МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002490-311013
СОГЛАСОВАНО

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# ИНСТРУКЦИЯ

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения**

# МАЙОЗАЙМ®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.
- Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.
- Это лекарство назначено лично Вам, его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** МАЙОЗАЙМ®

**Международное непатентованное название или группировочное название:**
Алглюкозидаза альфа

**Лекарственная форма:**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

**а.** Каждый флакон лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

| **Название ингредиента** | **Количество, мг** |
|---|---|
| **Активное вещество:** | |
| Алглюкозидаза альфа | 50 мг (+2,5 мг избыток наполнения) |
| **Вспомогательные вещества:** | |
| Маннитол | 200 мг (+ 10 мг избыток наполнения) |
| Полисорбат 80 | 0,5 мг |
| Натрия гидрофосфата гептагидрат | 9,4 мг (+ 0,5 мг избыток наполнения) |
| Натрия дигидрофосфата моногидрат | 29,7 мг (+ 0,5 мг избыток наполнения) |

**б.** Каждый мл восстановленного раствора препарата (концентрата) Майозайм® для приготовления раствора для инфузий содержит:

| | |
|---|---|
| **Активное вещество:** | |
| Алглюкозидаза альфа | 5,0 мг |
| **Вспомогательные вещества:** | |
| Маннитол | 20 мг |
| Полисорбат 80 | 0,05 мг |
| Натрия гидрофосфата гептагидрат | 0,94 мг |
| Натрия дигидрофосфата моногидрат | 2,97 мг |
| Вода для инъекций | До 1,00 мл |

**Описание**

а. Лиофилизат. Компактная масса (лиофилизат) или порошок белого или почти белого цвета.

**б.** Восстановленный раствор. Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый раствор, возможно наличие белых нитей и полупрозрачных волокон.

**Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство

**Код АТХ:** A16AB07

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Алглюкозидаза альфа представляет собой рекомбинантную форму человеческой кислой α-глюкозидазы и производится по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомяка (линия CHO).

Болезнь Помпе – это редкая, прогрессирующая метаболическая миопатия, приводящая к летальному исходу, характеризующаяся дефицитом лизосомальной гидролазы, кислой алглюкозидазы альфа (рчКАГ).

Установлено, что Майозайм® восполняет активность лизосомальной рчКАГ, что приводит к стабилизации или восстановлению функции сердечной и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы), но благодаря размеру молекулы и гематоэнцефалическому барьеру, проникновение в ЦНС представляется маловероятным.

Результаты клинического исследования пациентов в возрасте до 6 месяцев с инфантильной формой болезни Помпе продемонстрировали продолжительное выживание пациентов, получавших Майозайм® в дозе 20 мг/кг или 40 мг/кг, по сравнению с исторической выборкой пациентов, не получавших лечения.

У пациентов, получавших Майозайм®, отмечались большая выживаемость и улучшение эхокардиографических индексов кардиомиопатии, что измерялось уменьшением массы левого желудочка (МЛЖ).

Анализ эффективности между группами, получавших Майозайм® в дозе 20 мг/кг или 40 мг/кг, не выявил значимых различий, в отношении выживаемости, выживаемости без инвазивной искусственной вентиляции легких, выживаемости без любой искусственной вентиляции легких, уменьшения МЛЖ, нормализации параметров роста и достижения стадий развития двигательной активности. На основе этих результатов рекомендована доза 20 мг/кг.

Подавляющее большинство пациентов с инфантильной формой болезни Помпе, которые получали лечение препаратом Майозайм®, демонстрировали улучшение функции сердца, стабилизацию или улучшение параметров роста, с большей вариабельностью эффективности лечения в отношении двигательной и дыхательной функции.

У пациентов с инфантильной формой болезни Помпе с установленным развитием двигательной функции, отмечали ее лучшую сохранность и более низкое содержание гликогена в четырехглавой мышце на исходном уровне. Заслуживает внимания то, что большая доля пациентов с лучшими результатами развития моторики демонстрирует стабильность или улучшение параметров роста (веса), при этом, у подавляющего большинства пациентов, независимо от результатов развития моторики или исходных показателей, наблюдается устранение кардиомиопатии на основании изменений МЛЖ.

В целом данные свидетельствуют, что ранняя постановка диагноза и лечение на ранней стадии болезни могут быть критичны для достижения лучшего результата у пациентов, страдающих болезнью Помпе с младенческого возраста.

