МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002290-200515
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Майозайм®

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг

Фирма-производитель (выпускающий контроль качества):
Джензайм Лтд, Великобритания

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 200515 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**Фармакодинамика** Болезнь Помпе – это редкая прогрессирующая метаболическая миопатия, заканчивающаяся смертельным исходом, в мире ее частота составляет около 1 случая на 40,000. Другие названия болезни Помпе: болезнь накопления гликогена II типа (GSD-II), дефицит кислой мальтазы (AMD) и гликогеноз II типа. Болезнь Помпе относится к лизосомальным болезням накопления, так как она возникает в результате дефицита природной лизосомальной гидролазы, кислой α-глюкозидазы (КАГ), которая обеспечивает распад гликогена до глюкозы. Недостаток этого фермента вызывает

Старая редакция	Новая редакция
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	накопление гликогена в различных тканях, особенно - в сердце, дыхательных и скелетных мышцах, приводя к развитию гипертрофической кардиомиопатии и прогрессирующей мышечной слабости, включая нарушение функции дыхания. Клинический спектр проявлений болезни Помпе характеризуется ее различными формами - от быстро прогрессирующей младенческой, или инфантильной (появление симптомов в течение первого года жизни, прогнозируемая продолжительность жизни очень коротка), до медленно прогрессирующей формы с поздним началом заболевания. Младенческая форма болезни Помпе характеризуется массивным отложением гликогена в сердце и скелетных мышцах, что всегда приводит к развитию быстро прогрессирующей кардиомиопатии, генерализованной мышечной слабости и гипотонии. Развитие двигательных навыков часто полностью останавливается или в случае достижения определенного этапа их развития, они впоследствии утрачиваются. Смерть возникает главным образом из-за сердечной и/или дыхательной недостаточности до достижения возраста 1 года. В ретроспективном исследовании естественного течения болезни у пациентов с младенческой формой болезни Помпе (n=168) средний возраст начала появления симптомов составлял 2.0 месяца, а средний

Старая редакция	Новая редакция
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	возраст смертельного исхода составлял 9.0 месяцев. Коэффициент выживаемости по Каплан-Майеру в возрасте 12, 24 и 36 месяцев составлял, соответственно, - 26%, 9% и 7%. Был описан нетипичный, более медленно прогрессирующий вариант младенческой формы болезни Помпе, характеризующийся менее тяжелой кардиомиопатией и поэтому - более длительной продолжительностью жизни. Клинические проявления болезни Помпе с поздним началом впервые могут появляться в период новорожденности, детского, подросткового возраста или даже во взрослом возрасте. Эта форма болезни прогрессирует намного медленнее, чем младенческая форма. Обычно она характеризуется наличием остаточной активности КАГ, достаточной для предупреждения развития кардиомиопатии, однако некоторые изменения со стороны сердца были описаны приблизительно у 4% пациентов с болезнью Помпе с поздним началом. У пациентов с болезнью Помпе с поздним началом обычно отмечается прогрессирующая миопатия, главным образом проксимальных мышц пояса верхних и нижних конечностей, а также различной степени нарушения функции дыхания, в конечном итоге прогрессирующие до абсолютной потери трудоспособности и/или необходимости

Старая редакция	Новая редакция
эффективности препарата Майозайм® в данной группе пациентов пока ограничены.	проводить искусственную вентиляцию легких. Период прогрессирования заболевания очень вариабелен и его нельзя спрогнозировать: у некоторых пациентов рано возникают нарушения функции скелетных и дыхательных мышц, что приводит к потере способности передвигаться и дыхательной недостаточности; у других прогрессирование происходит медленнее, и еще есть группа больных, у которых отмечается несоответствие прогрессирования заболевания при сравнении изменений со стороны скелетных и дыхательных мышц. Механизм действия Предполагается, что Майозайм восстанавливает активность лизосомальной КАГ, приводя к стабилизации или восстановлению функций сердца и скелетных мышц (включая дыхательные мышцы). Вследствие наличия гематоэнцефалического барьера и размера молекулы фермента, маловероятен захват алглюкозидазы альфа на уровне центральной нервной системы. Клиническая эффективность и безопасность *Младенческая форма болезни Помпе; клиническое исследование с пациентами в возрасте 6 месяцев и менее* Безопасность и эффективность Майозайма была оценена в базовом ретроспективном рандомизированном открытом исследовании у 18 пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
	младенческой формой заболевания, не требующих дыхательной поддержки, в возрасте 6 месяцев и менее на момент начала проведения терапии. Ретроспективная группа, не получавшая терапии, была подобрана в соответствии с базовой исследуемой группой, ее данные были взяты из ретроспективного исследования с изучением естественного течения болезни (n=42) пациентов с младенческой формой болезни Помпе. Пациенты были рандомизированы для получения 20 мг/кг либо 40 мг/кг препарата однократно раз в две недели в течение 52 недель. После 52 недель 16 из этих 18 пациентов были включены в фазу продолжения клинического исследования для последующего получения терапии в той же дозе, и общая продолжительность терапии составила около трех лет (150 недель). Первичной конечной точкой была доля живых пациентов, не находящихся на ИВЛ. Однако выживаемость у больных, не находящихся на ИВЛ, не регистрировалась в ретроспективном когортном исследовании, поэтому сравнить эти конечные точки не представлялось возможным. После 52 недель терапии все 18 пациентов, получавший Майозайм, были живы, а 15 из них были живы и не находились на ИВЛ, в то время как в ретроспективном когортном исследовании живым в возрасте 18 месяцев был только 1 из 42 пациентов. Два пациента погибли и не вошли к продолжение

