

EDUKAČNÝ MATERIÁL

PREHĽAD INFORMÁCIÍ O BEZPEČNOSTI

Myozyme® (alglukozidáza alfa)

**Príručka pre zdravotníckych pracovníkov o rizikách spojených s podaním
lieku Myozyme®, klinickom manažmente rizík a
imunologických vyšetreniach**

OBSAH

SKRATKY	4
ZHRNUTIE.....	5
DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE.....	7
1. Popis rizík spojených s liekom Myozyme	7
1.1. Reakcie súvisiace s infúziou, vrátane hypersenzitivity a anafylaktických reakcií.....	7
1.2. Imunitne sprostredkované reakcie	9
1.3. Imunogénnosť	10
1.3.1. Protilátky proti rhGAA, vrátane inhibičných protilátok.....	10
1.3.2. Anti-rhGAA protilátky triedy IgE.....	10
1.4. Riziká spojené so súbežnou imunomoduláciou	11
1.5. Akútne kardiorespiračné zlyhanie spojené s preťažením krvného obehu.....	11
2. Klinický manažment identifikovaných rizík (2,8–14)	12
2.1. Predinfúzne štádium	12
2.2. Infúzia lieku Myozyme.....	12
2.2.1. Odporúčaná rýchlosť infúzie	12
2.2.2. Mierne alebo stredne ťažké reakcie (2,8,9)	12
2.2.3. Závažné reakcie: hypersenzitivita / anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku hypersenzitívnej reakcie sprostredkované IgE (9,10,14).....	14
2.3. Pozorovanie po infúzii	16
3. Vyšetrenie	17
3.1. Popis (tabuľka 4).....	17
3.1.1. Program imunologického sledovania: Vyšetrenia na IgG protilátky, vrátane inhibičných protilátok.....	17
3.1.2. Imunologické vyšetrenie na infúzne reakcie: IgE, aktivácia komplementu a vyšetrenie sérovej tryptázy	18
3.1.3. Kožné vyšetrenie (11,12).....	18
3.1.4. Vyšetrenie na cirkulujúce imunokomplexy	19
3.2. Postup vyšetrenia.....	21
4. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie.....	23
5. Tehotenstvo a dojčenie.....	23
6. Register pacientov s Pompeho chorobou.....	23
7. Literatúra	24
8. Prílohy	26

Príloha 1. Príprava lieku Myozyme.....	26
Príloha 2. Podanie lieku Myozyme	29
Príloha 3. Uchovávanie lieku Myozyme	30

SKRATKY

AE	Nežiaduca udalosť
ALT	Alanínaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
CK	Kreatinkináza
CRIM	Krížovo reagujúci imunologický materiál
ERT	Enzýmová substitučná terapia
GAA	Kyslá α -glukozidáza
HCP	Zdravotnícky pracovník
IAR	Reakcia spojená s infúziou
i.v.	Intravenózne
rhGAA	Rekombinantná ľudská kyslá alfa glukozidáza
SIP	Prehľad informácií o bezpečnosti
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku

ZHRNUTIE

Cieľ prehľadu informácií o bezpečnosti

Prehľad informácií o bezpečnosti lieku Myozyme (alglukozidáza alfa) je doplnkový edukačný materiál poskytovaný lekárom, ktorí sa podieľajú na manažmente pacientov s Pompeho chorobou liečených liekom Myozyme. Ošetrojúci lekár môže tento materiál dať k dispozícii ostatným zdravotníckym pracovníkom (HCP) podieľajúcim sa na manažmente tohto ochorenia v súlade s potrebami (lekárnici, lekári bez špecializácie, alergológovia, zdravotné sestry). Hlavným účelom tohto dokumentu je:

1. Minimalizovať známe riziká súvisiace s liečbou liekom Myozyme
2. Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom návod pre klinický manažment týchto rizík
3. Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom návod pre imunologické vyšetrenie, ktoré pomôže bližšie charakterizovať potenciálny mechanizmus infúzných reakcií (IAR) a hypersenzitívnych reakcií.

Tento prehľad ďalej obsahuje informácie o programe špeciálneho bezplatného imunologického testovania zriedkavých ochorení Sanofi-Genzyme.

Myozyme a Pompeho choroba

Pompeho choroba patrí medzi poruchy lyzozómového ukladania a je spôsobená nedostatkom kyslej α -glukozidázy (GAA), enzýmu, ktorý rozkladá lyzozomálny glykogén na glukózu. Nedostatok GAA vedie k akumulácii glykogénu a eventuálnej ruptúre lyzozómov, čo má za následok nefunkčnosť buniek v mnohých tkanivách organizmu, najmä v svalových vláknach.