Клинические исследования пациентов с поздним началом болезни Помпе также продемонстрировали улучшение двигательных и стабилизацию дыхательных функций,

однако доказательства эффективности препарата Майозайм® в данной группе пациентов пока ограничены.

**Фармакокинетика**

Клинические исследования пациентов с инфантильной формой болезни Помпе продемонстрировали, что фармакокинетические свойства препарата Майозайм® пропорциональны дозе и не меняются со временем. После первой и шестой инфузии препарата Майозайм®, средние максимальные концентрации в плазме ($C_{max}$) находились в интервале от 178,2 до 263,7 мкг/мл в группах 20 мг/кг и 40 мг/кг, соответственно, а средняя площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время ($AUC_{\infty}$) находилась в интервале от 977,5 до 1.872,5 мкг*ч/мл. Средний плазменный клиренс (CL) составлял 21,4 мл/ч/кг, а средний объем распределения в равновесном состоянии (Vss) – 66,2 мл/кг для обеих групп с небольшой индивидуальной вариабельностью в группах 15% и 11%, соответственно. Средний период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) составлял 2,75 часа для обеих групп.

Не было выявлено отличий в фармакокинетических характеристиках алглюкозидазы альфа у пациентов с поздно начавшейся болезнью Помпе по сравнению с пациентами, у которых болезнь возникла в младенческом возрасте.

**Показания для применения**

Майозайм® показан для долговременной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом болезнь Помпе (недостаточность КАГ), как взрослым, так и детям всех возрастов.

Для пациентов с поздним началом болезни Помпе доказательства эффективности ограничены.

**Противопоказания для применения**

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

**С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при повторном введении препарата Майозайм® пациентам, у которых развивались нежелательные лекарственные реакции (НЛР) во время инфузии или в течение 2 часов после (инфузионные реакции (ИР)), особенно анафилактические.

**Режим дозирования, способ введения, при необходимости время приема лекарственного препарата, продолжительность лечения (в том числе у детей до и после одного года)**

Лечение препаратом Майозайм® должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт работы с пациентами, страдающими болезнью Помпе или другими наследственными метаболическими или нейромышечными заболеваниями.

Рекомендованный режим дозирования алглюкозидазы альфа: 20 мг/кг массы тела один раз каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Инфузии следует проводить с постепенным увеличением скорости введения препарата, начиная с 1 мг/кг/ч и постепенно увеличивать дозу на 2 мг/кг/ч каждые 30 минут, в отсутствии связанных с инфузией реакций, до достижения максимальной скорости 7 мг/кг/ч.

Специальные рекомендации по препарату Майозайм® для каждой возрастной группы (дети, подростки, взрослые или пожилые пациенты) отсутствуют.

Оценка безопасности и эффективности препарата Майозайм® у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилась, и, соответственно, рекомендаций об особом режиме дозирования препарата для таких пациентов нет.

Следует регулярно оценивать реакцию пациента на лечение, основываясь на подробном анализе всех клинических проявлений заболевания.

Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Перед внутривенным введением препарат Майозайм® следует восстановить водой для инъекций, затем развести 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в соответствии с правилами надлежащей практики, особенно в отношении асептики.

Вследствие белковой природы препарата, в восстановленном и инфузионном растворах могут образовываться частицы в виде белых нитей и полупрозрачных волокон. Поэтому при введении препарата следует использовать инфузионный аппарат с встроенным фильтром с диаметром пор 0,2 микрона для связывания низкомолекулярного белка, который удаляет видимые частицы и не вызывает значительной потери белка или его активности.

В соответствии с индивидуальным для каждого пациента режимом дозирования необходимое количество флаконов препарата Майозайм® извлекают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре приблизительно 30 минут. Поскольку Майозайм® не содержит консервантов, каждый флакон препарата предназначен только для однократного использования.

Восстановление

Каждый флакон препарата Майозайм® 50 мг восстанавливают 10,3 мл воды для инъекций. Воду для инъекций следует добавлять медленно, по капле на стенку флакона с препаратом, осторожно наклоняя и поворачивая флакон, но ни переворачивая и ни встряхивая, избегая попадания воды непосредственно на лиофилизат. Восстановленный объем составляет 10,5 мл с содержанием действующего вещества 5 мг/мл и имеет вид прозрачного бесцветного или слабо-желтого раствора, который может содержать частицы белка в виде тонких белых нитей или прозрачных волокон. Не допускается использование препарата в случае, если при осмотре обнаруживаются посторонние частицы, помимо описанных выше, или цвет раствора изменен. pH восстановленного раствора составляет приблизительно 6,2.

