

VODIČ SA SIGURNOSNIM INFORMACIJAMA

za lijek

Myozyme (alglukozidaza alfa)

Vodič za zdravstvene radnike o rizicima povezanim s primjenom lijeka Myozyme, kliničkom zbrinjavanju rizika i imunološkom testiranju

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Myozyme u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Potičemo vas da sve sumnje na nuspojavu prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), a bolesnike da se uključe u Registar oboljelih od Pompeove bolesti

SADRŽAJ

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju 3

1.	Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme	5
1.1.	Reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije, s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela	5
1.2.	Imunološki posredovane reakcije.....	8
1.3.	Imunogenost koja vodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)	9
1.3.1.	Anti-rhGAA IgG protutijela, uključujući neutralizirajuća protutijela	9
1.3.2.	Imunomodulacija u bolesnika s IOPD-om: koristi i rizici	10
2.	Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika (2,16–22)	12
2.1.	Razdoblje prije primjene infuzije	12
2.2.	Primjena infuzije lijeka Myozyme	12
2.2.1.	Preporučena brzina infuzije	12
2.2.2.	Blage ili umjerene reakcije* (2,16,17).....	13
2.2.3.	Teške reakcije*: reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i reakcije preosjetljivosti u kojima posreduje IgE (17,18,22).....	14
2.3.	Promatranje nakon infuzije	16
3.	Imunološko testiranje	17
3.1.	Opis.....	17
3.1.1.	Program imunološkog nadzora: Testiranje na IgG protutijela, uključujući neutralizirajuća protutijela.....	17
3.1.2.	Imunološko testiranje na umjerene/teške reakcije povezane s infuzijom: testiranje na IgG, IgE, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu	17
3.1.3.	Kožni testovi ^(19,20)	18
3.1.4.	Testiranje na cirkulirajuće imune komplekse.....	19
3.2.	Postupak za testiranje	21
	GLAVNI KONTAKT PODACI.....	25
4.	Prijavljivanje nuspojava.....	22
5.	Trudnoća i dojenje	22
6.	Registar oboljelih od Pompeove bolesti	22
	Dodaci	24
	Dodatak 1. Priprema lijeka Myozyme	24
	Dodatak 2. Primjena lijeka Myozyme.....	27
	Dodatak 3. Čuvanje lijeka Myozyme.....	27
	Reference	28

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

Svrha Vodiča sa sigurnosnim informacijama

Vodič sa sigurnosnim informacijama o lijeku Myozyme (alglukozidaza alfa) je dopunski edukacijski materijal za liječnike koji sudjeluju u zbrinjavanju bolesnika s Pompeovom bolešću liječenih lijekom Myozyme. Liječnici koji provode liječenje mogu po potrebi ovaj materijal staviti na raspolaganje i drugim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u zbrinjavanju spomenute bolesti (ljekarnicima, liječnicima koji nisu specijalisti, alergolozima, medicinskim sestrama). Glavna svrha Vodiča sa sigurnosnim informacijama je:

1. educirati i minimizirati, kada je moguće, poznate rizike povezane s liječenjem lijekom Myozyme
2. dati zdravstvenim radnicima smjernice za kliničko zbrinjavanje tih rizika
3. dati zdravstvenim radnicima smjernice za provođenje imunoloških testova, koji će pomoći dodatno okarakterizirati mogući mehanizam u pozadini reakcija povezanih s infuzijom i reakcija preosjetljivosti

Vodič sa sigurnosnim informacijama također sadrži informacije o besplatnom posebnom programu testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi (*Rare Disease Specialty Testing Program*) koji se odnosi na imunološko testiranje.

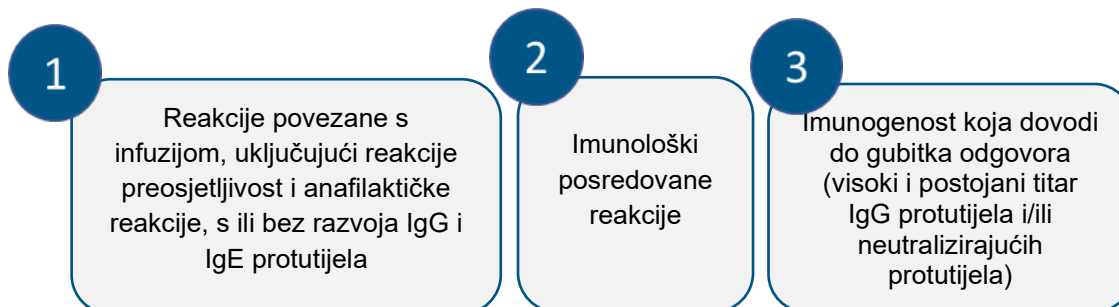
Myozyme i Pompeova bolest

Pompeova bolest je poremećaj pohrane lizosoma uzrokovan nedostatkom kisele α -glukozidaze (engl. *acid α -glucosidase*, GAA), enzima koji razgrađuje lizosomski glikogen u glukozu. Nedostatak GAA uzrokuje nakupljanje glikogena, koje s vremenom dovodi do pucanja lizosoma i posljedične disfunkcije stanica u mnogim tjelesnim tkivima, a posebice u mišićnim vlaknima.

Myozyme sadrži djelatnu tvar alglukozidazu alfa (rekombinantnu ljudsku kiselu α -glukozidazu [engl. *recombinant human acid α -glucosidase*, rhGAA]). Myozyme je indiciran za dugotrajno enzimsko nadomjesno liječenje u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Pompeove bolesti (nedostatka kisele α -glukozidaze). Myozyme je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi. Preporučeni režim doziranja lijeka Myozyme je 20 mg/kg tjelesne težine jednom svaka 2 tjedna.

Opis identificiranih rizika

Uočeni su sljedeći identificirani rizici povezani s primjenom lijeka Myozyme (vidjeti dio 1):



Vodič sa sigurnosnim informacijama sadrži cjelovit opis identificiranih rizika povezanih s infuzijom lijeka Myozyme te smjernice za kliničko zbrinjavanje nuspojava (vidjeti dio 2).

Imunološko testiranje i preporuke

Sanofi je pokrenuo program imunološkog nadzora za lijek Myozyme nakon njegova stavljanja u promet kako bi utvrdio opseg stvaranja protutijela protiv lijeka Myozyme i njegov eventualni klinički utjecaj (vidjeti dio 3). Sažetak niže dodatno je opisan u dijelovima 1 i 3.

1. Prikupite uzorak seruma prije prve infuzije.
2. Povremeno pratite stvaranje IgG protutijela u bolesnika na temelju njihovog kliničkog fenotipa.
 - a) Bolesnike s infantilnim oblikom Pompeove bolesti pratite redovito tijekom prve godine liječenja (primjerice svaka 3 mjeseca), a nakon toga ovisno o kliničkim ishodima i razinama titra protutijela.
 - b) U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti razvoj protutijela treba procijentirati unutar 6 mjeseci od početka liječenja, a nakon toga pratiti kada je to klinički potrebno na temelju ocjene sigurnosti i učinkovitosti.
3. Prikupite uzorke za testiranje inhibicije unosa ili aktivnosti enzima ako je u bolesnika došlo do smanjenja kliničke koristi unatoč kontinuiranom liječenju lijekom Myozyme.
4. Prikupite uzorke za testiranje na IgG i IgE protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u bolesnika kod kojih nastupe umjerene do teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti.

Vodič sa sigurnosnim informacijama sadrži informacije o posebnom programu testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi. Ovaj program pruža usluge testiranja na IgG protutijela i imunogenosti povezane s nuspojavama. Te su usluge besplatne (vidjeti dio 3).

Obratite se medicinskom odjelu tvrtke Swixx Biopharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na e-mail adresu medinfo.croatia@swixxbiopharma.com ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi na EUMedicalServices@sanofi.com za informacije o pristupu uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi ili ako imate neka druga pitanja povezana s testiranjem kod primjene lijeka Myozyme.

Postupci prikazani u ovom vodiču služe kao opće smjernice, ali podliježu lokalnoj medicinskoj praksi i nacionalnim pravilima i propisima.

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme

Identificirani sigurnosni rizici kod liječenja lijekom Myozyme (alglukozidaza alfa) uključuju:

- reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela,
- imunološki posredovane reakcije,
- imunogenost koja dovodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela).

