

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАКЕТ З БЕЗПЕКИ

**МІОЗИМ (алглюкозидаза альфа), порошок для приготування
концентрату для розчину для інфузій**

**Посібник для спеціалістів системи охорони здоров'я щодо
ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу
МІОЗИМ, управління клінічними ризиками й проведення
імунологічних тестів**

Дата: липень 2025 року

Версія 2.0

ЗМІСТ

СКОРОЧЕННЯ	3
РЕЗЮМЕ	4
ОСНОВНІ КОНТАКТИ	5
A. ОПИС РИЗИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІОЗИМ	6
A.1. ІНФУЗІЙНІ РЕАКЦІЇ, ВКЛЮЧНО З РЕАКЦІЯМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АНАФІЛАКТИЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ, З УТВОРЕННЯМ АНТИТІЛ IGG ТА IGE АБО БЕЗ НЬОГО	6
A.2. ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ	7
A.3. ІМУНОГЕННІСТЬ, ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ (ВИСОКІ СТАБІЛЬНІ ТИТРИ АНТИТІЛ IGG ТА/АБО НЕЙТРАЛІЗУЮЧІ АНТИТІЛА)	8
B. КЛІНІЧНЕ УПРАВЛІННЯ ІДЕНТИФІКОВАНИМИ РИЗИКАМИ ^(1, 2, 10-19)	9
B.1. ІНФУЗІЙНІ РЕАКЦІЇ, ВКЛЮЧНО З РЕАКЦІЯМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АНАФІЛАКТИЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ, З УТВОРЕННЯМ АНТИТІЛ IGG ТА IGE АБО БЕЗ НЬОГО	9
B.2. ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ	10
B.3. ІМУНОГЕННІСТЬ, ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ (ВИСОКІ СТАБІЛЬНІ ТИТРИ АНТИТІЛ IGG ТА/АБО НЕЙТРАЛІЗУЮЧІ АНТИТІЛА)	11
B.3.1. Імуномодуляція у пацієнтів	11
B.3.2. Рекомендації щодо моніторингу IgG у пацієнтів з ІФХП та ПФХП	12
C. ІМУНОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ	12
D. ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ	14
E. ВАГІТНІСТЬ І ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ	15
F. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	16

СКОРОЧЕННЯ

HSAT	Високий і стійкий титр антитіл
АтЛЗ	Антитіла до лікарського засобу
ПР	Побічна реакція
ПРИМ	Перехресно-реактивний імунологічний матеріал
ФЗТ	Ферментозамісна терапія
КАГ	Кисла альфа-глюкозидаза
ССОЗ	Спеціаліст системи охорони здоров'я
ІР	Інфузійна реакція
ІФХП	Інфантильна форма хвороби Помпе
IgE	Імуноглобулін Е
IgG	Імуноглобулін G
ПФХП	Пізня форма хвороби Помпе
СТРЗ	Спеціальна програма тестування на рідкісні захворювання компанії «Санофі»
rhGAA	Рекомбінантна кисла альфа-глюкозидаза людини
ІПБ	ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАКЕТ З БЕЗПЕКИ
ІІТ	індукція імунної толерантності

Мета інформаційного пакета з безпеки

Інформаційний пакет з безпеки лікарського засобу МІОЗИМ (алглюкозидаза альфа) (ІПБ) є додатковим навчальним матеріалом для лікарів, які застосовують в лікуванні пацієнтів із хворобою Помпе, що отримують терапію лікарським засобом МІОЗИМ. За потреби лікуючі лікарі можуть надати цей матеріал іншим спеціалістам системи охорони здоров'я (ССОЗ), залученим до лікування цього захворювання (фармацевтам, лікарям іншого напрямку, алергологам, медсестрам). Основна мета ІПБ:

- інформування про відомі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу МІОЗИМ з метою їх мінімізації (розділ А);
- надати рекомендації для ССОЗ щодо клінічного управління цими ризиками (розділ В);
- надати рекомендації для ССОЗ з проведення імунологічних тестів, які допоможуть додатково охарактеризувати потенційний механізм інфузійних реакцій (ІР), та реакцій гіперчутливості (розділ С).