После восстановления рекомендуется сразу же развести содержимое флаконов.

Разведение

После восстановления как описано выше, 1 мл восстановленного раствора препарата Майозайм® во флаконе содержит 5 мг алглюкозидазы альфа. Восстановленный объем позволяет точно отобрать 10,0 мл (эквивалентно 50 мг алглюкозидазы альфа) из каждого флакона. Далее этот объем следует развести следующим образом: медленно отбирают восстановленный раствор из каждого флакона до получения объема, соответствующего дозе для пациента. Рекомендуемая конечная концентрация аглюкозидазы альфа в инфузионных емкостях составляет от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл. Удаляют воздух из инфузионной емкости. Извлекают эквивалентный объем раствора натрия хлорида для инъекций 0,9%, который будет замещен восстановленным препаратом Майозайм®. Медленно вводят восстановленный Майозайм® непосредственно в раствор натрия хлорида для инъекций 0,9%. Осторожно переворачивают инфузионную емкость или разминают инфузионный мешок с целью перемешивания разведенного раствора. Следует избегать встряхивания или интенсивного взбалтывания инфузионной емкости.

Готовый инфузионный раствор следует вводить как можно скорее после приготовления.

Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.

**Меры предосторожности при применении**

Из-за возможного развития тяжелых, представляющих угрозу жизни, анафилактических реакций, связанных с инфузией при введении препарата Майозайм®,необходимо иметь готовность незамедлительного оказания соответствующей медицинской помощи в соответствии с действующими стандартами, включая реанимационные мероприятия. В случае развития тяжелой анафилактической реакции, инфузию препарата Майозайм® следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.

Следует соблюдать осторожность при повторном введении препарата Майозайм® пациентам, у которых развивались НЛР во время инфузии или в течение 2 часов после (ИР). Развитие ИР более вероятно при более высокой скорости инфузии. При легких и кратковременных побочных эффектах специальной медицинской помощи или прекращения инфузии может не требоваться, в большинстве случаев достаточно снижения скорости или временного прекращения инфузии или применения пероральных форм антигистаминов и/или антипиретиков и/или кортикостероидов перед инфузионным введением препарата Майозайм®.

Пациентов с болезнью Помпе в тяжелой стадии с нарушениями сердечной и дыхательной функции, имеющих более высокий риск тяжелых осложнений ИР следует тщательно контролировать во время введения препарата Майозайм®.

В клиническом исследовании было отмечено, что приблизительно у половины пациентов, получавших Майозайм® в младенческом возрасте, развивались ИР, иногда тяжелые с тенденцией к проявлению большего количества симптомов у пациентов, получавших более высокую дозу (40 мг/кг). Пациенты, у которых в младенческом возрасте развиваются высокие титры антител, сильнее подвержены риску более частого возникновения ИР, также как и пациенты с острым заболеванием (например, пневмония, сепсис). До введения препарата Майозайм® следует тщательно изучить клиническое состояние пациента и внимательно наблюдать и регистрировать все случаи как ИР, так и отсроченных и, возможных, иммунологических реакций.

В клинических исследованиях, как правило, в течение 3 месяцев лечения у большинства пациентов вырабатывались IgG антитела к рчКАГ. Таким образом, сероконверсия ожидается у большинства пациентов, получающих препарат Майозайм®. Наблюдалась тенденция к выработке более высоких титров антител среди пациентов, получающих более высокую дозу (40 мг/кг). По-видимому, корреляция между возникновением ИР и временем образования антител отсутствует. При испытаниях in vitro у ограниченного числа IgG-положительных пациентов установлен положительный результат в отношении ингибирующих эффектов. В виду редкости такого состояния и ограниченности соответствующего опыта на данный момент, влияние образования антител на безопасность и эффективность препарата в настоящее время установлено не полностью. Вероятность неблагоприятного исхода и образования высоких и устойчивых титров антител выше среди ПРИМ-отрицательных пациентов, у которых не было выявлено эндогенного протеина рчКАГ методом вестерн-блоттинга (ПРИМ - перекрестно-реактивный иммунологический материал;) по сравнению с ПРИМ-положительными пациентами. Однако, высокие и устойчивые титры антител также встречаются у некоторых ПРИМ-положительных пациентов. Полагают, что недостаточный клинический эффект и развитие высоких и устойчивых титров антител определяются многими факторами. Титры антител следует регулярно мониторировать.