1.1. Reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije, s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela

Reakcija povezana s infuzijom definira se kao bilo koja nuspojava koja se javlja za vrijeme infuzije ili u satima nakon infuzije i za koju se ocijeni da bi mogla biti uzročno povezana s primjenom lijeka (Myozyme). Povezani događaji koji se javljaju nakon razdoblja neposredno po primjeni infuzije također se mogu smatrati reakcijom povezanom s infuzijom ako ih tako ocijeni prijavitelj. Točan mehanizam u pozadini reakcija povezanih s infuzijom nije posve jasan. Tablica 1 prikazuje popis mogućih mehanizama (1,2):

Tablica 1: Mogući mehanizmi reakcija povezanih s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije

- posredovanje IgE
- posredovanje IgG uz aktivaciju komplementa
- otpuštanje citokina, uz mehanizam koji nije poznat
- nespecifičan imunogeni mehanizam koji do danas nije razjašnjen
- izravna stimulacija mastocita lijekom, uz otpuštanje histamina
- veća brzina infuzije, odnosno izloženost proteinu u kraćem vremenu

U kliničkim su se ispitivanjima reakcije povezane s infuzijom javile u približno 50% bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječenih lijekom Myozyme (tijekom razdoblja od 52 tjedna) i 28% bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti (liječenih tijekom razdoblja od 18 mjeseci) (3,4,5,6). S obzirom na kliničku manifestaciju imunogenih odgovora na rekombinantne ljudske proteine, pojava reakcija povezanih s infuzijom je očekivana. Iako je većina reakcija ocijenjena kao blaga ili umjerena, neke su bile teške. U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekih su bolesnika tijekom infuzije lijeka Myozyme nastupili anafilaktički šok i/ili srčani zastoj koji su zahtijevali primjenu mjera oživljavanja. Reakcije su se obično javljale ubrzo nakon početka infuzije. Bolesnici su imali niz znakova i simptoma, prvenstveno dišnih, kardiovaskularnih, edematoznih i/ili kožnih simptoma (tablica 2).

Tablica 2: Primijećeni znakovi i simptomi reakcija preosjetljivosti/anafilaktičkih reakcija

Klasifikacija organskih sustava	Znak/simptom*
Mišićno-koštani	artralgija grčevi u mišićima mialgija
Dišni	apneja bronhospazam dispneja faringealni edem hipoksija iritacija grla kašalj piskanje pri disanju respiratorni distres smanjena zasićenost kisikom stezanje u grlu stridor tahipneja zastoj disanja
Srčano-žilni	bljedilo bradikardija cijanoza hipertenzija hipotenzija navale crvenila palpitacije tahikardija vazokonstrikcija zastoj srca
Kožni	eritem hiperhidroza mjehurić na koži osip prolazna promjena boje kože pruritus retikularni livedo urtikarija
Živčani	agitacija bol glavobolja nemir omaglica parestezija somnia encija tremor
Probavni	bol u abdomenu disfagija dispepsija dizanje želuca mučnina povraćanje proljevanje
Oko	konjunktivitis

Klasifikacija organskih sustava	Znak/simptom*
	periorbitalni edem pojačano suženje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	angioedem astenija edem lica malaksalost nelagoda/bol u prsištu osjećaj vrućine/hladnoće periferni edem periferna hladnoća pireksija razdražljivost reakcije na mjestu infuzije (uključujući bol, oticanje, induraciju, ekstravazaciju, eritem, urtikariju i pruritus) umor zimica
*Znakovi i simptomi prikazani su abecednim redom, a ne prema učestalosti.	

Osim toga, u nekih bolesnika liječenih lijekom Myozyme primijećene su i rekurentne reakcije koje su uključivale bolest nalik gripi ili kombinaciju događaja poput vrućice, zimice, mialgije, artralgije, boli ili umora, koji su nastupali nakon infuzije, a obično su trajali nekoliko dana.

Reakcije povezane s infuzijom i imunogenost

U kliničkim ispitivanjima većina bolesnika s Pompeovom bolešću (otprilike 90%) razvila je IgG protutijela na Myozyme, obično unutar 3 tjedna od početka liječenja (3,4,5,6). Sličan udio bolesnika liječenih nakon stavljanja lijeka u promet razvili su IgG protutijela na Myozyme. Trend prema smanjenju titra protutijela tijekom vremena uočen je u većine bolesnika.

Nije uočena povezanost između nastupa reakcije povezane s infuzijom i vremena pojave IgG protutijela. Reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti na svim razinama titra protutijela, ali je uočen trend češćih reakcija povezanih s infuzijom kod višeg titra IgG protutijela (3,4,7). Uočena je sklonost bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječenih višom dozom (40 mg/kg) za razvoj višeg titra IgG protutijela. Čini se da bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji razviju visok titar protutijela imaju veći rizik za češći razvoj reakcija povezanih s infuzijom (5). U ispitivanju bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti nije bilo očite povezanosti između titra IgG protutijela i pojave reakcija povezanih s infuzijom (3,4).

Čini se da bolesnici koji su razvili IgG protutijela na Myozyme imaju veći rizik za pojavu reakcija povezanih s infuzijom i/ili anafilaktičkih reakcija kod ponovne primjene lijeka Myozyme. Stoga, ovi bolesnici trebaju biti pažljivo praćeni za vrijeme primjene lijeka Myozyme. Kod nekih IgE pozitivnih bolesnika uspješno se proveo *rechallenge* lijekom Myozyme koristeći sporiju brzinu infuzije kod nižih početnih doza (ili postupak desenzitizacije) te su nastavili primati Myozyme pod pažljivim kliničkim nadzorom (8,9).

Kod bolesnika s umjerenim do teškim i ponavljajućim reakcijama povezanim s infuzijom treba ocijeniti specifična IgG i IgE protutijela na Myozyme, kao i napraviti kožno testiranje, osjetljiviju mjeru za uočavanje IgE protutijela, koja se preporučuje za bolesnike koji su imali značajne reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 3). Nije poznato tko će razviti neposrednu reakciju (IgE pozitivnu) na Myozyme.

Potreban je oprez kada se lijek Myozyme ponovno primjenjuje u bolesnika u kojih su se pojavile teške reakcije preosjetljivosti (osobito anafilaktičke reakcije). Za više informacija i smjernice za postupke kod primjene infuzije, vidjeti dio 2. Za više informacija o pripremi, primjeni i čuvanju lijeka Myozyme vidjeti dodatak 1, 2, odnosno 3.

Tablica 3 prikazuje popis bolesnika kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija povezanih s reakcijama na primjenu infuzije.

Tablica 3: Bolesnici kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija vezano s reakcijama povezanih s infuzijom

- Bolesnici s bilo kojom akutnom podležećom bolešću praćenom vrućicom.
- Bolesnici s teškom Pompeovom bolešću (mogu imati narušenu srčanu i respiratornu funkciju, što u njih može povećati rizik od teških komplikacija povezanih s reakcijama povezanih s infuzijom).
- Bolesnici u kojih se razviju IgE protutijela na Myozyme (postoji povećan rizik od pojave anafilaksije i teških reakcija preosjetljivosti).
- Bolesnici koji primaju Myozyme pri visokim brzinama infuzije.
- Bolesnici koji su razvili visoki i postojani titar IgG protutijela, posebice bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti.
- Bolesnici koju su već imali reakcije povezane s infuzijom.

1.2. Imunološki posredovane reakcije

U nekih bolesnika liječenih lijekom Myozyme prijavljeni su slučajevi teških kožnih i sistemskih imunološki posredovanih reakcija. Mogući mehanizam u pozadini imunološki posredovanih reakcija uključuje odlaganje cirkulirajućih imunih kompleksa srednje veličine u tkiva ili krvožilni endotel, što dovodi do upale i razvoja heterogenog niza kliničkih znakova i simptoma, poput glomerulonefritisa, hematurije, proteinurije, papularnog osipa, erupcije nalik purpuri, artritisa, serozitisa i vaskulitisa (10,11).

