТРУШУВАТИ.

Повна інструкція щодо застосування препарату наведена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.