Пациентам с реакциями гиперчувствительности к рчКАГ показано тестирование на антитела IgE и другие медиаторы анафилаксии, в связи с повышенным риском ИР при повторном назначении препарата Майозайм®. Такие пациенты должны находится под тщательным наблюдением, поскольку имеется успешный опыт их ведения при повторном назначении препарата Майозайм® в более низкой начальной дозе и при невысокой скорости инфузии. Тяжелые кожные реакции на рчКАГ, включая изъязвления и некроз, возможно иммуно-обусловлены. У нескольких пациентов наблюдался нефротический синдром с высокими титрами IgG антител (≥102400) и иммунными комплексами при биопсии почек, проходящий после прекращения ФЗТ. Таким пациентам с высокими титрами IgG антител необходимо периодически проводить исследования мочи.

Во время приема рчКАГ пациенты должны наблюдаться на системные иммуно-обусловленные проявления со стороны кожи и других органов. При их возникновении следует начать лечение, прекратив прием рчКАГ. Перед повторным назначением необходимо оценить соотношение риск/польза, вследствие иммуно-обусловленных реакций, принимая во

внимание имеющийся успешный опыт повторного назначения препарата Майозайм® пациентам под пристальным наблюдением врача.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или если Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

**Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке**

Случаев передозировки не выявлено. В клинических исследованиях применялись дозы до 40 мг/кг массы тела.

**Указание, при необходимости, особенностей действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене**

Никаких особенностей действия лекарственного препарата при первом его приёме или отмене не установлено. При возникновении вопросов по поводу первого приема препарата Майозайм® или при его отмене проконсультируйтесь с врачом.

**Описание, при необходимости, действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата**

Если вы пропустили **приём одной или нескольких доз препарата** Майозайм® или при возникновении каких-либо вопросов проконсультируйтесь с врачом.

**Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата**

В таблице ниже представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР) по системам органов, зарегистрированные как минимум у 2-х пациентов в различных клинических исследованиях, разделенные в зависимости от начала болезни Помпе и частоты наблюдений как: очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 до < 1/10), а также в порядке уменьшения серьезности проявлений в группе с одинаковой частотой. В связи с небольшой популяцией пациентов, НЛР, развившиеся у 2-х пациентов, классифицированы как частые.

В каждой группе частоты развития реакции, побочные реакции представлены в порядке снижения уровня значимости.

| Нарушения по системам органов | Частота | Нежелательные лекарственные реакции | |
|---|---|---|---|
| | | Инфантильная форма болезни Помпе | Болезнь Помпе с поздним началом |
| Со стороны | часто | | Гиперчувствительность |

| | | | |
|---|---|---|---|
| иммунной системы | | | |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | очень часто | Тахикардия<br>Приливы | |
| | часто | Цианоз<br>Гипертензия<br>Бледность | Приливы |
| | ** | Остановка сердца<br>Брадикардия<br>Гипотензия<br>Сосудистый спазм | |
| Со стороны нервной системы | часто | Тремор | Головокружение<br>Парестезии<br>Головная боль* |
| Психические нарушения | часто | Ажитация | |
| | ** | Беспокойство | |
| Со стороны органов чувств | ** | Коньюктивит | |
| Со стороны дыхательной системы | очень часто | Учащенное дыхание<br>Кашель | |
| | часто | | Чувство сдавления в горле |
| | ** | Остановка дыхания<br>Апноэ<br>Респираторный дистресс синдром<br>Бронхоспазм<br>Хрипы<br>Отек глотки<br>Одышка<br>Стридор | |
| Со стороны пищеварительной | очень часто | Рвота | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| системы | часто | Позывы на рвоту<br>Тошнота | Диарея<br>Рвота<br>Тошнота* |
| | ** | Боль в животе | |
| Со стороны кожных покровов | очень часто | Крапивница<br>Сыпь | |
| | часто | Эритема<br>Пятнисто-папулезная сыпь<br>Пятнистая сыпь<br>Папулезная сыпь<br>Зуд | Крапивница<br>Папулезная сыпь<br>Зуд<br>Гипергидроз |
| | ** | Периорбитальный отек<br>Мраморность кожи<br>Повышенное слезотечение<br>Гипергидроз | |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата | часто | | Мышечные спазмы<br>Мышечные подергивания<br>Миалгия |
| | ** | Артралгия | |
| Со стороны мочевыделительной системы | ** | Нефротический синдром<br>Протеинурия | |
| Прочие нарушения и осложнения в месте введения | очень часто | Снижение насыщения кислородом<br>Пирексия | |
| | часто | Увеличение частоты сердечных сокращений<br>Повышение артериального давления<br>Повышение температуры тела | Повышение артериального давления<br>Пирексия<br>Дискомфорт в грудной клетке |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Раздражительность<br>Озноб | Периферический отек<br>Локальный отек<br>Утомляемость*<br>Ощущение жара |
| | ** | Боль в грудной клетке<br>Отек лица<br>Похолодание конечностей<br>Болезненность в месте инфузии<br>Реакции в месте инфузии | |