Reakcije su samoograničavajuće, obično se javljaju unutar 7 do 10 dana nakon infuzije antigena, a počinju nekim sustavnim simptomima nalik gripi: vrućicom, mialgijom, artralgijom i osipom. Klinički oporavak obično je vidljiv nakon 7 do 28 dana.

Kod primjene lijeka Myozyme prijavljene su teške kožne reakcije, koje bi mogle biti imunološki posredovane, uključujući ulcerozne i nekrotizirajuće kožne lezije. Biopsija kože u jednoga bolesnika ukazala je na odlaganje anti-rhGAA protutijela u leziji.

Kod primjene lijeka Myozyme prijavljene su sistemske imunološki posredovane reakcije, uključujući reakcije u kojima bi mogao posredovati imuni kompleks tipa III. Te su se reakcije javljale od nekoliko tjedana do 3 godine nakon početka infuzija lijeka Myozyme.

U nekoliko bolesnika s Pompeovom bolešću liječenih lijekom Myozyme koji su imali visok titar IgG protutijela ($\geq 102\ 400$) prijavljen je nefrotski sindrom. U tih je bolesnika biopsija bubrega

ukazala na odlaganje imunih kompleksa. Bolesnicima se stanje popravilo nakon privremenog prekida liječenja.

Preporuka: U bolesnika s visokim titrom IgG protutijela preporučuje se periodičko provođenje analize mokraće.

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave sistemskih imunološki posredovanih reakcija. Ako se pojave imunološki posredovane reakcije, treba razmotriti prekid primjene lijeka Myozyme i uvesti odgovarajuće liječenje. Treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Myozyme nakon imunološki posredovane reakcije. Neki su bolesnici bili uspješno ponovno izloženi lijeku Myozyme te su nastavili liječenje pod strogim kliničkim nadzorom.

1.3. Imunogenost koja vodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)

Kao terapijski protein, Myozyme može potaknuti imuni odgovor, koji uključuje stvaranje protutijela na rekombinantnu ljudsku kiselu α -glukozidazu (anti-rhGAA IgG protutijela i anti-rhGAA IgE protutijela) (12).

1.3.1. Anti-rhGAA IgG protutijela, uključujući neutralizirajuća protutijela

Učinak stvaranja IgG protutijela na djelotvornost lijeka Myozyme procijenjen je u kliničkim ispitivanjima te tijekom godina nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima većina bolesnika razvila je IgG protutijela na Myozyme, a do serokonverzije je obično došlo unutar 3 mjeseca liječenja.

Klinički utjecaj IgG protutijela na djelotvornost lijeka Myozyme je posljedica više čimbenika, a razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela je doprinoseći čimbenik.

1. Kod infantilnog oblika Pompeove bolesti (engl. *Infantile-onset Pompe disease*, IOPD) u bolesnika liječenih većom dozom (40 mg/kg) uočena je tendencija razvijanja višeg titra IgG protutijela (5). Pokazalo se da je kod razvoja visokog i postojanog titra IgG protutijela u bolesnika liječenih lijekom Myozyme došlo do lošeg ishoda. Visoki i postojani titar IgG protutijela definiran je kao titar $\geq 51\ 200$ u 2 ili više mjerenja nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Myozyme koja su bila odvojena barem 12 tjedana. Nadalje, CRIM status (engl. *Cross Reactive Immunologic Material*) je rizični faktor za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela. Ovaj rizik je veći među CRIM negativnim bolesnicima u odnosu na CRIM pozitivne bolesnike i čimbenik je koji doprinosi lošem ishodu. Takav produljeni visoki i postojani titar IgG protutijela može rezultirati suboptimalnim doziranjem lijeka kod bolesnika zbog stvaranja imunih kompleksa. Visoki i produljeni titar IgG protutijela javio se i u ograničenom broju CRIM pozitivnih bolesnika (13,14,15).
2. Kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti (engl. *Late-onset Pompe disease*, LOPD) većina je pokazala stabilizaciju ili smanjenje titra protutijela tijekom vremena. Bolesnici s LOPD-om stvaraju endogene enzime i smatraju se CRIM pozitivnim. Ti bolesnici općenito nemaju rizik za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela i vrlo mali broj bolesnika razvije visok titar protutijela na lijek (engl. *Anti-drug antibody*, ADA) koji se zatim smanjuje tijekom vremena. Stoga je utjecaj IgG protutijela manji u LOPD bolesnika (3,7).

Tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, mali broj IgG pozitivnih bolesnika liječenih lijekom Myozyme imali su pozitivan nalaz testa na inhibiciju enzimske aktivnosti i/ili pohrane kod *in vitro* testiranja. Nije poznat klinički značaj inhibicije *in vitro*. U ispitivanjima infantilnog i kasnog oblika Pompeove bolesti, bolesnici s pozitivnim nalazom na inhibiciju pohrane obično su imali viši titar IgG protutijela nego bolesnici koji su imali negativan nalaz na inhibiciju pohrane. Neutralizirajuća protutijela, posebno ona koja inhibiraju staničnu pohranu lijeka, razvila su se u nekih IOPD bolesnika liječenih lijekom Myozyme i općenito su bila povezana s visokim ADA titrom. CRIM negativni IOPD bolesnici imaju rizik za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela i neutralizirajućih protutijela sa zabilježenim gubitkom kliničkog odgovora (13,14,15).

Preporuke

Potrebno je periodički pratiti titar IgG protutijela na temelju kliničkog fenotipa:

1. Prikupite osnovni uzorak seruma prije prve infuzije.
2. Za IOPD bolesnike preporučeno je redovito praćenje tijekom prve godine liječenja (na primjer: svaka 3 mjeseca) te naknadno praćenje ovisno o kliničkim ishodima i razini titra protutijela.
3. Za LOPD bolesnike potrebno je procijentiti razvoj protutijela unutar 6 mjeseci nakon početka liječenja te naknadno praćenje kako je klinički opravdano na temelju ocjene djelotvornosti.
4. Prikupite uzorke za testiranje inhibicije pohrane ili aktivnosti enzima ako kod bolesnika dođe do smanjenja kliničke koristi unatoč kontinuiranom liječenju lijekom Myozyme.

Molimo pogledajte dio 3 za informacije o testiranju na IgG i neutralizirajuća protutijela.

1.3.2. Imunomodulacija u bolesnika s IOPD-om: koristi i rizici

Podaci o imunogenosti iz kliničkih ispitivanja i objavljene literature u CRIM negativnih bolesnika s infantilnim oblikom bolesti pokazuju da primjena režima indukcije imunološke tolerancije kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni lijekom Myozyme (profilaktička indukcija imunološke tolerancije) može biti učinkovita u prevenciji ili smanjenju razvoja visokog i postojanog titra protutijela na lijek Myozyme. Podaci malog broja bolesnika s visokim i postojanim titrom protutijela, s ili bez neutralizirajuće aktivnosti, ukazali su na ograničen učinak postupka indukcije imunološke tolerancije. Bolji odgovori na liječenje zapaženi su kod mlađih bolesnika s manje uznapređovalom bolesti u kojih je provedena profilaktička indukcija imunološke tolerancije prije nego što su razvili visoki i postojani titar protutijela, što ukazuje da rano provođenje indukcije imunološke tolerancije može rezultirati poboljšanim kliničkim ishodima (13,14,15). Režime doziranja za indukciju imunološke tolerancije će možda biti potrebno prilagoditi individualnim potrebama bolesnika (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

Kod oboljelih od Pompeove bolesti postoji rizik od respiratornih infekcija zbog progresivnih učinaka bolesti na respiratorne mišiće. Bolesnici s Pompeovom bolesti koji se liječe imunosupresivnim lijekovima mogu biti pod dodatnim povećanim rizikom od razvoja teških infekcija te se preporučuje oprez. Kod nekih od tih bolesnika zabilježene su smrtonosne ili po život opasne respiratorne infekcije.

Ključne informacije

- Budući da je Myozyme terapijski protein, može izazvati imunološki odgovor. IgG protutijela na alglukozidazu alfa obično se razvijaju unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja.
- Reakcije povezane s infuzijom, s ili bez razvoja IgG ili IgE protutijela, mogu se javiti za vrijeme infuzije ili u satima nakon infuzije. Prijavljene su reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, neke posredovane IgE-om, koje su se obično javljale tijekom ili ubrzo nakon početka infuzije lijeka Myozyme.
- Bolesnike koji razviju IgE protutijela treba pažljivije nadzirati tijekom primjene lijeka Myozyme jer se čini da kod njih postoji veći rizik od pojave reakcija povezanih s infuzijom i/ili anafilaktičkih reakcija.

2. Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika ^(2,16–22)

2.1. Razdoblje prije primjene infuzije

Prije uvođenja enzimskog nadomjesnog liječenja lijekom Myozyme, treba uzeti u obzir složene podležeće medicinske tegobe povezane s Pompeovom bolešću. Čini se da u bolesnika koji u trenutku infuzije lijeka Myozyme imaju akutnu podležeću bolest postoji povećan rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Prije primjene lijeka Myozyme treba pažljivo razmotriti bolesnikov klinički status. Prije svake infuzije lijeka Myozyme treba napraviti kliničku procjenu u svih bolesnika kako bi se isključila moguća akutna ili podležeća bolest.

Potrebno je pažljivo razmotriti moguće kratkoročne i dugoročne učinke dugotrajne ponovljene primjene kortikosteroida, antihistaminika i antipiretika, osobito u pedijatrijskih bolesnika. Preporuke za doziranje kod takvih liječenja trebaju biti u skladu sa sažecima opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Izloženost beta-blokatorima može pogoršati anafilaktičke reakcije pa se njihova primjena smatra relativnom kontraindikacijom u bolesnika u kojih postoji rizik od anafilaksije. Primjena beta-blokatora je relativna kontraindikacija i za primjenu adrenalina (18,19,22).

Premedikacija u bolesnika s prethodnim reakcijama preosjetljivosti posredovanim IgE-om

- **Ne preporučuje se premedikacija antihistaminicima u bolesnika koji su u prošlosti imali reakciju preosjetljivosti posredovanu IgE-om.** Antihistaminici mogu prikriti rane simptome reakcije preosjetljivosti (kožne reakcije) i tako medicinskom osoblju koje primjenjuje infuziju otežati prepoznavanje početnih znakova tegoba i potrebe za smanjenjem brzine infuzije i/ili nekom drugom intervencijom. Osim toga, u slučaju otpuštanja velike količine histamina, primjena antihistaminika nakon otpuštanja ili kao premedikacija neće biti potpuno učinkovita u zbrinjavanju anafilaktičkih reakcija (21).

2.2. Primjena infuzije lijeka Myozyme

Sve preporuke služe isključivo kao smjernice. Konačnu odluku o zbrinjavanju pojedinog bolesnika donosi nadležni liječnik.

2.2.1. Preporučena brzina infuzije

- Preporučuje se da početna brzina infuzije lijeka Myozyme ne bude veća od 1 mg/kg/h. Ako se utvrdi da bolesnik dobro podnosi brzinu infuzije, ona se može povećavati za 2 mg/kg/h svakih 30 minuta, do maksimalne preporučene brzine od 7 mg/kg/h. Potreban je oprez kada se Myozyme ponovno primjenjuje u bolesnika u kojih su se pojavile reakcije na primjenu infuzije.
- Ako se čini da je reakcija povezana s infuzijom povezana s brzinom infuzije, preporučuju se sljedeće modifikacije u rasporedu postupnog povećanja brzine infuzije:
 - smanjite maksimalnu brzinu infuzije i/ili
 - produljite svaki korak postupnog povećanja brzine infuzije za 15-30 minuta

2.2.2. Blage ili umjerene reakcije* (2,16,17)

- Prepolovite brzinu infuzije ili privremeno prekinite njezinu primjenu do **poboljšanja ili povlačenja** simptoma.
 - Ako se **simptomi povuku**, sljedećih 30 minuta nastavite primjenjivati infuziju pri upola manjoj brzini od one pri kojoj se pojavila reakcija povezana s infuzijom, a zatim postupno povećavajte brzinu infuzije za 50% tijekom 15 do 30 minuta.
 - Ako se **simptomi ne vrate**, povećajte brzinu infuzije na brzinu pri kojoj se reakcija povezana s infuzijom pojavila te razmotrite daljnje postupno povećanje do maksimalne brzine.
- Ako **simptomi ne prolaze** unatoč privremenom prekidu primjene infuzije, liječniku se preporučuje da pričeka još najmanje 30 minuta da se simptomi reakcije povezane s infuzijom povuku prije nego što donese odluku o potpunom prekidu primjene infuzije za taj dan.

Primjer:

Ako se u bolesnika pojavi blaga ili umjerena reakcija povezana s infuzijom pri brzini infuzije od 5 mg/kg/h, smanjite brzinu na 2,5 mg/kg/h ili privremeno prekinite primjenu infuzije i pričekajte da se simptomi povuku.

Ako se simptomi povuku, infuziju primjenjujte brzinom od 2,5 mg/kg/h tijekom 30 minuta. Ako bolesnik dobro podnosi infuziju, povećajte njezinu brzinu na 3,75 mg/kg/h i primjenjujte je tom brzinom tijekom najmanje 15 do 30 minuta.

Ako bolesnik i dalje dobro podnosi infuziju, povećajte brzinu na 5 mg/kg/h i primjenjujte je tom brzinom tijekom 15 do 30 minuta.

Ako bolesnik dobro podnosi i tu brzinu infuzije, povećajte je na maksimalnu preporučenu brzinu od 7 mg/kg/h i primjenjujte infuziju tom brzinom do kraja, sukladno bolesnikovoj podnošljivosti.

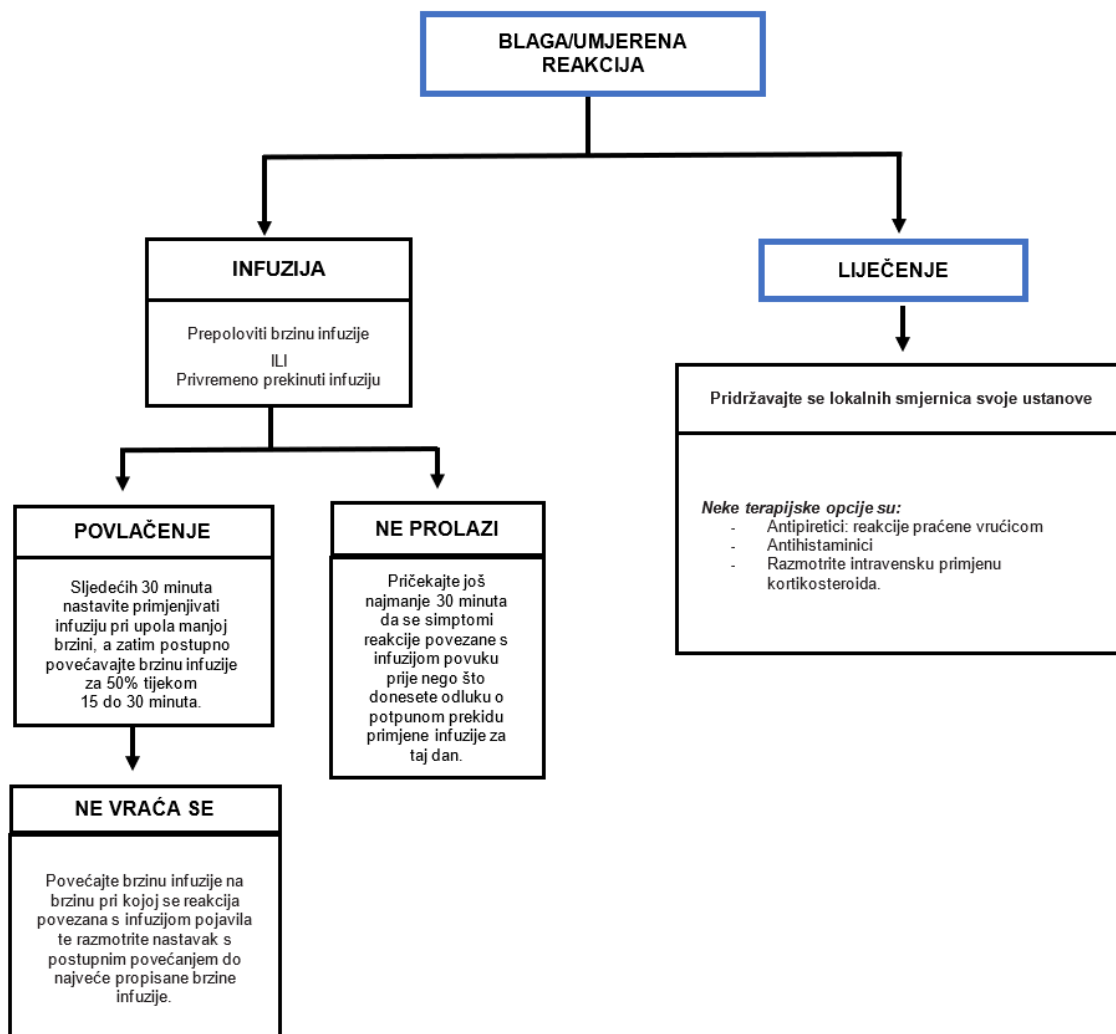
Na kraju svakog koraka povećanja treba izmjeriti vitalne znakove.