Старая редакция	Новая редакция
	клинического исследования. По прошествии 104 недель терапии все 16 пациентов, вошедших в фазу продолжения клинического исследования, были живы, а 10 из этих 16 не находились на ИВЛ. В конце исследования (индивидуальная продолжительность терапии пациента колебалась от 60 до 150 недель; средний период последующего наблюдения составил 119 недель) 14 из 16 пациентов были живы, а 9 из 16 пациентов были живы и не находились на ИВЛ. Один пациент погиб после окончания исследования, а другой - после выхода из исследования. Сравнение кривых выживаемости от момента постановки диагноза относительно ретроспективной группы пациентов с естественным течением болезни, не получавших терапию, было проведено с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Пациенты, получавшие Майозайм, продемонстрировали увеличение продолжительности жизни в сравнении с пациентами, не получавшими терапию (см. таблицу 1). Таблица 1: Результаты оценки конечной точки выживаемости с помощью регрессионной модели Кокса

Пациенты, получавшие лечение	Данные группы сравнения из ретроспективного исследования	Конечная точка	Отношение рисков эффективности терапии	95% доверительный интервал	р-величина

Старая редакция	Новая редакция

N=18	N=42	Выживаемость	0.05	(0.015, 0.147)	<0.0001

Примечание: Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, включающие терапию как изменяемую во времени ковариату, а также возраст постановки диагноза и возраст появления симптомов заболевания.
В начале исследования возраст пациентов составлял 6 месяцев и менее.
Пациенты из группы ретроспективного исследования, не получавшие терапию, родились в 1993 и позже.

Эхокардиографические показатели кардиомиопатии улучшились, что проявлялось уменьшением массы левого желудочка (МЛЖ). По прошествии 52 недель терапии МЛЖ снизилась, по сравнению с исходной, у всех 14 пациентов и была в нормальных пределах у 3 из этих 14 пациентов. После первого года (от 64 до 130 недель) терапии МЛЖ также снизилась у 8 пациентов. На 104 неделе терапии имелись в наличии результаты оценки 8 пациентов, из которых у 5 она уменьшилась до нормальных пределов.

Как было определено по баллам развития двигательных функций согласно возрастным эквивалентам Шкалы развития двигательных функций у новорожденных Альберта (AIMS), у семи из 18 пациентов в период исследования было отмечено усиление развития двигательных навыков, а к моменту последней оценки в исследовании они уже самостоятельно ходили (индивидуальная продолжительность терапии у пациентов колебалась от 52 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 94 недели). У других 4 пациентов в период

Старая редакция	Новая редакция
	исследования было отмечено увеличение двигательных навыков, а на момент последней оценки, проводимой в исследовании, они уже могли самостоятельно сидеть (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 78 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 110 недель), хотя функционально они не использовали ноги. У оставшихся 7 пациентов не было отмечено клинически значимого улучшения двигательных навыков или они были не способны поддерживать увеличение числа двигательных навыков, у них было отмечено ограниченное число движений на момент оценки в конце исследования (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 52 до 142 недель; средний период последующего наблюдения составил 103 недели). По прошествии 52 недель терапии у 14 из 18 пациентов (77.8%) сохранились или улучшились показатели отношения массы тела к возрасту (выше 3го перцентиля), у 14 из 15 (93.3%) они были выше 3го перцентиля по длине тела, а у 12 из 15 (80.0%) они были выше 3го перцентиля по показателю окружности головы. На втором году терапии у 15 из 17 пациентов отмечалось продолжающееся улучшение показателей отношения массы тела к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 78 до 142 недель;

Старая редакция	Новая редакция
	средний период последующего наблюдения составил 111 недель), у 10 из 16 пациентов отмечалась положительная динамика показателя отношения длины тела к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 90 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 113 недель), а у 11 из 15 пациентов отмечалось последующее улучшение показателей отношения окружности головы к возрасту (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 90 до 130 недель; средний период последующего наблюдения составил 110 недель). На 104 неделе терапии у всех 13 пациентов (данные для которых имелись) сохранились или улучшились показатели отношения массы тела к возрасту (выше 3го перцентиля), у всех 12 пациентов (данные для которых имелись) результаты были выше 3го перцентиля по длине тела и у всех 12 пациентов они были выше 3го перцентиля по окружности головы. Анализ эффективности не выявил значимых различий между 2 группами дозирования относительно выживаемости, выживаемости без пребывания на ИВЛ и выживаемости без использования вентиляции легких, снижения МЛЖ, увеличении показателей роста и приобретения двигательных навыков. На основе этих результатов рекомендована доза 20 мг/кг 1 раз в две недели. *Младенческая форма болезни Помпе; клиническое исследование у пациентов в*

Старая редакция	Новая редакция
	возрасте от 6 месяцев до 3,5 лет Второе открытое клиническое исследование, также оценивающее безопасность и эффективность Майозайма у 21 пациента с преобладанием атипичного варианта инфантильной формы болезни Помпе, возраст которых колебался от 6 месяцев до 3,5 лет на момент начала терапии. Пациенты получали Майозайм в дозе 20 мг/кг 1 раз в две недели в течение 52 недель, за исключением 8 пациентов, получавших 40 мг/кг после не менее 26 недель терапии. По прошествии 52 недель все пациенты продолжили лечение, общая длительность которого составила более 3 лет (168 недель с медианой в 121 неделю). Первичной конечной точкой в базовом исследовании был процент выживших пациентов. По прошествии 52 недель терапии 16 из 21 пациента (76.2%), получавших терапию Майозаймом, были живы. После 104 недели терапии 14 из 21 пациента были живы (66.7%), а 1 пациент был жив, но прекратил участие в исследовании. Такие пропорции сохранялись до конца исследования (индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 1 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 109 недель). В группе ретроспективного исследования, не получавшей терапию, 5 из 47 пациентов (для которых имелись данные) (10.6%) были живы в возрасте 30 месяцев (2.5 года).

Старая редакция	Новая редакция
	Выживаемость у пациентов, получавших терапию, была сравнена с выживаемостью в сходной группе ретроспективного исследования, не получавшей терапию с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (см. таблицу 2).

