

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: ЛП-002290

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: А16АВ07

Фармакологические свойства

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 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 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 проводить искусственную вентиляцию легких. Период прогрессирования заболевания очень variabelен 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 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 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
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 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; 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 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).

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	(0.11 2, 0.804)	<0 .01 66
<p>Примечание: Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, включающие терапию как изменяемую во времени ковариату, а также возраст постановки диагноза и возраст появления симптомов заболевания.</p> <p>В начале исследования возраст пациентам составлял от 6 месяцев до 3,5 лет.</p> <p>Пациенты из группы ретроспективного исследования, не получавшие терапию, родились в 1995 г. и позже.</p>					

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 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 (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 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 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 ± 1 26.69 360.0	317.93 ± 1 32.29 339.0
78 неделя/по следнее наблюдение	Среднее ± СКО Медиана	357.85 ± 1 41.32 367.5	313.07 ± 1 44.69 307.0
Изменения на 78 неделе/при последнем наблюдении по сравнению с исходным уровнем*	Среднее ± СКО Медиана	26.08 ± 64. 41 15.0	- 4.87 ± 45.2 4 -7.5
Критерий Вилкоксона- Манна- Уитни	р- величина	0.0283	
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/по следнее 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	Среднее ± СКО Медиана	1.25 ± 5.55 0.0	-2.3 ± 4.33 -3.0

ю с исходным уровнем*			
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 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 зависящих 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 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 алглукозидазой альфа в дозе 20-40 мг/кг один раз в две 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

Младенческая форма болезни Помпе

В базовом клиническом исследовании, включавшем 18 пациентов, проводилась оценка фармакокинетических свойств алглукозидазы 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.

Распределение и выведение

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 (V_{ss}) 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.

Линейность/ отсутствие линейности

Фармакокинетические свойства были пропорциональны дозе и не изменялись во времени. Фармакокинетика алглюкозидазы альфа была также оценена в отдельном исследовании с участием 21 пациента с 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. $t_{1/2}$, составляющий приблизительно 2 – 3 часа, также соответствовал этой группе пациентов.

Болезнь Помпе с поздним началом

Фармакокинетика алглюкозидазы 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 фармакокинетика алглукозидазы альфа не зависит от времени (Таблица 4).

Распределение и выведение

Таблица 4: Фармакокинетика алглукозидазы 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 ± 114 0	2387 ± 55 5	2700 ± 1 000
CL (мл/час/кг)	8.1 ± 1.8	8.9 ± 2.3	8.2 ± 2.4
V_{ss} (мл/кг)	904 ± 1158	919 ± 115 4	896 ± 11 54
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 алглукозидазе 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 в качестве средства длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Помпе (недостаточность кислой α -глюкозидазы).

Майозайм может применяться у взрослых и детей любого возраста.

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.

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

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 отсутствие 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

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 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. рН восстановленного раствора — 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 уничтожены в соответствии с установленными требованиями.

Меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность/анафилактические реакции

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.

Реакции на инфузию

В клинических исследованиях приблизительно у половины пациентов с ранним началом и у 28% пациентов с поздним началом болезни Помпе, получавших Майозайм, развились реакции 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 или предварительное применение таких средств, как пероральные антигистаминные препараты и/или жаропонижающие и/или глюкокортикоиды, эффективно купируют большинство реакций. Реакции на инфузию могут развиваться 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 predispose к более высокому риску появления тяжелых осложнений реакций на инфузию. Эти пациенты должны подвергаться тщательному контролю во время введения Майозайма.

Антигенные свойства

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 Майозаймом, 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 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 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 реакцией 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.

Иммуноопосредованные реакции

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 ($\geq 102,400$) (см. раздел «Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата»). У этих пациентов при биопсии почек были выявлены отложения иммунных комплексов. Состояние пациентов улучшилось после 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.

Иммуномодуляция

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 иммуносупрессивной терапии в дальнейшем может повысить риск появления тяжелых инфекций дыхательных путей, поэтому в отношении данного вопроса необходимо пристальное внимание.

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 приеме 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 прием одной или нескольких доз препарата Майозайм® или при возникновении каких-либо вопросов проконсультируйтесь с врачом.

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 плацебо-контролируемом исследовании, длящемся 78 недель, 90 пациентов с поздним началом болезни Помпе в возрасте от 10 до 70 лет получали Майозайм или плацебо с 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.

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

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 системно-органным классом и частотой возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ 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-органый класс	Частота	Нежелательная реакция (Термин предпочтительного употребления)		Другие нежелательные реакции ⁴
		Младенческая форма болезни Помпе ¹	Болезнь Помпе с поздним началом ²	
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
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Приливы		
	часто	Гипертенз	Приливы	

		ия Бледность кожных покровов		
	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	Крапивни ца Сыпь		
	Часто	Эритема Макулопа пулярная сыпь Макулярн ая сыпь Папулярн ая сыпь Зуд	Крапивница Папулярная сыпь Зуд Гипергидроз	

	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 часто	Снижение сатурации кислорода		

	Часто	Повышен ие частоты сердечны х сокращен ий Повышен ие артериаль ного давления Повышен ие температу ры 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, 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.

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 взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводилось. Так как алглюкозидаза альфа является рекомбинантным белком человека, маловероятно, что она включается в опосредованные цитохромом P450 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.

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 алглукозидазы альфа на фертильность отсутствуют.

Алглукозидаза альфа может выделяться с грудным молоком. При применении препарата Майозайм® рекомендуется прекратить грудное вскармливание, поскольку данные о влиянии алглукозидазы 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 внутривенной 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

3 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, СВ9 8PU, Великобритания
или

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