Preporuke za liječenje blagih do umjerenih reakcija

- U slučaju reakcija praćenih vrućicom, primijenite antipiretike.
- Primijenite dozu antihistaminika [H1-blokatora] koja odgovara dobi bolesnika.
- Razmotrite intravensku primjenu kortikosteroida.
- Po potrebi primijenite intravenske tekućine kako biste održali normalne vitalne znakove (npr. krvni tlak).

*Ove definicije služe samo kao smjernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije ocjenjuje nadležni liječnik. **Blaga:** vrsta nuspojave koja je obično prolazna i može zahtijevati samo minimalno liječenje ili terapijsku intervenciju. Događaj općenito ne ometa uobičajene dnevne aktivnosti. **Umjerena:** vrsta nuspojave koja se obično ublažava dodatnom specifičnom terapijskom intervencijom. Događaj ometa uobičajene svakodnevne aktivnosti, uzrokujući nelagodu, ali ne predstavlja značajnu ili trajnu opasnost od ozljede za sudionika istraživanja.

Slika 1: Kliničko zbrinjavanje blagih do umjerenih reakcija



2.2.3. Teške reakcije*: reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i reakcije preosjetljivosti u kojima posreduje IgE ^(17,18,22)

Upozorenje: U nekih su bolesnika tijekom infuzije lijeka Myozyme primijećene ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući po život opasne anafilaktičke reakcije, neke od njih uz posredovanje IgE. U nekih su bolesnika tijekom infuzije lijeka Myozyme nastupili anafilaktički šok i/ili srčani zastoj koji su zahtijevali primjenu mjera oživljavanja. Tijekom primjene lijeka Myozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuću opremu za medicinske potporne mjere, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje.

- Anafilaktičke reakcije često su opasne po život, a njihov akutni nastup javlja se unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon početka infuzije. Čak i ako su simptomi na početku blagi, nužno je prepoznati mogućnost njihove progresije do teškog ili čak ireverzibilnog

ishoda. Zbog mogućnosti pojave teških reakcija preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija, tijekom primjene lijeka Myozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuće mjere medicinske potpore, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje.

- Rano otkrivanje znakova i simptoma preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija može pridonijeti učinkovitom zbrinjavanju bolesnika i sprječavanju mogućih značajnih ili ireverzibilnih ishoda.
- Važno je rano prepoznati alergijski fenomen kako bi se infuzija mogla privremeno prekinuti, smanjiti njezina brzina i/ili provesti neka druga korektivna intervencija.

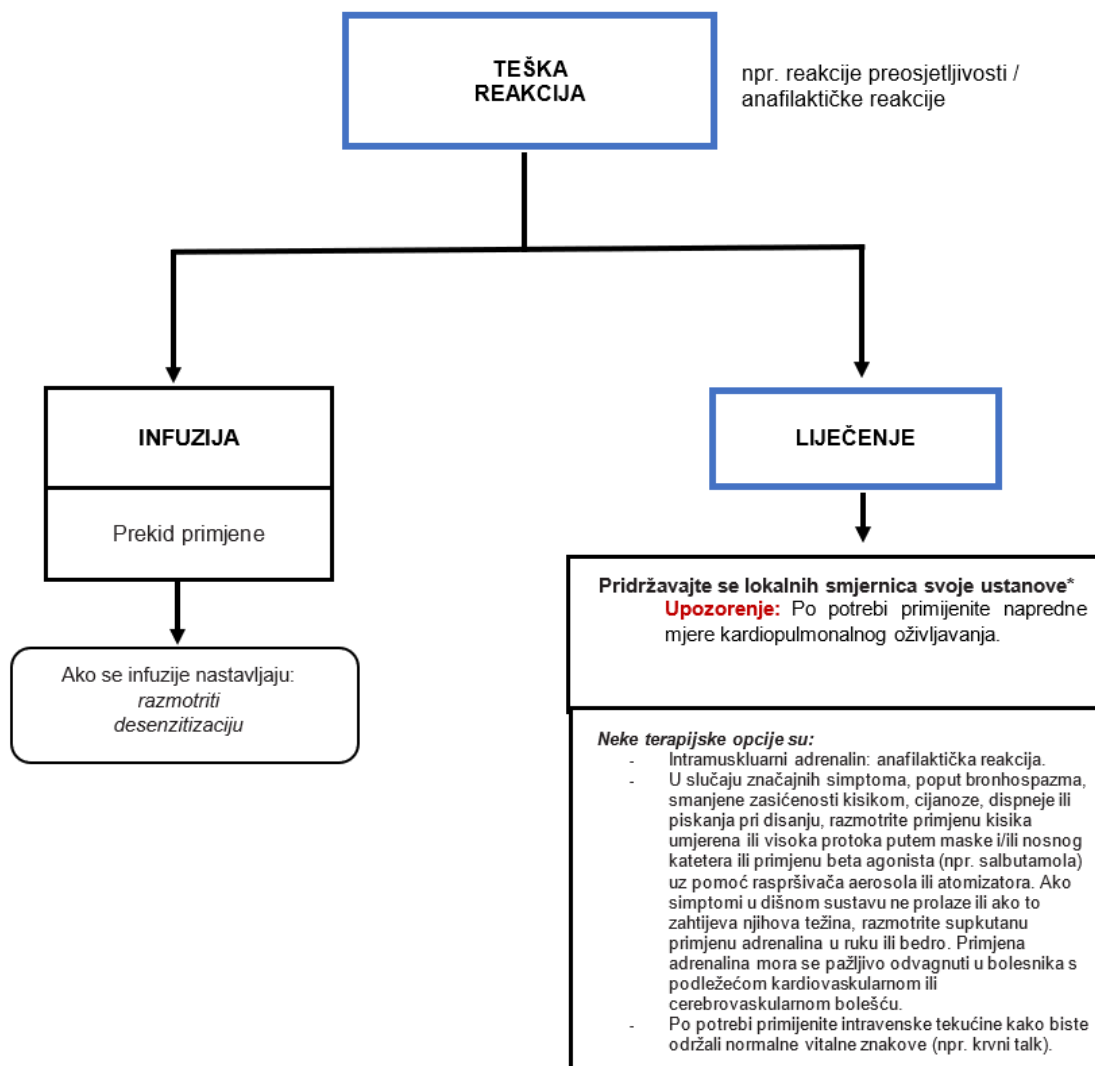
Treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Myozyme nakon anafilaktičke reakcije ili teške reakcije preosjetljivosti. Neki su bolesnici bili ponovno izloženi lijeku Myozyme te su ga nastavili primati pod strogim kliničkim nadzorom. Ako se donese odluka o ponovnoj primjeni lijeka, potreban je izniman oprez i dostupnost odgovarajućih mjera oživljavanja.

*Ove definicije služe samo kao smjernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije ocjenjuje nadležni liječnik: **Teška**: vrsta nuspojave koja onemogućuje uobičajene dnevne aktivnosti ili značajno utječe na klinički status ili nuspojava koja može zahtijevati intenzivnu terapijsku intervenciju.