ІПБ також містить інформацію про спеціальну програму тестування на рідкісні захворювання компанії «Санофі» (СТРЗ) для безкоштовного імунологічного тестування. Зверніться до компанії «Санофі» для отримання інформації про доступ до СТРЗ від «Санофі» чи з інших питань щодо лікарського засобу МІОЗИМ, пов'язаних із тестуванням. Див. ОСНОВНІ КОНТАКТИ нижче.

Процеси, наведені в цьому документі, є загальними рекомендаціями, але регулюються вимогами національного законодавства та медичної практики.

МІОЗИМ і хвороба Помпе

Хвороба Помпе — це лізосомна хвороба накопичення, спричинена дефіцитом кислої альфа-глюкозидази (КАГ), ферменту, який розщеплює лізосомний глікоген до глюкози. Дефіцит КАГ призводить до накопичення глікогену й потенційного руйнування лізосом, що викликає клітинну дисфункцію в багатьох тканинах організму, особливо в м'язових волокнах.

МІОЗИМ містить активний інгредієнт — рекомбінантну кислоту альфа-глюкозидазу людини (rhGAA). МІОЗИМ показаний для тривалої ферментозамісної терапії (ФЗТ) у дорослих і дітей будь-якого віку із підтвердженим діагнозом хвороби Помпе. Рекомендована схема прийому лікарського засобу МІОЗИМ становить 20 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні.

ОСНОВНІ КОНТАКТИ

- **Щоб повідомити про вагітність та/або побічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу МІОЗИМ:**

зверніться до локального відділу фармаконагляду компанії «Санофі» за електронною адресою: Pharmacovigilance-UA@sanofi.com.

- **Щоб дізнатися, як отримати доступ до спеціальної програми тестування на рідкісні захворювання компанії «Санофі», отримати відповіді на інші питання щодо лікарського засобу МІОЗИМ, пов'язані з тестуванням, а також щоб отримати медичну інформацію про хворобу Помпе:**

зверніться до служби з питань забезпечення медичною інформацією за електронною адресою: MedInfo-ua@sanofi.com.

A. ОПИС РИЗИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІОЗИМ

Ідентифіковані ризики під час застосування лікарського засобу МІОЗИМ (алглюкозидаза альфа) включають:

1. Інфузійні реакції, включно з реакціями гіперчутливості та анафілактичними реакціями, з утворенням антитіл IgG та IgE або без нього.
2. Імуноопосередковані реакції.
3. Імуногенність, що призводить до втрати відповіді на терапію (високі стабільні титри антитіл IgG та/або нейтралізуючі антитіла).

Ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу МІОЗИМ на сайті за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/>.

A.1. ІНФУЗІЙНІ РЕАКЦІЇ, ВКЛЮЧНО З РЕАКЦІЯМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АНАФІЛАКТИЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ, З УТВОРЕННЯМ АНТИТІЛ IgG ТА IgE АБО БЕЗ НЬОГО

ІР визначається як будь-яка побічна реакція (ПР), що виникає під час інфузії або протягом кількох годин після неї та оцінюється як потенційно причинно-наслідково пов'язана з введенням лікарського засобу (МІОЗИМ). Пов'язані реакції, що відбуваються після зазначеного періоду після інфузії, можуть розглядатися як ІР на розсуд репортера. Точний механізм ІР до кінця не вивчений, але з роками знання покращилися^{1, 2}. У таблиці 1 наведено список потенційних механізмів.

Таблиця 1. Потенційні механізми ІР, включно з реакціями гіперчутливості та анафілактичними реакціями

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▫ Опосередковані імуноглобуліном Е (IgE).▫ Опосередковані імуноглобуліном G (IgG) з активацією комплекменту.▫ Вивільнення цитокінів, проте механізм незрозумілий.▫ Безпосередня стимуляція тучних клітин лікарським засобом з вивільненням гістаміну.▫ Вища швидкість інфузії. |
|--|

Хоча більшість реакцій під час клінічних досліджень та у рамках післяреєстраційного застосування оцінювали як легкого та середнього ступеня тяжкості, у деяких пацієнтів під час інфузії лікарського засобу МІОЗИМ розвинувся анафілактичний шок та/або зупинка серця, що потребувало вжиття заходів для забезпечення життєдіяльності.^{3, 4, 6} Реакції зазвичай виникали невдовзі після початку інфузії. Повний опис побічних реакцій див. в Інструкції для медичного застосування. **Загальна оцінка тяжкості реакції здійснюється на розсуд лікуючого лікаря.**