Таблица 2: Результаты оценки конечной точки – выживаемости с помощью регрессионной модели

Пациенты, получавшие лечение	Данные группы сравнения из ретроспективного исследования	Конечная точка	Отношение рисков эффективности терапии	95% доверительный интервал	p-величина
N=21	N=48	Выживаемость	0.301	(0.112, 0.804)	<0.0166

Примечание: Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, включающие терапию как изменяемую во времени ковариату, а также возраст постановки диагноза и возраст появления симптомов заболевания.
В начале исследования возраст пациентам составлял от 6 месяцев до 3,5лет.
Пациенты из группы ретроспективного исследования, не получавшие терапию, родились в 1995 г. и позже.

Дополнительные данные по эффективности показали, что из 16 пациентов, которые на исходном уровне не находились на ИВЛ, остались таковыми и после 104 недель терапии. 9 оставшихся пациентов либо погибли (5 пациентов), либо находились на ИВЛ (4 пациента). У всех 5 пациентов, у которых проводилась инвазивная ИВЛ на исходном уровне, сохранялась потребность в ее продолжении на протяжении всего

Старая редакция	Новая редакция
	исследования (4 пациента остались живыми после 104 недель, 1 погиб). По прошествии 52 недель терапии МЛЖ снизилась по сравнению с исходным уровнем у всех 12 пациентов (для которых имелись данные) и была в нормальных пределах у 6 из этих 12 пациентов. После первого года (от 58 до 168 недель) терапии МЛЖ также снизилась у 9 из 12 пациентов (для которых были данные). На 104 недели терапии результаты оценки МЛЖ были доступны только для 10 пациентов, у 9 из которых она снизилась до границ нормы. По прошествии 52 недель терапии у 3 из 8 пациентов было отмечено усиление развития двигательных навыков по сравнению с исходным уровнем, что было определено по исходным баллам и баллам оценки возрастного эквивалента по сравнению с исходным уровнем по AIMS. У шести из 11 пациентов (для которых имелись данные) продолжали улучшаться характеристики двигательной активности и по прошествии 52 недель (индивидуальная продолжительность терапии у пациента колебалась от 58 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 121 неделю), включая 3 пациентов, способных ходить, и 3 пациентов, способных только сидеть к последнему визиту исследования. Оставшиеся 5 пациентов не показали каких-либо значимых изменений в развитии двигательных навыков по прошествии 52 недель

Старая редакция	Новая редакция
	(индивидуальная продолжительность терапии колебалась от 104 до 168 недель; средний период последующего наблюдения составил 140 недель), включая 4 пациентов без значимых двигательных навыков в любом из оцениваемых положений и 1 пациента, способного только сидеть на момент последнего визита исследования. Подавляющее большинство пациентов с младенческой формой болезни Помпе, получавших терапию Майозаймом, продемонстрировали улучшение функции сердца, а также стабилизацию и улучшение показателей роста. Однако ответная реакция на лечение в отношении двигательной активности и функции дыхания была более разнообразной. У пациентов с младенческой формой болезни Помпе, у которых было отмечено улучшение двигательных навыков, в большей степени сохранялась двигательная функция и меньшее содержание гликогена в четырехглавой мышце на бейзлайне. Необходимо отметить, что большая доля пациентов с лучшими исходами по двигательной активности продемонстрировали стабилизацию или улучшение показателей роста (масса тела), в то время как у большинства пациентов, несмотря на исходные характеристики и изменение показателей двигательной активности, наблюдалось обратное развитие кардиомиопатии согласно Z-показателю МЛЖ. Большинство результатов показали, что

Старая редакция	Новая редакция
	ранняя постановка диагноза и лечение на ранней стадии заболевания могут являться критическими точками для достижения лучших исходов у пациентов с младенческой формой болезни Помпе. *Болезнь Помпе с поздним началом; базовое клиническое исследование* Безопасность и эффективность Майозайма была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 90 пациентов с болезнью Помпе с поздним началом, возраст которых колебался от 10 до 70 лет в начале терапии, все они ранее не получали ферментозаместительной терапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали соответственно Майозайм 20 мг/кг (n=60) или плацебо (n=30) 1 раз в две недели в течение 78 недель (18 месяцев). Комбинированной первичной точкой оценки эффективности была способность пройти определенное расстояние (метры) за 6 минут (тест с 6-минутной ходьбой, 6MWT) и % предполагаемой ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) в положении сидя. После 78 недель пациенты, получавшие Майозайм, продемонстрировали улучшение показателей ходьбы на расстояние по данным 6MWT и стабилизацию функции легких по данным % предполагаемой ФЖЕЛ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Расстояние, пройденное за 6 минут, в среднем увеличилось на 15.0 метров у

Старая редакция	Новая редакция

пациентов, получавших Майозайм, и снизилось в среднем на 7,5 метра у пациентов, получавших плацебо, что указывало на статистическую достоверность эффекта терапии Майозаймом в сравнении с плацебо (p=0.0283). % предполагаемой ФЖЕЛ изменился в среднем на 0.0 у пациентов, получавших Майозайм, и снизился в среднем на 3% у пациентов, получавших плацебо, указывая на статистическую достоверность эффекта проводимой терапии (p=0.0026). Результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3: Изменения по сравнению с исходным уровнем: оценка эффективности в плацебоконтролируемом исследовании

		Майозайм (N = 60)	Плацебо (N = 30)
Расстояние, пройденное в 6-минутном тесте ходьбы (метров)			
До проведения лечения (исходный уровень)	Среднее ± СКО Медиана	332.20 ± 126.69 360.0	317.93 ± 132.29 339.0
78 неделя/последнее наблюдение	Среднее ± СКО Медиана	357.85 ± 141.32 367.5	313.07 ± 144.69 307.0
Изменения на 78 неделе/при последнем наблюдении по сравнению с исходным уровнем*	Среднее ± СКО Медиана	26.08 ± 64.41 15.0	-4.87 ± 45.24 -7.5
Критерий Вилкоксо	p-величина	0.0283	

Старая редакция	Новая редакция

на-Манна-Уитни			
Форсированная жизненная емкость легких (% предполагаемой нормы)			
До проведения лечения (исходный уровень)	Среднее ± СКО Медиана	55.43 ± 14.44 53.5	53.00 ± 15.66 49.0
78 неделя/последнее наблюдение	Среднее ± СКО Медиана	56.67 ± 16.17 55.5	50.70 ± 14.88 49.0
Изменения на 78 неделе/при последнем наблюдении по сравнению с исходным уровнем*	Среднее ± СКО Медиана	1.25 ± 5.55 0.0	-2.3 ± 4.33 -3.0
Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни	p-величина	0.0026	
*Один пациент, для которого не было получено данных после оценки на исходном уровне, был исключен из анализов.			