Preporuke za liječenje teških reakcija

- Primjenu lijeka Myozyme treba odmah prekinuti te uvesti odgovarajuće liječenje, kao što je opisano u nastavku.
 - Za zbrinjavanje po život opasnih anafilaktičkih reakcija općenito je indicirana intramuskularna primjena adrenalina u ruku ili bedro. Iako u načelu treba pažljivo razmotriti kontraindikacije za primjenu adrenalina, te kontraindikacije uvijek treba odvojiti u odnosu na korist ili potrebu za primjenom adrenalina kao spasonosnom mjerom u slučaju po život opasnih anafilaktičkih reakcija. Za više informacija pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za adrenalin.
 - U slučaju značajnih simptoma, poput bronhospazma, smanjene zasićenosti kisikom, cijanoze, dispneje ili piskanja pri disanju, razmotrite primjenu kisika umjerena ili visoka protoka putem maske ili nosnoga katetera ili pak primjenu beta agonista (npr. salbutamola) uz pomoć raspršivača aerosola ili atomizatora.
 - Po potrebi primijenite intravenske tekućine kako biste održali normalne vitalne znakove (npr. krvni tlak). Razmotrite intravensku primjenu kortikosteroida. U bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom treba razmotriti primjenu alfa-adrenergičkih lijekova i hipertenziva koji nemaju ili imaju minimalno beta-adrenergičko djelovanje, a u svrhu maksimiziranja inotropije i minimiziranja kronotropije.
 - Po potrebi primijenite napredne mjere kardiopulmonalnog oživljavanja.
- Ako se to smatra prikladnim, u bolesnika koji su prethodno imali reakciju preosjetljivosti posredovanu IgE-om svaku sljedeću infuziju treba započeti postupkom desenzitizacije, obično bez premedikacije.
- Za smjernice o desenzitizaciji obratite se medicinskom odjelu lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi. Kontakt podaci navode se u dijelu **GLAVNI KONTAKT PODACI**.
- Ovdje navedene preporuke za zbrinjavanje IgE pozitivnih bolesnika služe isključivo kao smjernice. Konačnu odluku o zbrinjavanju pojedinog bolesnika donosi nadležni liječnik.

Slika 2: Kliničko zbrinjavanje teških reakcija



*Kontraindikacije uvijek treba odvagati u odnosu na korist ili potrebu za primjenom adrenalina kao spasonosnom mjerom u slučaju po život opasnih anafilaktičkih reakcija.

2.3. Promatranje nakon infuzije

Preporučuje se da zbog sigurnosnih razloga kvalificirano medicinsko osoblje upoznato s Pompeovom bolešću i mogućim reakcijama na Myozyme promatra bolesnike tijekom svake intravenske infuzije lijeka Myozyme i nakon njezina završetka. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici nadzirani tijekom 2 sata po završetku infuzije lijeka Myozyme. Prikladno trajanje promatranja nakon infuzije određuje liječnik na temelju kliničkog statusa pojedinog bolesnika i njegove anamneze povezane s primjenom infuzije.

3. Imunološko testiranje

3.1. Opis

Kao dio općeg praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja, tvrtka Sanofi je pokrenula program imunološkog nadzora lijeka Myozyme kako bi se utvrdio opseg stvaranja protutijela kod primjene lijeka Myozyme i njihov eventualni klinički učinak. Trenutno na tržištu nema testova za određivanje protutijela na lijek Myozyme; međutim, tvrtka Sanofi nudi uslugu besplatnog testiranja (vidjeti tablicu 4). Obratite se medicinskom odjelu tvrtke Swixx Biopharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na e-mail adresu medinfo.croatia@swixxbiopharma.com ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi na EUMedicalServices@sanofi.com za informacije o pristupu uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi.

3.1.1. Program imunološkog nadzora: Testiranje na IgG protutijela, uključujući neutralizirajuća protutijela

Kao što je navedeno u dijelu 1, razvoj IgG protutijela u nekih bolesnika može biti povezan s reakcijama povezanim s infuzijom, a razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela bio je povezan s lošim ishodom, posebno u bolesnika s infantilnim oblikom bolesti. Stoga se predlažu niže navede preporuke za testiranje na IgG protutijela.

Preporuke:

- 1) Prikupite uzorak seruma prije prve infuzije.
- 2) Povremeno pratite stvaranje IgG protutijela u bolesnika na temelju njihovog kliničkog fenotipa.
 - a) Bolesnike s infantilnim oblikom Pompeove bolesti pratite redovito tijekom prve godine liječenja (primjerice svaka 3 mjeseca), a nakon toga ovisno o kliničkim ishodima i razinama titra protutijela.
 - b) U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti razvoj protutijela treba procijentirati unutar 6 mjeseci od početka liječenja, a nakon toga pratiti sukladno kliničkim potrebama temeljem razmatranja sigurnosti i učinkovitosti.
- 3) Bolesnike treba testirati na inhibiciju enzimske pohrane ili aktivnosti ako se primijeti smanjenje kliničke koristi unatoč neprekidnom liječenju lijekom Myozyme.

3.1.2. Imunološko testiranje na umjerene/teške reakcije povezane s infuzijom: testiranje na IgG, IgE, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu

Testiranje na IgG i IgE protutijela se obično provodi u slučaju umjerenih, teških ili rekurentnih reakcija povezanih s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti. Neki su bolesnici imali

pozitivan nalaz na IgE protutijela na lijek Myozyme, a u nekih od njih javile su se anafilaktičke reakcije.

Neki su bolesnici bili uspješno ponovno izloženi lijeku Myozyme pri manjoj brzini infuzije i u manjim početnim dozama te su nastavili primati liječenje pod strogim kliničkim nadzorom.

Preporuka:

- Kako bi se dodatno okarakterizirao mogući mehanizam u pozadini reakcija povezanih s infuzijom, prikupite uzorke za testiranje na IgG i IgE protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u bolesnika kod koji su se javile umjerene do teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje su upućivale na reakcije preosjetljivosti.
- Uzorci za testiranje na aktivaciju komplementa i triptazu u serumu moraju se prikupiti 1-3 sata nakon nastupa reakcije na primjenu infuzije. Uzorci za testiranje na IgE protutijela moraju se prikupiti najmanje 72 sata nakon završetka infuzije. Uzorci za testiranje na IgG protutijela trebaju se prikupiti kod najniže koncentracije lijeka, dakle prije sljedeće infuzije.

3.1.3 Kožni testovi ^(19,20)

Liječnik može odlučiti provesti kožne testove u bolesnika s reakcijama povezanim s infuzijom koji ispunjavaju sljedeće kriterije (tablica 4):

- Reakcija povezana s infuzijom upućuje na reakciju posredovanu IgE-om praćenu dugotrajnim simptomima poput bronhospazma, hipotenzije i/ili urtikarije koji zahtijevaju intervenciju ILI bilo kojim drugim znakovima i simptomima koje liječnik smatra značajnima.
- Kožni testovi mogu biti dodatan pretkazatelj reakcija u kojima posreduje IgE te se mogu razmotriti za potvrdu nalaza drugih testova na IgE.

Ako se donese odluka da se provedu kožni testovi, preporučuje se odgoditi primjenu infuzija lijeka Myozyme dok se kožno testiranje ne završi i dok liječnik ne pregleda nalaze.

Napomena: Određeni lijekovi (npr. antihistaminici, adrenergički lijekovi) mogu utjecati na nalaze testova. Prije kožnih testova treba razmotriti koje sve lijekove bolesnik primjenjuje kako bi se utvrdilo mogu li oni utjecati na nalaze testova ili ne.

Preporučuje se da kožne testove provede kvalificirani alergolog ili zdravstveni radnik kvalificiran za provođenje kožnih testova i to najmanje 48 sati nakon infuzije lijeka Myozyme, a po mogućnosti > 3 tjedna nakon anafilaktičke epizode, zbog prolazne desenzitizacije.

Postupak uključuje samo ubodno (engl. *prick/puncture*) testiranje. Ako je nalaz ubodnog testa negativan, možda će trebati provesti intradermalno testiranje. Testiranje uključuje lijek Myozyme te pozitivne i negativne kontrolne otopine.