Таблиця 2. Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних з ІР*

- Пацієнти з будь-яким гострим захворюванням (наприклад, пневмонією, сепсисом, лихоманкою) під час інфузії лікарського засобу МІОЗИМ.
- Пацієнти із хворобою Помпе на пізніх стадіях (у них можуть виникати порушення серцевої та респіраторної функцій, що може збільшити ризик тяжких ускладнень ІР). У зв'язку з цим під час застосування лікарського засобу МІОЗИМ слід здійснювати ретельніший контроль за станом таких пацієнтів.
- Пацієнти, в яких утворилися антитіла IgE до лікарського засобу МІОЗИМ (з підвищеним ризиком виникнення анафілаксії та тяжких реакцій гіперчутливості).
- Пацієнти, для лікування яких застосовують МІОЗИМ з вищою швидкістю інфузії.
- Пацієнти, у яких розвинулися високі стійкі титри антитіл IgG, особливо пацієнти з ІФХП.
- ⊖ Пацієнти, в яких розвинулися ІР (особливо анафілактичні реакції), потребують особливої обережності при повторному введенні лікарського засобу МІОЗИМ.
- Пацієнти, які тимчасово припинили терапію лікарським засобом МІОЗИМ (наприклад, під час вагітності).

*Майте на увазі, що ІР можуть розвиватися в усіх пацієнтів.

А.2. ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ

Потенційний механізм імуноопосередкованих реакцій полягає у відкладенні циркулюючих імунних комплексів середнього розміру в тканинах та ендотелії судин, що викликає запалення та спричиняє різноманітні клінічні прояви й симптоми, як-от гломерулонефрит, гематурія, протеїнурія, папульозний висип, пурпуроподібні висипання, артрит, серозит і васкуліт.^{7, 8}

- Реакції є самообмежувальними й зазвичай розвиваються протягом 7–10 днів після введення антигену, починаючи із системних грипоподібних симптомів: гарячки, міалгії, артралгії та висипу. Зазвичай клінічне одужання спостерігається протягом 7–28 днів.
- Під час застосування лікарського засобу МІОЗИМ спостерігалися тяжкі шкірні реакції, зокрема виразкові та некротичні ураження шкіри, які, ймовірно, були імуноопосередкованими. За результатами біопсії шкіри в одного пацієнта було виявлено відкладення антитіл до rhGAA у вогнищі ураження.
- Під час застосування лікарського засобу МІОЗИМ були зареєстровані системні імуноопосередковані реакції, включно з можливими реакціями, що опосередковані імунним комплексом III типу. Ці реакції виникали в період від кількох тижнів до трьох років після початку застосування інфузій лікарського засобу МІОЗИМ.

- Нефротичний синдром спостерігався у кількох пацієнтів, для лікування яких застосовували МІОЗІМ і мали високі титри антитіл IgG ($\geq 102\,400$). У цих пацієнтів за результатами біопсії нирок було виявлено відкладення імунних комплексів. Стан пацієнтів покращився після тимчасового припинення лікування.

А.3. ІМУНОГЕННІСТЬ, ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ (ВИСОКІ СТАБІЛЬНІ ТИТРИ АНТИТІЛ IgG ТА/АБО НЕЙТРАЛІЗУЮЧІ АНТИТІЛА)

Вплив формування антитіл IgG на ефективність лікарського засобу МІОЗІМ було оцінено під час клінічних досліджень і багаторічного досвіду післяреєстраційного застосування. У більшості пацієнтів у межах клінічних досліджень утворення антитіл IgG до лікарського засобу МІОЗІМ та сероконверсія відбувалися зазвичай протягом 3 місяців лікування.

Клінічний вплив антитіл IgG на ефективність лікарського засобу МІОЗІМ є багатофакторним, проте розвиток високих і стійких титрів антитіл IgG (HSAT) є сприятливим фактором.