Болезнь Помпе с поздним началом; другие клинические исследования и анализы

Исследователями были также проведены три независимых открытых неконтролируемых исследования Майозайма:

- Одно исследование было проведено в Италии и включало 74 пациента с поздним началом заболевания с периодом последующего наблюдения, длящимся до 48 месяцев.
- Одно исследование, проведенное в Германии, включало 38 пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
	поздним началом болезни с периодом последующего наблюдения, длящимся 36 месяцев. • Одно исследование было проведено в Нидерландах и включало 69 пациентов с поздним началом заболевания с периодом последующего наблюдения, длящимся до 23 месяцев. Эти три исследования Майозайма (с периодом последующего наблюдения не менее 3 лет в двух исследованиях и в среднем 23 месяца в другом исследовании) продемонстрировали стабилизацию или улучшение двигательной активности и стабилизацию функции дыхания. В исследовании с 69 пациентами с поздним началом заболевания, проведенном в Нидерландах, применение Майозайма привело к увеличению мышечной силы пациентов. Однако функция мышц улучшилась только у пациентов, не зависимых от инвалидного кресла, и у тех, у которых мышечная слабость была менее выражена. В двух других открытых клинических исследованиях Майозайма с периодом последующего наблюдения, длящимся до 24 месяцев, с участием десяти пациентов с тяжелой формой болезни Помпе с поздним началом (нарушение двигательной функции средней и тяжелой степени и ИВЛ) были показаны различные ответные реакции по показателям двигательной функции и

Старая редакция	Новая редакция
	функции дыхания, главным образом, - в форме умеренного улучшения (AGLU03105, AGLU04107). В открытом клиническом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения Майозайма у 5 пациентов с болезнью Помпе с поздним началом, возраст которых находился в диапазоне от 5 до 15 лет на момент начала терапии (AGLU02804). Пациенты получали Майозайм в дозе 20 мг/кг один раз в две недели в течение 26 недель. Все пациенты свободно передвигались и всем, за исключением одного пациента, не требовалось никакой дыхательной поддержки (1 пациенту требовалась неинвазивная вентиляция ночью). Из 3 пациентов со значительными изменениями со стороны легких на момент скрининга/исходного уровня (% предполагаемой форсированной жизненной емкости легких в положении сидя колебался от 58 до 67%), у двух было продемонстрировано клинически значимое улучшение ФЖЕЛ (+11.5% и +16.0%) в положении сидя к 26 неделе. Оценка двигательной активности дала различные результаты. Десять пациентов с прогрессирующей болезнью Помпе с поздним началом (т.е. 10/10 зависимых от инвалидного кресла, и 9/10 на вентиляции легких) в возрасте 9-54 лет получали терапию алглюкозидазой альфа в дозе 20-40 мг/кг один раз в две

Старая редакция	Новая редакция
	недели в течение различных периодов времени - от 6 месяцев до 2,5 лет. Улучшения со стороны легких, отмеченные у пациентов, включали явные улучшения ФЖЕЛ до 35% у одного пациента, и значимое снижение числа часов пребывания на вентиляции легких у 2 пациентов. У некоторых пациентов наблюдались положительные эффекты лечения в отношении двигательной активности, включая восстановление утраченных двигательных навыков. Только один пациент перестал быть зависимым от инвалидного кресла. В этой группе пациентов показатели ответной реакции в отношении двигательной функции также варьировали. Регистр пациентов с болезнью Помпе Врачам и медицинским работникам рекомендуется регистрировать пациентов с болезнью Помпе на сайте www.PompeRegistry.com. В данном регистре собраны анонимные данные по пациентам. Целью создания регистра пациентов с болезнью Помпе было улучшение понимания болезни Помпе и мониторинг эффективности ферментзаместительной терапии в динамике, с основной целью улучшения клинических исходов заболевания у данных пациентов.
Фармакокинетика Клинические исследования пациентов с инфантильной формой болезни Помпе	**Фармакокинетика** *Младенческая форма болезни Помпе* В базовом клиническом исследовании,

Старая редакция	Новая редакция
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_{∞}) 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.	включавшем 18 пациентов, проводилась оценка фармакокинетических свойств алглюкозидазы альфа у 15 пациентов с младенческой формой болезни Помпе (возраст всех был менее 6 месяцев на момент начала терапии), которые получали препарат в дозе 20 мг/кг и 40 мг/кг в форме инфузии длительностью соответственно около 4 – 6,5 часов. <u>Распределение и выведение</u> После первой и шестой инфузии Майозайма средние максимальные концентрации в плазме крови (C_{max}) колебались от 178.2 до 263.7 мкг/мл соответственно в группах с дозами в 20 мг/кг и 40 мг/кг. Средняя площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{∞}) колебалась от 977.5 до 1,872.5 мкг•час/мл соответственно в группах с дозами 20 мг/кг и 40 мг/кг. Средний клиренс плазмы (CL) составил 21.4 мл/час/кг, а средний объем распределения в равновесном состоянии (Vss) был 66.2 мг/кг в обеих группах с небольшой вариабельностью между пациентами, составляющей соответственно 15% и 11%. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составил 2.75 часов в обеих группах. <u>Линейность/ отсутствие линейности</u> Фармакокинетические свойства были пропорциональны дозе и не изменялись во времени. Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была также оценена в отдельном исследовании с участием 21 пациента с