3.1.4 Testiranje na cirkulirajuće imune komplekse

Ako bolesnik tijekom liječenja lijekom Myozyme pokazuje znakove ili simptome koju ukazuju na sistemske imunološki posredovane reakcije koje zahvaćaju kožu i druge organe, prikupljaju se uzorci seruma radi utvrđivanja moguće prisutnosti cirkulirajućih imunih kompleksa. Potrebno je nadzirati bolesnike zbog mogućih dugotrajnih simptoma povezanih s imunim kompleksima te po potrebi prikupiti dodatne uzorke seruma za testiranje. Odluku o daljnjoj ocjeni moguće bolesti imunih kompleksa, uključujući biopsiju organa za koje se sumnja da su zahvaćeni (npr. biopsija kože radi utvrđivanja mogućeg vaskulitisa i biopsija bubrega radi utvrđivanja mogućeg odlaganja imunih kompleksa u glomerularnoj bazalnoj membrani) donosi nadležni liječnik.

Tablica 4: Klinička imunologija i značajke kožnog testiranja

Test ^a	Indikacija za testiranje	Vrsta uzorka	Učestalost	Vrijeme prikupljanja ^b
Kožno testiranje	Reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakciju u kojoj posreduje IgE, praćene dugotrajnim simptomima ili potvrđivanje nalaza testova na IgE	Ubodno (engl. <i>prick/puncture</i>) testiranje	<i>Ad hoc</i> (nakon reakcije na primjenu infuzije)	Najmanje 48 sati nakon infuzije, a po mogućnosti > 3 tjedna nakon anafilaktičke epizode
IgG^c	Rutinsko praćenje	Zamrznuti serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	Rutinsko praćenje	Uzorak treba prikupiti prije infuzije ili ≥ 3 dana nakon infuzije
IgG/neutralizirajuća protutijela	Smanjen odgovor na liječenje ili nedostatak učinka	Zamrznuti serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	Uzorak treba prikupiti prije infuzije ≥ 3 dana nakon infuzije
IgG/IgE protutijela	Umjerene/teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznuti serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	Prije infuzije ili najmanje ≥ 3 dana nakon infuzije
Triptaza u serumu	Umjerene/teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznuti serum	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	1-3 sata nakon nastupa reakcije na primjenu infuzije
Aktivacija komplementa	Umjerene/teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznuta plazma (EDTA)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	1-3 sata nakon nastupa reakcije na primjenu infuzije

^a Program testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi u suradnji s tvrtkom LabCorp nudi besplatnu uslugu za prikupljanje, pakiranje i slanje uzoraka krvi u centralni laboratorij tvrtke Labcorp. Ta se usluga odnosi na sve testove koji se provode u sklopu istraživanja reakcije na primjenu infuzije (uključujući IgG protutijela, IgE protutijela, neutralizirajuća protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu) i sve kliničke uzorke za rutinsko praćenje IgG protutijela. Kožno testiranje obično se provodi lokalno.

^b Zabilježite vrijeme i datum kada je uzorak prikupljen.

^c Ako nalazi pokazuju visoke titre IgG protutijela, preporučuje se periodička analiza mokraće.

3.2 Postupak za testiranje

Ovaj se postupak odnosi na sve testove koji se provode u sklopu istraživanja reakcije povezane s infuzijom (uključujući IgG protutijela, IgE protutijela, neutralizirajuća protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu) i sve kliničke uzorke za rutinsku analizu i prijavljivanje nakon stavljanja lijeka u promet (slika 3).

Slika 3: Postupak za testiranje



Obratite se medicinskom odjelu lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi za informacije o prikupljanju, obradi, pakiranju i slanju uzoraka krvi. Kontakt podaci nalaze se u dijelu *GLAVNI KONTAKT PODACI*.

4 Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>). Također, možete prijaviti odjelu za farmakovigilanciju lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi. Cjelovite kontakt podatke za prijavljivanje nuspojava možete pronaći u dijelu *GLAVNI KONTAKT PODACI*.

5 Trudnoća i dojenje

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Myozyme u trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 u sažetku opisa svojstava lijeka). Myozyme se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alglukozidazom alfa (vidjeti dio 4.6 u sažetku opisa svojstava lijeka).

Ograničeni podaci pokazuju da se lijek Myozyme izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama. Ne očekuje se klinički učinak u dojenog djeteta zbog slabog prelaza u majčino mlijeko i slabe biorasploživosti. Stoga se može razmotriti dojenje tijekom liječenja lijekom Myozyme. Kao mjera opreza, može se razmotriti prekid dojenja tijekom prvih 24 sata nakon primjene lijeka.

Kako bi se identificirale tvari štetne za plod u razvoju, bitno je odjelu za farmakovigilanciju lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi prijaviti sve podatke o izloženosti lijeku tijekom trudnoće. S druge strane, podaci o izloženosti lijeku tijekom trudnoće mogu pokazati i da je toksičnost lijeka za plod ograničena. Tvrtka Sanofi će pratiti sve prijavljene slučajeve trudnoće kako bi mogla prikupiti, ocijeniti i iskomunicirati informacije o sigurnosti primjene lijeka tijekom trudnoće sa što točnijim podacima. Tvrtka Sanofi snažno potiče liječnike i druge zdravstvene radnike da prijave sve slučajeve trudnoće i ishode trudnoća u bolesnicima izloženih lijeku Myozyme, neovisno o tome je li ta izloženost povezana s nekom nuspojavom ili ne. Cjelovite kontakt podatke za prijavljivanje slučajeva trudnoće možete pronaći u dijelu *GLAVNI KONTAKT PODACI*.

6 Registar oboljelih od Pompeove bolesti

Liječnike i zdravstvene radnike potiče se da bolesnike s dijagnozom Pompeove bolesti registriraju na internetskoj adresi <https://www.registrynxt.com>. U tom će se registru podaci o bolesnicima prikupljati anonimno. Svrha Registra oboljelih od Pompeove bolesti je unaprijediti razumijevanje Pompeove bolesti te pratiti bolesnike i njihov odgovor na enzimsko nadomjesno liječenje tijekom vremena, s krajnjim ciljem poboljšanja kliničkog ishoda za te bolesnike.

Glavni kontakt podaci

- **Da biste prijavili nuspojavu(e) i/ili trudnoću povezanu s primjenom lijeka Myozyme:**

Kontaktirajte odjel za farmakovigilanciju tvrtke Swixx Biopharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na:

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

- **Za informacije o tome kako pristupiti uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi ili neka druga pitanja povezana s testiranjem kod primjene lijeka Myozyme:**

Obratite se medicinskom odjelu tvrtke Swixx Biopharma d.o.o., lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi, na:

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

- **Za informacije o Pompeovoj bolesti ili lijeku Myozyme:**

Kontaktirajte medicinski odjel tvrtke Swixx Biopharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na:

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Dodaci

Dodatak 1. Priprema lijeka Myozyme

Prilikom pripreme lijeka primijenite aseptičku tehniku.

Za pripremu i primjenu lijeka Myozyme (aglukoziidaza alfa) potrebno je sljedeće:

1. odgovarajući broj bočica lijeka Myozyme određen na temelju bolesnikove doze
2. set za intravensku primjenu s *in-line* filterom promjera 0,2 μm i niskim vezanjem proteina
3. sterilna voda za injekcije, za rekonstituciju
4. otopina natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), za razrjeđivanje
5. štrcaljke za rekonstituciju i razrjeđivanje
6. igle promjera najviše 20 G za rekonstituciju i razrjeđivanje
7. dodatan pribor propisan protokolom ustanove



Napomena: Tijekom pripreme lijeka Myozyme ne smiju se koristiti igle s filterima.

- A. Odredite broj bočica potrebnih za rekonstituciju na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i preporučene doze od 20 mg/kg. Zaokružite broj bočica na sljedeći cijeli broj. Izvadite odgovarajući broj bočica iz hladnjaka i pričekajte da se ugriju na sobnu temperaturu prije rekonstitucije. Bočice bi se trebale ugrijati na sobnu temperaturu za približno 30 minuta.



Izračun doze:

Tjelesna težina (kg) x doza (mg/kg) = doza za bolesnika (u mg)

Doza za bolesnika (u mg) ÷ 50 mg/bočica = broj bočica za rekonstituciju. Ako dobiveni broj bočica uključuje decimalni broj, zaokružite ga na sljedeći cijeli broj.