1. Що стосується ІФХП, у пацієнтів, які отримували вищу дозу (40 мг/кг), спостерігалася тенденція до розвитку вищих титрів антитіл IgG⁵. HSAT визначали як титри $\geq 51\,200$ у двох або більше часових точках після шестимісячної терапії лікарським засобом МІОЗІМ, з інтервалом щонайменше 12 тижнів. Було встановлено, що розвиток HSAT у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом МІОЗІМ, призвів до негативних наслідків. Ризик розвитку HSAT вищий у ПРИМ-негативних пацієнтів порівняно з ПРИМ-позитивними пацієнтами. Такий тривалий HSAT може призвести до неоптимального дозування лікарського засобу через утворення імунних комплексів. HSAT також спостерігався у обмеженої кількості ПРИМ-позитивних пацієнтів ^{9, 10, 11}.
2. Щодо пацієнтів з пізньою формою хвороби Помпе (ПФХП), то у багатьох з них титри антитіл із часом стабілізувалися або зменшувалися. Оскільки пацієнти з ПФХП є ПРИМ-позитивними, вони зазвичай не піддаються ризику розвитку HSAT, і лише невелика кількість з них має високі титри АтЛЗ, які з часом знижуються. Таким чином, вплив антитіл IgG у пацієнтів з ПФХП є більш обмеженим ^{2, 12, 13}.
3. У невеликій кількості IgG-позитивних пацієнтів, для лікування яких застосовували інфузії лікарський засіб МІОЗІМ під час клінічних досліджень та/або в період післяреєстраційного застосування, були отримані позитивні результати тестів на інгібування активності ферменту та/або його поглинання під час тестування *in vitro*. Клінічна значущість інгібування *in vitro* незрозуміла. Пацієнти з позитивним результатом тестів на інгібування/поглинання зазвичай мали вищі титри антитіл IgG, ніж пацієнти, в яких результати тестів на інгібування/поглинання в дослідженнях ІФХП і ПФХП залишалися негативними. У деяких пацієнтів з ІФХП, для лікування яких застосовували МІОЗІМ, утворювалися нейтралізуючі антитіла, особливо ті, що інгібують поглинання лікарського засобу клітинами, і зазвичай це було пов'язано з високими титрами

АтЛЗ. ПРИМ-негативні пацієнти з ІФХП піддаються ризику розвитку високих і стійких титрів антитіл і нейтралізуючих антитіл з документально підтвердженою втратою клінічної відповіді [9, 10, 11](#).

В. КЛІНІЧНЕ УПРАВЛІННЯ ІДЕНТИФІКОВАНИМИ РИЗИКАМИ (1, 2, 10-19)

Настійно рекомендується взяти вихідні зразки сироватки крові перед першою інфузією.

В.1. ІНФУЗІЙНІ РЕАКЦІЇ, ВКЛЮЧНО З РЕАКЦІЯМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АНАФІЛАКТИЧНИМИ РЕАКЦІЯМИ, З УТВОРЕННЯМ АНТИТІЛ IgG ТА IgE АБО БЕЗ НЬОГО

- Необхідно ретельно зважувати клінічний стан пацієнта перед призначенням лікарського засобу МІОЗИМ.
- Для зниження частоти та/або тяжкості ІР рекомендується профілактичне лікування антигістамінними засобами перед інфузіями.
- Деякі пацієнти отримували попереднє лікування антигістамінними засобами, жарознижувальними засобами та/або стероїдами у зв'язку з ІР.
- ІР може виникати у пацієнтів після попереднього лікування жарознижувальними, антигістамінними засобами або стероїдами.
- При виникненні ІР, незалежно від попереднього лікування, можна полегшити симптоми шляхом зменшення швидкості інфузії, тимчасового припинення інфузії та/або прийому антигістамінних та/або жарознижувальних засобів.
- Щоб запобігти ускладненням, при **виникненні тяжких інфузійних реакцій** слід розглянути можливість негайного припинення введення лікарського засобу МІОЗИМ і почати відповідне медикаментозне лікування. Через можливість розвитку тяжких реакцій гіперчутливості **при введенні лікарського засобу МІОЗИМ повинні бути доступні відповідні засоби надання медичної допомоги, включно з обладнанням для серцево-легеневої реанімації.**
- Пацієнти, в яких розвивалися ІР (особливо анафілактичні реакції), потребують особливої обережності при повторному введенні лікарського засобу МІОЗИМ.
- Пацієнтів з ІР середнього та тяжкого ступеня тяжкості та рецидивними ІР слід обстежити на наявність специфічних антитіл IgE АтЛЗ, а пацієнтам, у яких спостерігалися значні реакції гіперчутливості, рекомендується проведення шкірних проб.
- У пацієнтів з ризиком розвитку алергічних реакцій слід розглянути можливість проведення імунологічних тестів на основі побічних реакцій, включно з АтЛЗ IgG та IgE.
- Пацієнти з реакціями гіперчутливості також можуть бути обстежені на наявність інших медіаторів анафілаксії.
- Деякі IgE-позитивні пацієнти успішно переносили повторні інфузії алглюкозидази альфа з використанням нижчої швидкості інфузії та нижчих початкових доз (або процедур десенсибілізації), та продовжували отримувати алглюкозидазу альфа під ретельним клінічним наглядом. [16, 17](#)