Старая редакция	Новая редакция
	младенческой формой болезни Помпе (возраст всех пациентов был от 6 месяцев до 3,5 лет на момент начала терапии); пациенты получали алглюкозидазу альфа в дозе 20 мг/кг. У 12 пациентов (данные для которых были известны) показатели AUC_{∞} и C_{max} приблизительно соответствовали тем, которые наблюдались в группе с дозой в 20 мг/кг в базовом исследовании. t½, составляющий приблизительно 2 – 3 часа, также соответствовал этой группе пациентов. *Болезнь Помпе с поздним началом* Фармакокинетика алглюкозида альфа была оценена в исследовании с участием 5 пациентов с поздним началом болезни Помпе в возрасте от 6 до 15 лет, получавших алглюкозидазу альфа в дозе 20 мг/кг один раз в две недели. Не было отмечено различий в фармакокинетических свойствах алглюкозидазы альфа у этих пациентов с поздним началом заболевания по сравнению с пациентами с младенческой формой болезни. Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была исследована в популяционном анализе с 32 пациентами с поздним началом болезни Помпе из рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, возраст которых находился в диапазоне от 21 до 70 лет, которые получали Майозайм 20 мг/кг один раз в две недели. AUC_{∞} и C_{max} были сходными при измерении на 0, 12 и 52 неделе, указывая на то, что

Старая редакция	Новая редакция
	фармакокинетика алглюкозидазы альфа не зависит от времени (Таблица 4). Распределение и выведение Таблица 4: Фармакокинетика алглюкозидазы альфа после первой инфузии и после 12 и 52 недель терапии

Показатель	0 неделя	12 неделя	52 неделя
C_{max} (мкг/мл)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} (мкг•час/мл)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (мл/час/кг)	8.1 ± 1.8	8.9 ± 2.3	8.2 ± 2.4
Vss (мл/кг)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Эффективный период полувыведения (час)	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.4

	Нет данных о том, что наличие антител класса IgG к алглюкозидазе альфа влияет на фармакокинетические свойства препарата. Более высокий средний клиренс, меньший показатель средней AUC_{∞} и меньшая средняя C_{max} наблюдались у 5 пациентов, у которых была выявлена положительная реакция на ингибирование захвата фермента клетками. Однако нет данных о явной связи ингибирования захвата и комбинированными первичными конечными точками эффективности
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	**Показания для применения** Майозайм показан в качестве средства длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе (недостаточность кислой α-глюкозидазы).

Старая редакция	Новая редакция
Помпе доказательства эффективности ограничены.	Майозайм может применяться у взрослых и детей любого возраста.
Противопоказания для применения Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата	**Противопоказания для применения** Угрожающая жизни гиперчувствительность (анафилактическая реакция) к действующему веществу или к одному из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав», в случае если повторная инфузия препарата дала неблагоприятный результат.
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.	**Режим дозирования** 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.

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>Инструкция по восстановлению и разведению препарата</u> 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	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. <u>Инструкция по восстановлению и разведению препарата</u> Майозайм восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для в/в инъекций и затем вводят путем в/в инфузии. Восстановление и разведение должны проводиться в соответствии с принятыми нормами, главным образом в отношении асептики. Вследствие белковой природы препарата может произойти образование механических включений в восстановленном растворе и в готовых пакетах для инфузии. Таким образом, для введения рекомендуется использовать проходной фильтр, обладающей низкой белковосвязывающей активностью. Было показано, что применение фильтра с диаметром пор 0,2 мкм приводит к удалению видимых частиц и не приводит к потерям белка или его активности. На основании индивидуального для

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациента режима дозирования (мг/кг) необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника для того, чтобы температура достигла значения комнатной (приблизительно в течение 30 минут). Каждый флакон Майозайма предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должно проводиться в асептических условиях Восстановление Содержимое каждого флакона Майозайма на 50 мл восстанавливают добавлением 10,3 мл воды для инъекций. Добавляют воду для инъекций медленно, по каплям по стенке флакона, а не прямо на лиофилизат, после чего осторожно наклоняют флакон. Нельзя переворачивать, вращать или взбалтывать содержимое флакона. Объем восстановленного раствора составляет 10,5 мл с содержанием действующего вещества 5 мг/мл, он должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым и может содержать частицы в форме тонких белых полос или прозрачных нитей. Провести визуальный контроль на наличие механических включений и изменения цвета. Если при промежуточном контроле были выявлены посторонние частицы, отличные от описанных выше, или в случае изменения цвета раствора, его нельзя использовать. pH восстановленного раствора —

Старая редакция	Новая редакция
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	приблизительно 6,2. После восстановления необходимо сразу же развести содержимое флаконов (см. ниже). Разведение Восстановленный раствор содержит 5 мг алглюкозидазы альфа в 1 мл. Извлекаемый объем восстановленного раствора из каждого флакона составляет 10,0 мл (для дозировки 50 мг). Далее его необходимо развести следующим образом: медленно извлекается восстановленный раствор из каждого флакона до получения объема согласно необходимой пациенту дозе. Рекомендованная конечная концентрация алглюкозидазы в пакете для инфузии составляет от 0,5 мг/мл до 4 мг/мл. Удалить воздух из пакета. Так же извлечь равный объем раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0.9 %) для в/в инъекций, который будет замещен восстановленным Майозаймом. Медленно ввести восстановленный Майозайм прямо в раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для в/в инъекций. Осторожно перевернуть или помять пакет для инфузий для смешивания разведенного раствора. Не взбалтывать или не трясти пакет для инфузий. Рекомендуется начинать вводить раствор в течение трех часов после разведения. Общее время от момента восстановления и до завершения инфузии не должно превышать 24 часов. Весь неиспользованный препарат и остаточные материалы должны быть