* Явления регистрировались чаще в плацебо-группе

** НЛР, оценка частоты которых невозможна, полученные дополнительно в постмаркетинговых и неконтролируемых клинических исследованиях, программах расширенного доступа. Небольшое число пациентов (< 1%) в ходе клинических исследований и при коммерческом использовании препарата перенесли анафилактический шок и/или остановку сердца во время инфузии препарата Майозайм®, что потребовало проведения реанимационных мер. Реакции обычно развивались вскоре после начала инфузии, в основном, в виде комбинации отеков, респираторных, сердечно-сосудистых, и/или кожных симптомов. У нескольких пациентов с умеренными, тяжелыми или с рецидивирующими ИР, включая одного пациента, перенесшего анафилактическую реакцию, был отмечен положительный результат на наличие специфических IgE антител к препарату Майозайм®.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Исследований о взаимодействии алглюкозидазы альфа с другими лекарственными препаратами не проводилось. Поскольку алглюкозидаза альфа представляет собой рекомбинантный человеческий белок, лекарственные взаимодействия посредством цитохрома Р450 маловероятны.

В отсутствие исследований совместимости препарат Майозайм®, нельзя смешивать с другими медицинскими препаратами.

Следует сообщить врачу о всех препаратах, которые вы принимаете.

Майозайм® можно применять с другими лекарственными препаратами только в том случае, если это рекомендовано врачом.

**Указание возможности и особенностей медицинского применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания**

Майозайм® не следует применять во время беременности, если нет абсолютных показаний. Потенциальный риск для человека неизвестен. Исследований о применении алглюкозидазы альфа у беременных женщин не проводилось, но исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность.

Клинические данные о влиянии алглюкозидазы альфа на фертильность отсутствуют.

Алглюкозидаза альфа может выделяться с грудным молоком. При применении препарата Майозайм® рекомендуется прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о влиянии алглюкозидазы альфа через грудное молоко на новорожденных отсутствуют.

**Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами**

Исследований о влиянии на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами не проводилось. В день проведения внутивенной инфузии следует соблюдать особую осторожность в связи с возможным головокружением.

**Форма выпуска**

Лиофилизат в количестве, эквивалентном 50 мг активного вещества, во флакон из стекла I-го типа вместимостью 20 мл, укупоренный пробкой резиновой силиконизированной и обжатый колпачком алюминиевым шести – или восьмигранным с пластиковой крышкой.

Флаконы с лиофилизатом помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению. По 1, 10 или 25 флаконов в пачке.

Примечание: допускается использование хлор - или бромбутиловых резиновых силиконизированных пробок, а также аналогичных пробок с фторполимерным покрытием на верхней поверхности пробки, не контактирующей с содержимым флакона.

**Условия хранения**

При температуре от 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**При уничтожении неиспользованных упаковок препарата специальных мер предосторожности не требуется.**

Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать согласно официальным местным требованиям.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

**Фирма-производитель (выпускающий контроль качества):**

- Джензайм Лтд. Адрес: 37 Холлэндс Роуд, Хаверхилл, Суффолк, CB9 8PU, Великобритания

или

- Джензайм Ирландия Лимитед. Адрес: ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотефорд, Ирландия

**Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата** 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

По доверенности от Представительства АО «Санофи-авентис груп»

Генеральный директор

ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА» Р.В. Иванов