Повний перелік груп пацієнтів із підвищеним ризиком наведено у таблиці 2, але слід мати на увазі, що ІР можуть розвиватися в усіх пацієнтів.

В.1.1. Спостереження після інфузії

З метою безпеки рекомендовано спостереження за пацієнтами як під час, так і після завершення кожної внутрішньовенної інфузії лікарського засобу МІОЗИМ відповідним медичним персоналом, знайомим із хворобою Помпе та потенційними реакціями на МІОЗИМ. Під час клінічних досліджень пацієнти перебували під наглядом протягом 2 годин після закінчення інфузії лікарського засобу МІОЗИМ. Відповідну тривалість постінфузійного моніторингу має визначити лікуючий лікар, з огляду на індивідуальний клінічний стан пацієнта та історію інфузій.

В.1.2. Характеристика ІР

В.1.2.a. Імунологічне тестування на реакції середнього/тяжкого ступеня тяжкості, пов'язані з інфузією: визначення IgG, IgE, активації комплементу та сироваткової триптази

Щоб додатково охарактеризувати потенційний механізм розвитку ІР у пацієнтів з ІР середнього та тяжкого ступеня тяжкості або рецидивними ІР, що свідчать про реакції гіперчутливості, відберіть зразки для наведених нижче тестів:

- Антитіла IgG;
- Антитіла IgE;
- Активація комплементу;
- Триптаза.

Послуги, що надає компанія «Санофі», перелічені в розділі С.

В.1.2.b. Шкірні проби

Шкірні проби можна проводити на розсуд лікуючого лікаря у пацієнтів з ІР, що відповідають таким критеріям:

- ІР свідчить про IgE-опосередковану реакцію з постійними симптомами, як-от бронхоспазм, гіпотензія та/або кропив'янка, що потребують втручання, або будь-якими іншими ознаками чи симптомами, які лікуючий лікар вважатиме релевантними;
- шкірні проби можуть бути ще одним предиктором реакцій, опосередкованих IgE, та можуть бути запропоновані для підтвердження результатів тестів на IgE.

Якщо прийнято рішення провести шкірні проби, слід дотримуватися рекомендацій відповідних протоколів / рекомендацій вашого лікувального закладу.

В.2. ІМУНООПОСЕРЕДКОВАНІ РЕАКЦІЇ

- У разі виникнення імуноопосередкованих реакцій слід розглянути доцільність припинення введення лікарського засобу МІОЗИМ й розпочати відповідне медикаментозне лікування.

- Під час застосування лікарського засобу МІОЗИМ пацієнти повинні перебувати під наглядом на предмет розвитку системних імуноопосередкованих реакцій з ураженням шкіри та інших органів.
- У пацієнтів з високими титрами антитіл IgG рекомендується періодично проводити аналіз сечі для виявлення протеїнурії.

Після виникнення імуноопосередкованої реакції необхідно оцінити співвідношення «користь/ризик» повторного призначення лікарського засобу МІОЗИМ. Деякі пацієнти успішно переносили повторні інфузії та продовжили застосовувати МІОЗИМ під ретельним клінічним наглядом.

В.3. ІМУНОГЕННІСТЬ, ЩО ПРИЗВОДИТЬ ДО ВТРАТИ ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ (ВИСОКІ СТАБІЛЬНІ ТИТРИ АНТИТІЛ IgG ТА/АБО НЕЙТРАЛІЗУЮЧІ АНТИТІЛА)

В.3.1. Імуномодуляція у пацієнтів

Настійно рекомендується розглянути профілактичне лікування для індукції імунної толерантності (ІІТ) у пацієнтів з ІФХП, особливо ПРИМ-негативних. Оцінка статусу ПРИМ не повинна затримувати початок лікування.

У пацієнтів із ПФХП з HSAT і зниженою відповіддю на МІОЗИМ можна розглянути лікування для індукції імунної толерантності.