Primjeri:

1. Infantilni oblik Pompeove bolesti: tjelesna težina bolesnika (16 kg) x doza (20 mg/kg) = doza za bolesnika (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/bočica = 6,4 bočice; dakle, treba rekonstituirati 7 bočica

2. Kasni oblik Pompeove bolesti: tjelesna težina bolesnika (68 kg) x doza (20 mg/kg) = doza za bolesnika (1360 mg)

1360 mg ÷ 50 mg/bočica = 27,2 bočice; dakle, treba rekonstituirati 28 bočica

- B. Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Myozyme od 50 mg s 10,3 ml sterilne vode za injekcije koristeći štrcaljku s iglom promjera najviše 20 G. Iz svake se bočice dobiva 5 mg/ml. Ukupna doza koja se može izvući iz jedne bočice je 50 mg u 10 ml. Nemojte naglo ubrizgati vodu na prašak da izbjegnute pjenjenje. To ćete učiniti polaganim kapanjem vode za injekciju niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani kolačić. Blago nagnite i nježno zaokrenite svaku bočicu. Bočicu nemojte preokretati, vrtjeti ni tresti.
- C. Odmah vizualno pregledajte rekonstituirane bočice i provjerite sadrže li krute čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako neposrednim pregledom uočite mutne čestice ili ako je otopina promijenila boju, nemojte je upotrijebiti i obratite se tvrtki Swixx Biopharma d.o.o., lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi, na e-mail adresu medinfo.croatia@swixxbiopharma.com.
Nakon početnoga pregleda ponekad možete primijetiti da rekonstituirana otopina sadrži nekoliko čestica alglukozidaze alfa (obično manje od 10 u jednoj bočici) u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana. To se također može dogoditi i nakon razrjeđivanja za infuziju. Utvrđeno je da te čestice sadrže alglukozidazu alfa, a mogu se pojaviti nakon prvog koraka rekonstitucije te se njihov broj s vremenom može povećavati. Ispitivanja su pokazala da se te čestice uklanjaju *in-line* filtracijom uz pomoć filtera promjera 0,2 µm s niskim vezanjem proteina, bez mjerljivoga utjecaja na čistoću ili jačinu lijeka.
- D. Myozyme treba razrijediti u otopini natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) neposredno nakon rekonstitucije do konačne koncentracije lijeka Myozyme od 0,5 do 4 mg/ml. Vidjeti tablicu 1 za preporučeni ukupni volumen infuzije na temelju tjelesne težine bolesnika. Sve bočice s neupotrijebljenom rekonstituiranom otopinom treba propisno zbrinuti.

Doza za bolesnika (u mg) ÷ 5 mg/ml = broj ml rekonstituiranog lijeka Myozyme potrebnih za bolesnikovu dozu.

Primjer:

Doza za bolesnika = 320 mg 320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml lijeka Myozyme

Tablica 1: Izračun ukupnog volumena infuzije

Raspon težine bolesnika (kg)	Ukupan volumen infuzije	Brzina infuzije			
		1. korak 1 mg/kg/h (ml/h)	2. korak 3 mg/kg/h (ml/h)	3. korak 5 mg/kg/h (ml/h)	4. korak 7 mg/kg/h (ml/h) (dok se ne primijeni cijeli volumen)
1,25-10	50	3	8	13	18
10,1-20	100	5	15	25	35
20,1-30	150	8	23	38	53
30,1-35	200	10	30	50	70
35,1-50	250	13	38	63	88
50,1-60	300	15	45	75	105
60,1-100	500	25	75	125	175
100,1-120	600	30	90	150	210
120,1-140	700	35	105	175	245
140,1-160	800	40	120	200	280
160,1-180	900	45	135	225	315
180,1-200	1000	50	150	250	350

- E. Polako izvucite rekonstituiranu otopinu iz svake bočice iglom promjera od najviše 20 G. Izbjegavajte pjenjenje u štrcaljki.
- F. Uklonite zrak iz infuzijske vrećice kako biste minimizirali stvaranje čestica uzrokovano osjetljivošću lijeka Myozyme na kontakt između zraka i tekućine.
- G. Izvucite i jednak volumen otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), koji ćete nadomjestiti rekonstituiranim lijekom Myozyme.
- H. Rekonstituiranu otopinu lijeka Myozyme polako dodajte izravno u otopinu natrijeva klorida. Lijek nemojte ubrizgavati izravno u prostor unutar infuzijske vrećice u kojem je možda preostalo zraka. Izbjegavajte pjenjenje u infuzijskoj vrećici.
- I. Lagano preokrenite ili protrljajte infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu. Vrećicu nemojte tresti.
- J. Bočice su namijenjene isključivo za jednokratnu uporabu. Neupotrijebljeni lijek mora se baciti.

Dodatak 2. Primjena lijeka Myozyme

Napomena: Myozyme (alglukozidaza alfa) se ne smije infundirati u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima. Razrijeđenu otopinu treba tijekom primjene filtrirati kroz *in-line* filter promjera 0,2 µm s niskim vezanjem proteina kako bi se uklonile sve vidljive čestice. *In-line* filter uklanja vidljive čestice (nakupine enzima i razgradnih produkata) bez mjerljivog utjecaja na čistoću ili jačinu lijeka Myozyme.

Čini se da u bolesnika koji u trenutku infuzije lijeka Myozyme imaju akutnu podležeću bolest postoji povećan rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Prije primjene lijeka Myozyme mora se pažljivo razmotriti klinički status bolesnika.

- A. Objasnite postupak primjene bolesniku.
- B. Prije infuzije izmjerite vitalne znakove, uključujući krvni tlak, puls, brzinu disanja i tjelesnu temperaturu.
- C. Omogućite intravenski pristup. Pristup se može omogućiti kroz vene u lakatnoj jami, na zapešću ili na šaci. Pristup je moguć i putem centralnog katetera.
- D. Ako je potrebno, uzmite uzorak krvi za krvne pretrage te isperite liniju otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).
- E. Preporučuje se primarnu infuziju otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) započeti brzinom koju odredi liječnik, kako bi se održala prohodnost intravenskog pristupa. Ako je moguće, za kontrolu brzine infuzije koristite pumpu za intravensku infuziju koja se može programirati.
- F. Pripremite set za infuziju i provjerite njegovu protočnost otopinom lijeka Myozyme za infuziju. Budite oprezni kako biste spriječili stvaranje zračnih mjehurića u cjevčicama. Da biste mogli precizno kontrolirati brzinu infuzije, preporučuje se primjenjivati infuziju uz pomoć pumpe za intravensku infuziju koja se može programirati.
- G. Spojite set za infuziju otopine lijeka Myozyme s *in-line* filterom promjera 0,2 µm s niskim vezanjem proteina te provjerite protočnost linije.
- H. Spojite liniju kojom se primjenjuje otopina lijeka Myozyme na najniži otvor za unos lijeka na bolesnikovu primarnom setu za infuziju.
- I. Infuzije treba primjenjivati postupno uz pomoć infuzijske pumpe.
- J. Kada završite s primjenom infuzije, cjevčice isperite otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) (istom brzinom kojom je završena primjena infuzije) kako biste bili sigurni da je bolesnik primio cijelu dozu lijeka Myozyme.
- K. Uklonite set za infuziju, a s njime i sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal, te ih zbrinite sukladno lokalnim propisima.

Dodatak 3. Čuvanje lijeka Myozyme

Nerekonstituirane bočice lijeka Myozyme (alglukozidaza alfa) čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2° do 8°C. Ne smijete upotrijebiti Myozyme nakon isteka roka valjanosti navedenoga na bočici.

Preporučuje se primijeniti lijek odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2° do 8°C, kada se čuva zaštićen od svjetlosti. Ne preporučuje se čuvanje rekonstituirane i razrijeđene otopine na sobnoj temperaturi. NE ZAMRZAVATI NITI TRESTI.

Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za cjelovite informacije o lijeku.

Reference

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007 May;12(5):601–9.
3. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, 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, Barohn R, Carlson L, 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, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
8. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease [published online ahead of print, 2023 Jan 9]. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
9. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmedy SM, Milleson C, 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.
14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015 Jul;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017 Aug;2(16):94328
16. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
17. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391–7.

18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
19. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
20. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
22. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 1999;83(6):665–700.