Старая редакция	Новая редакция
отходы следует утилизировать согласно местным требованиям.	уничтожены в соответствии с установленными требованиями.
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	**Меры предосторожности при применении** <u>Гиперчувствительность/анафилактические реакции</u> При проведении инфузий Майозайма у пациентов с инфантильной формой болезни Помпе и у пациентов с поздним началом заболевания сообщалось о серьезных и угрожающих жизни анафилактических реакциях, включающих анафилактический шок (см. раздел «Противопоказания к применению»). Вследствие возможности развития тяжелых реакций на инфузию Майозайма должны быть подготовлены соответствующие средства медицинского обеспечения, включающие оборудование для сердечно-легочной реанимации. При развитии тяжелой реакции гиперчувствительности и анафилактической реакции необходимо немедленно прекратить инфузию Майозайма и начать проводить соответствующую терапию. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты по проведению интенсивной терапии анафилактических реакций. <u>Реакции на инфузию</u> В клинических исследованиях приблизительно у половины пациентов с ранним началом и у 28% пациентов с поздним началом болезни Помпе, получавших Майозайм, развились реакции

Старая редакция	Новая редакция
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	на инфузию. Реакции на инфузию определяются как любые нежелательные явления, возникшие во время инфузии или в течение нескольких часов после нее. Некоторые реакции были тяжелыми. У пациентов с младенческой формой болезни Помпе, получавших более высокую дозу (40 мг/кг), отмечалась тенденция к увеличению числа симптомов при развитии реакции на инфузию. Было показано, что у пациентов с инфантильной формой болезни Помпе, у которых появились высокие титры антител IgG, был больший риск более частого появления реакций на инфузию. Пациенты с острыми заболеваниями (например, пневмония, сепсис) во время введения препарата имели более высокий риск появления реакции на инфузию. Необходимо уделять должное внимание клиническому состоянию пациента перед введением Майозайма. Необходим тщательный контроль состояния пациентов. У пациентов в случае развития реакций на инфузию (и, в частности, анафилактических реакций) при повторном назначении Майозайма терапия должна проводиться с осторожностью (см. разделы «Противопоказания к применению» и «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата»). Легкие и преходящие эффекты могут не требовать проведения терапии или прекращения инфузии. Снижение скорости инфузии, временное прерывание инфузии

Старая редакция	Новая редакция
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	или предварительное применение таких средств, как пероральные антигистаминные препараты и/или жаропонижающие и/или глюкокортикоиды, эффективно купируют большинство реакций. Реакции на инфузию могут развиться в любой момент в период проведения инфузии Майозайма, чаще всего в течение 2 часов после нее, и они наиболее вероятны при высокой скорости инфузии. У пациентов с болезнью Помпе в поздней стадии может быть нарушены функции сердца и дыхательной системы, что может предрасполагать к более высокому риску появления тяжелых осложнений реакций на инфузию. Эти пациенты должны подвергаться тщательному контролю во время введения Майозайма. <u>Антигенные свойства</u> В клинических исследованиях у большинства пациентов антитела к алглюкозидазе альфа класса IgG появлялись обычно уже в течение первых 3 месяцев терапии. Таким образом, предполагается, что у всех пациентов, получающих терапию Майзаймом, развивается сероконверсия. Тенденция к появлению более высоких титров антител IgG наблюдалась у пациентов с младенческой формой заболевания, получающих более высокую дозу препарата (40 мг/кг). Не было отмечено корреляции между возникновением реакции на инфузию и временем появления антител IgG. Ограниченное число пациентов с антителами IgG показали положительную

Старая редакция	Новая редакция
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.**	реакцию в исследованиях *in vitro* на ингибирующие эффекты. Вследствие редкости возникновения данного состояния и ограниченного количества имеющихся в настоящее время данных, влияние образования антител IgG на безопасность и эффективность еще не было окончательно установлено. Вероятность неблагоприятного исхода и развития высоких и длительно сохраняющихся титров антител IgG оказалась выше среди пациентов с отрицательной реакцией на CRIM (Cross Reactive Immunologic Material - перекрестно реагирующий иммунологический материал; пациенты, у которых методом вестерн-блоттинга не было обнаружено эндогенного белка GAA), чем среди CRIM-положительных пациентов (пациенты, у которых методом вестерн-блоттинга был обнаружен эндогенный белок GAA). Однако высокие и длительно сохраняющиеся титры антител класса IgG также появлялись у некоторых CRIM-положительных пациентов. Считается, что причина неблагоприятного клинического исхода и появления высокого и длительно сохраняющегося титра антител зависит от многих факторов. Рекомендуется регулярно определять титры антител класса IgG. У пациентов, у которых были отмечены реакции гиперчувствительности, можно также провести исследование на антитела класса IgE к алглюкозидазе альфа и другим медиаторам анафилаксии. Пациенты, у

Старая редакция	Новая редакция
	которых появились антитела класса IgE к алглюкозидазе альфа, имеют более высокий риск появления реакции на инфузию при повторном назначении Майозайма (см. раздел «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата»). Таким образом, за этими пациентами необходимо внимательнее наблюдать при введении Майозайма. У некоторых пациентов с положительной реакций на IgE повторная инфузия Майозайма протекала благополучно при более низкой скорости инфузии и более низкой начальной дозировке; пациенты продолжали получать Майозайм под тщательным клиническим наблюдением. <u>Иммуноопосредованные реакции</u> Тяжелые кожные реакции, вероятно иммуноопосредованные, описывались при применении алглюкозида альфа, они включали язвенные и некротические поражения кожи (см. раздел «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата»). Нефротический синдром был отмечен у некоторых пациентов с болезнью Помпе, получавших алглюкозидазу альфа и имевших высокие титры антител класса IgG (≥ 102,400) (см. раздел «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата»). У этих пациентов при биопсии почек были выявлены отложения иммунных комплексов. Состояние пациентов улучшилось после