Схеми ІІТ можна адаптувати до індивідуальних потреб пацієнта. Консенсусу щодо персоналізованих схем ІІТ немає. ^{18,19} В опублікованій літературі описані різні схеми лікування ритуксимабом, метотрексатом і внутрішньовенними лікарськими формами імуноглобулінів, а у пацієнтів зі стабільним титром АтЛЗ — з додаванням бортезомібу. Ознайомтеся з останньою опублікованою літературою з цього питання.

У пацієнтів із хворобою Помпе підвищений ризик респіраторних інфекцій через прогресування захворювання та його вплив на дихальні м'язи. Пацієнти з хворобою Помпе, які отримують терапію імунодепресантами, можуть наражатися на подальше підвищення ризику розвитку тяжких інфекцій, тому рекомендується проявляти пильність. У деяких із цих пацієнтів спостерігалися смертельні та небезпечні для життя респіраторні інфекції.

В.3.2. Рекомендації щодо моніторингу IgG у пацієнтів з ІФХП та ПФХП

Рекомендація щодо частоти моніторингу IgG

Слід періодично контролювати титри антитіл IgG залежно від клінічного фенотипу.

1. Відберіть вихідний зразок сироватки перед першою інфузією.
2. Для пацієнтів з ІФХП пропонується регулярний моніторинг протягом першого року лікування (наприклад, кожні 3 місяці), а подальший моніторинг залежить від клінічних результатів і рівнів титрів антитіл.
3. У пацієнтів з ПФХП розвиток антитіл слід оцінювати протягом 6 місяців після початку лікування, а подальший моніторинг слід проводити залежно від клінічних показників і з міркувань ефективності.
4. Для обох фенотипів: слід розглянути можливість тестування на антитіла до лікарського засобу (АтЛЗ) IgG, якщо відсутня відповідь на терапію; пацієнти, які отримують лікування, можуть пройти тестування на інгібitorні антитіла, якщо у них спостерігається зниження клінічного ефекту, незважаючи на продовження терапії лікарським засобом МІОЗИМ.

С. ІМУНОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ

- У рамках загального післяреєстраційного нагляду за безпекою компанія «Санофі» ініціювала програму імунологічного контролю IgG на тлі терапії лікарським засобом МІОЗИМ, щоб визначити рівень утворення антитіл до лікарського засобу МІОЗИМ та зрозуміти клінічний вплив, за наявності. Наразі на ринку відсутні тести на антитіла до лікарського засобу МІОЗИМ, однак компанія «Санофі» надає **безкоштовну послугу тестування**. Зверніться до компанії «Санофі» для отримання інформації про доступ до СТРЗ (див. Основні контакти)
- Компанія «Санофі» також пропонує послуги з подальшої характеристики ІР.

У таблиці 3 описані послуги, що надаються для імунологічного контролю IgG та характеристики ІР, а на рисунку 1 представлено процедуру.

Таблиця 3. Опис послуг, що надаються компанією «Санофі»

Тест ^а	Показання для тестування	Тип зразка	Частота	Рекомендований час відбору ^{б,с}
IgG ^д	Рутинний моніторинг	Заморожен а сироватка цільної крові (отримана протягом 24 годин)	Рутинний моніторинг	Перед інфузією або щонайменше через 3 дні після інфузії
IgG / нейтралізуюче антитіло	Знижена відповідь на лікування або відсутність ефекту		Ситуативно (за потребою)	

Антитіла IgG/IgE	ІР середнього/тяжкого ступеня або рецидивні ІР, що вказують на реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції	після забору)	Реакція через 1–3 години після інфузії
Сироваткова триптаза		Заморожена сироватка	
Активація комплементу		Заморожена ЕДТА-плазма	

а. Спеціальна програма тестування на рідкісні захворювання, що проводиться компанією «Санофі» через зовнішнього постачальника послуг, пропонує безкоштовну послугу відбору, пакування та доставки зразків крові до центральної лабораторії постачальника послуг. Ця послуга поширюється на тести, проведені в рамках дослідження ІР (включно з антитілами IgG, антитілами IgE, нейтралізуючими антитілами IgG, активацією комплементу і сироватковою триптазою) або зниженої відповіді (IgG / нейтралізуючі антитіла), а також на всі клінічні зразки для рутинного моніторингу IgG. **б.** Задokumentуйте час і дату взяття зразка. **с.** Зазначені терміни збору є рекомендаціями зовнішнього постачальника послуг і носять виключно інформативний характер. Ознайомтеся з місцевими рекомендаціями / рекомендаціями вашого закладу. **д.** Якщо результати свідчать про високі титри антитіл IgG, рекомендується періодично здавати аналіз сечі.

Рисунок 1. Процедура тестування

ІНСТРУКЦІЯ З 5 КРОКІВ ДЛЯ ЛІКАРІВ, ЯКІ ЗАМОВЛЯЮТЬ ПОСЛУГИ ДІАГНОСТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ НА РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Компанія «Санофі» координує та підтримує цю спеціальну програму тестування на рідкісні захворювання, але не бере участі в діагностичному тестуванні.



Зверніться у службу з питань забезпечення медичною інформацією компанії «Санофі» в Україні для збору, пакування та відправлення зразків крові в країни ЄС. Контактні дані вказані в розділі **ОСНОВНІ КОНТАКТИ**.

Д. ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340, слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Також інформацію щодо підозрюваних побічних реакцій ви можете надавати у відділ фармаконагляду компанії «Санофі» за електронною адресою: Pharmacovigilance-UA@sanofi.com.

Повідомляючи про будь-які підозрювані побічні реакції, надавайте за можливості якомога більше інформації, такої як анамнез, будь-які супутні лікарські засоби, початок виникнення симптомів, дати лікування, назви лікарських засобів та номер серії.

У разі виникнення будь-яких питань або потреби у додатковій інформації про хворобу Помпе або лікарський засіб МІОЗІМ, будь ласка, звертайтеся у службу з питань забезпечення медичною інформацією ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна: тел: +380 44 354 20 00, e-mail: Medinfo.Ukraine@sanofi.com.

Для отримання повної контактної інформації щодо повідомлення про побічні реакції, будь ласка, зверніться до розділу **ОСНОВНІ КОНТАКТИ**.

Е. ВАГІТНІСТЬ І ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ

Дані щодо застосування лікарського засобу МІОЗИМ у вагітних жінок обмежені. У дослідженнях на тваринах виявлено токсичний вплив на репродуктивну функцію (див. Інструкцію для медичного застосування). МІОЗИМ не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування цим лікарським засобом.

Обмежені дані свідчать, що МІОЗИМ виділяється в грудне молоко в дуже низьких концентраціях. Не очікується жодного клінічного ефекту у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, через низький рівень передачі через грудне молоко та низьку біодоступність. Тому під час терапії лікарським засобом МІОЗИМ можна розглядати можливість годування груддю. Як запобіжний захід, можна розглянути тимчасове припинення грудного вигодовування протягом перших 24 годин після лікування.

Повідомлення про вплив лікарських засобів під час вагітності до локального відділу фармаконагляду компанії «Санофі» необхідне для виявлення речовин, шкідливих для розвитку плода. З іншого боку, дані про вплив лікарського засобу під час вагітності також можуть свідчити про обмежену токсичність лікарського засобу для плода. З метою збору, аналізу та поширення інформації про безпеку під час вагітності, а також отримання більш точної інформації компанія «Санофі» відстежуватиме всі зареєстровані випадки вагітності. **Компанія «Санофі» наполегливо рекомендує лікарям та іншим ССОЗ повідомляти про всі випадки вагітності та її наслідки в пацієнток, які отримували МІОЗИМ, незалежно від того, пов'язаний такий вплив із побічною реакцією чи ні.** Повну контактну інформацію щодо повідомлення про вагітність див. у розділі **ОСНОВНІ КОНТАКТИ**.

F. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardona V *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406.
4. Van der Ploeg AT *et al.* Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Nicolino M *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
7. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355-62.
8. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20-4.
9. Berrier KL *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG *et al.* Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE.* 2013;8(6): e67052.
11. Kazi ZB *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017; 2(16):94328
12. De Vries JM *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM *et al.* Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023; 13(9):1414.
14. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100-6.
15. Muraro A *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2):357-377.
16. Ertoy Karagol HI *et al.* Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L *et al.* SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z *et al.* Expert Group Consensus on early diagnosis and management of infantile-onset pompe disease in the Gulf Region Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):388.
19. Chen HA *et al.* Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1336599.