Старая редакция	Новая редакция
	прерывания терапии. Таким образом, рекомендуется периодически проводить анализ мочи у пациентов с высокими титрами антител класса IgG. При применении алглюкозидазы альфа должен проводиться контроль на наличие признаков и симптомов системных иммуноопосредованных реакций, в которые вовлекается кожа и другие органы. При появлении таких реакций встает вопрос о прекращении применения алглюкозидазы альфа и начале соответствующего лечения. Должны быть учтены риски и польза повторного назначения алглюкозидазы альфа после иммуноопосредованной реакции. У некоторых пациентов повторное назначение алглюкозидазы альфа дало благоприятный эффект, и они продолжали получать данный препарат под строгим клиническим наблюдением. <u>Иммуномодуляция</u> У пациентов с болезнью Помпе имеется риск развития инфекций дыхательных путей вследствие прогрессирования заболевания с вовлечением дыхательных мышц. Иммуносупрессивная терапия применялась в экспериментальных условиях у небольшого числа пациентов в попытке снизить или предотвратить выработку антител к алглюкозидазе альфа. Угрожающие жизни респираторные инфекции были отмечены у некоторых таких пациентов. Таким образом, лечение пациентов с болезнью Помпе с помощью

Старая редакция	Новая редакция
	иммуносупрессивной терапии в дальнейшем может повысить риск появления тяжелых инфекций дыхательных путей, поэтому в отношении данного вопроса необходимо пристальное внимание.
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.	**Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата** Обзор данных о безопасности *Младенческая форма болезни Помпе* В клинических исследованиях лечение 39 пациентов с младенческой формой болезни проводилось Майозаймом в течение более чем трех лет (168 недель с медианой в 121 неделю). Нежелательные реакции, которые были отмечены не менее чем у 2 пациентов, приведены в Таблице 5 в соответствии с системно-органными классами. Нежелательные реакции в основном были легкой и умеренной степени тяжести и практически все они возникали в период проведения инфузии или в течение 2 часов после нее (реакции на инфузию). Сообщалось о серьезных реакциях на инфузию, включающих крапивницу, хрипы при дыхании, тахикардию, сниженную сатурацию кислорода, бронхоспазм, тахипноэ, периорбитальный отек и гипертензию. *Пациенты с поздним началом болезни Помпе* В плацебоконтролируемом исследовании, длящемся 78 недель, 90 пациентов с поздним началом болезни Помпе в возрасте от 10 до 70 лет получали Майозайм или плацебо с

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

Старая редакция				Новая редакция
иммунной системы				рандомизацией в соотношении 2:1. В общем, число пациентов, у которых были отмечены нежелательные реакции, было сопоставимо в двух группах. Большинство обычно наблюдаемых нежелательных реакций были реакциями на инфузию. У незначительно большего числа пациентов в группе, получавшей Майозайм, чем в группе с плацебо, были отмечены реакции на инфузию (28% по сравнению с 23%). Большинство этих реакций были несерьезными, легкой или средней степени тяжести, и они разрешались самостоятельно. Нежелательные реакции, отмеченные не менее чем у 2 пациентов, приведены в Таблице 5. Серьезными нежелательными реакциями, описанными у 4 пациентов, получавших Майозайм, были: ангионевротический отек, ощущение дискомфорта в грудной клетке, чувство стеснения в горле, боль за грудиной несердечного генеза и суправентрикулярная тахикардия. У 2 из них реакции были IgE-опосредованными реакциями гиперчувствительности.
Со стороны сердечно-сосудистой системы	очень часто	Тахикардия Приливы		
	часто	Цианоз Гипертензия Бледность	Приливы	
	**	Остановка сердца Брадикардия Гипотензия Сосудистый спазм		
Со стороны нервной системы	часто	Тремор	Головокружение Парестезии Головная боль*	
Психические нарушения	часто	Ажитация		
	**	Беспокойство		
Со стороны органов чувств	**	Коньюктивит		
Со стороны дыхательной системы	очень часто	Учащенное дыхание Кашель		
	часто		Чувство сдавления в горле	
	**	Остановка дыхания		

<u>Перечень нежелательных реакций в форме таблицы</u>

Таблица 5. Нежелательные реакции (описанные не менее чем у 2 пациентов) и нежелательные реакции, описанные на пострегистрационном этапе, выявленные при использовании программ расширенного доступа или в неконтролируемых клинических исследованиях в соответствии с

Старая редакция

		Апноэ Респираторный дистресс синдром Бронхоспазм Хрипы Отек глотки Одышка Стридор	
Со стороны пищеварительной системы	очень часто	Рвота	
	часто	Позывы на рвоту Тошнота	Диарея Рвота Тошнота*
	**	Боль в животе	
Со стороны кожных покровов	очень часто	Крапивница Сыпь	
	часто	Эритема Пятнисто-папулезная сыпь Пятнистая сыпь Папулезная сыпь Зуд	Крапивница Папулезная сыпь Зуд Гипергидроз
	**	Периорбитальный отек Мраморность кожи Повышенное слезотечение Гипергидроз	
Со стороны опорно-двигательног	часто		Мышечные спазмы Мышечные подергивания Миалгия
	**	Артралгия	

Новая редакция

системно-органным классом и частотой возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 to<1/10), иногда (≥1/1,000 to <1/100), редко (≥1/10,000 to <1/1,000), очень редко (<1/10,000) и неизвестно (частоту нельзя установить по имеющимся данным). Вследствие малого количества пациентов нежелательные реакции, описанные у 2 пациентов, были классифицированы как частые. В каждой группе по частоте нежелательные реакции приведены согласно уменьшению их серьезности.

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательная реакция (Термин предпочтительного употребления)**		**Другие нежелательные реакции[4]**
		Младенческая форма болезни Помпе[1]	**Болезнь Помпе с поздним началом[2]**	**Младенческая форма болезни Помпе и форма с поздним началом**
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто		Гиперчувствительность	
Нарушения психики	Часто	Ажитация		
	Неизвестно			Ажитация Беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	часто	Тремор	Головокружение Парестезия Головная боль[3]	
	неизвестно			Тремор Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Неизвестно			Конъюнктивит
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Тахикардия		
	Часто	Цианоз		
	Неизвестно			Остановка сердца Брадикардия Тахикардия Цианоз

Старая редакция

о аппарата			
Со стороны мочевыделительной системы	**	Нефротический синдром Протеинурия	
Прочие нарушения и осложнения в месте введения	очень часто	Снижение насыщения кислородом Пирексия	
	часто	Увеличение частоты сердечных сокращений Повышение артериального давления Повышение температуры тела Раздражительность Озноб	Повышение артериального давления Пирексия Дискомфорт в грудной клетке Периферический отек Локальный отек Утомляемость* Ощущение жара
	**	Боль в грудной клетке Отек лица Похолодание конечностей Болезненность в месте инфузии Реакции в месте инфузии	

* Явления регистрировались чаще в плацебо-группе

** НЛР, оценка частоты которых невозможна, полученные дополнительно в

Новая редакция

Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы		
	часто	Гипертензия Бледность кожных покровов	Приливы	
	Неизвестно			Гипертензия Гипотензия Вазоконстрикция Бледность кожных покровов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Тахипноэ Кашель		
	Часто		Чувство стеснения в горле	
	Неизвестно			Остановка дыхания Апноэ Респираторный дистресс-синдром Бронхоспазм Свистящее дыхание Отек глотки Диспноэ Тахипноэ Чувство стеснения в горле Стридор Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Рвота		
	часто	Позывы на рвоту Тошнота	Диарея Рвота Тошнота[3]	
	Неизвестно			Боль в животе Позывы на рвоту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Крапивница Сыпь		
	Часто	Эритема Макулопапулярная сыпь Макулярная сыпь Папулярная сыпь Зуд	Крапивница Папулярная сыпь Зуд Гипергидроз	

Старая редакция	Новая редакция				
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®.		неизвестно			Периорбитальный отек Ливедо Слезотечение Сыпь Эритема Гипергидроз
	Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	часто		Мышечный спазм Мышечные подергивания Миалгия	
		Неизвестно			Артралгия
	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	неизвестно			Нефротический синдром Протеинурия
	Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Гипертермия		
		Часто	Раздражительность Озноб	Гипертермия Ощущение дискомфорта за грудиной Периферический отек Локальный отек Повышенная усталость[3] Ощущение жара	
		неизвестно			Боль за грудиной Отек тканей лица Ощущение жара Гипертермия Озноб Ощущение дискомфорта за грудиной Раздражительность Снижение температуры периферических частей тела Боль в месте инфузии Реакция в месте инфузии
	Исследования	Очень част	Снижение сатурации кислорода		

Старая редакция	Новая редакция

	о			
	Часто	Повышение частоты сердечных сокращений Повышение артериального давления Повышение температуры тела	Повышение артериального давления	
	Неизвестно			Снижение сатурации кислорода Повышение частоты сердечных сокращений

[1] Реакции были отмечены у 39 пациентов с младенческой формой болезни Помпе в 2 клинических исследованиях.

[2] Реакции были отмечены у 60 пациентов с поздним началом болезни Помпе в плацебоконтролируемом клиническом исследовании.

[3] Реакции отмечались чаще в группе с плацебо, чем в группе с Майозаймом у пациентов с поздним началом болезни Помпе.

[4] Другие нежелательные реакции, описанные на пострегистрационном этапе, выявленные при использовании программ расширенного доступа или в неконтролируемых клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

У небольшого числа пациентов (<1%) в клинических исследованиях и при оценке постмаркетингового опыта применения развились анафилактический шок и/или остановка сердца во время инфузии Майозайма, что потребовало реанимационных мероприятий. Реакции, как правило, возникали сразу после начала инфузии. У пациентов отмечалась совокупность признаков и симптомов, в основном со стороны дыхательной системы,

Старая редакция	Новая редакция
	сердечно-сосудистой системы, отеки и/или кожные проявления. У некоторых пациентов, получавших лечение алглюкозидазой альфа, отмечались периодически возникающие реакции, включающие гриппоподобный синдром или сочетание таких симптомов как лихорадка, озноб, миалгия, артралгия, боли и повышенная утомляемость, возникающие после инфузии и обычно длящиеся в течение нескольких дней. У большинства пациентов отмечался благоприятный эффект при повторных инфузиях алглюкозидазы альфа с применением меньших доз и/или с предварительным применением противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов, пациенты продолжали получать лечение под тщательным клиническим наблюдением. У пациентов с реакциями на инфузию средней и тяжелой степени или при рецидивирующих реакциях на инфузию проводилась оценка наличия специфических антител класса IgE к алглюкозидазе альфа; у некоторых пациентов наблюдалась положительная реакция, включая некоторых из тех, у кого была отмечена анафилактическая реакция. Нефротический синдром, а также тяжелые реакции со стороны кожи, вероятно иммуноопосредованные, описывались при применении алглюкозидазы альфа, они могли включать язвенные и некротические поражения кожи.

Старая редакция	Новая редакция
	Сообщения о нежелательных реакциях Сообщения о нежелательных реакциях, отмеченных после регистрации лекарственного препарата, очень важны. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения «риск – ожидаемая польза» лекарственного препарата.
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.	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Исследований взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводилось. Так как алглюкозидаза альфа является рекомбинантным белком человека, маловероятно, что она включается в опосредованные цитохромом Р450 взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Вследствие отсутствия исследований несовместимости Майозайм нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. Следует сообщить лечащему врачу или провизору, если Вы принимаете, недавно принимали или должны принимать любые другие препараты.

Менеджер по регистрации
Джензайм, компания группы Санофи

О.М. Ковбасенко