Myozyme obsahuje účinnú látku alglukozidázu alfa (rekombinantná ľudská kyslá α -glukozidáza [rhGAA]). Myozyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) u pacientov s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby (deficit kyslej α -glukozidázy). Myozyme je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov každého veku. Odporúčaná dávka lieku Myozyme je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne.

Popis identifikovaných rizík

Boli identifikované nasledujúce riziká spojené s podaním lieku Myozyme (pozri časť 1):



1. Reakcie súvisiace s podaním infúzie (IAR)
2. Reakcie sprostredkované imunitou
3. Imunogennosť
4. Akútne kardiorespiračné zlyhanie spojené s preťažením krvného obehu

Tento dokument obsahuje úplný popis identifikovaných rizík spojených s infúziou lieku Myozyme a poučenie týkajúce sa klinického manažmentu nežiaducich účinkov (pozri časť 2).

Imunologické vyšetrenie

Spoločnosť Genzyme zaviedla program postmarketingového imunologického dohľadu pre liek Myozyme s cieľom stanoviť rozsah tvorby protilátok pri podaní lieku Myozyme a ich prípadný klinický dopad (pozri časť 3.1).

- Pred podaním prvej infúzie sa dôrazne odporúča odber počiatočných vzoriek séra.
- Odporúča sa pravidelne sledovať pacientov na vznik IgG protilátok (pre viac informácií o rutinnom monitorovaní IgG pozri SPC) .
- Ošetrojúcim lekárom sa dôrazne odporúča, aby odobrali vzorky pre vyšetrenie IgE, aktiváciu komplementu a stanovenie tryptázy u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alebo opakovanú IAR naznačujúcu hypersenzitívnu reakciu.

Tento dokument poskytuje informácie o programe špeciálneho testovania zriedkavých ochorení Sanofi-Genzyme. Program poskytuje testovanie protilátok IgG proti lieku a imunogenitné testy súvisiace s nežiaducimi účinkami. Tieto služby sú poskytované bezplatne (pozri časť 3.2).

V prípade otázok ohľadom odberových boxov na stanovenie protilátok alebo iných otázok týkajúcich sa testov pri podávaní lieku Myozyme, prosím kontaktujte miestnu kontaktnú osobu Sanofi-Genzyme, resp. sanofi – aventis Slovakia s.r.o (Mgr. Ondrej Križalkovič, tel: + 420 233 086 209, ondrej.krizalkovic@sanofi.com) alebo oddelenie Sanofi-Genzyme EU Medical Services eumedicalservices@sanofi.com.

DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE

- **Pre informácie ako získať prístup k službám programu špeciálneho testovania zriedkavých ochorení Sanofi-Genzyme alebo iných otázok súvisiacich s vyšetrením pri podaní lieku Myozyme:**

Prosím kontaktujte Medical Services Department, Genzyme Europe B.V.:

E-mail: EUMedicalServices@sanofi.com

- **Pre medicínske informácie týkajúce sa Pompeho choroby alebo lieku Myozyme:**

Prosím, kontaktujte Medical Information Department, Genzyme Europe B.V.:

Telefón: + (31)35 699 1499

Fax: + (31)35 699 1403

E-mail: eumedinfo@genzyme.com

prípadne:

sanofi-aventis Slovakia, s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava

tel.: +421 (2) 33 100 100, Fax: +421 (2) 33 100 199

E-mail: recepacia@sanofi.com

Pre ďalšie informácie, prosím, navštívte: www.pompe.com a www.genzyme.sk

1. Popis rizík spojených s liekom Myozyme

Medzi identifikované bezpečnostné riziká liečby liekom Myozyme (alglukozidáza alfa) patrí rozvoj reakcií súvisiacich s infúziou, vrátane hypersenzitivity a život ohrozujúceho anafylaktického šoku a/alebo zastavenia srdca, imunitne sprostredkovaných reakcií, imunitnej odpovede a akútneho kardiorespiračného zlyhania spojeného s preťažením krvného obehu.

1.1. Reakcie súvisiace s infúziou, vrátane hypersenzitivity a anafylaktických reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR) sú definované ako akákoľvek nežiaduca udalosť (AE), ku ktorej dôjde počas podávania infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po skončení infúzie a je vyhodnotená ako potenciálne príčinné súvisiaca s podaním lieku (Myozyme). Súvisiace udalosti, ktoré nastanú po infúzií, môžu byť klasifikované ako IAR podľa uváženia hodnotiaceho lekára. Presný mechanizmus IAR nie je celkom objasnený. Zoznam možných mechanizmov je uvedený v tabuľke 1 (1,2):

Tabuľka 1. Potenciálne mechanizmy IAR, vrátane hypersenzitivity a anafylaktických reakcií

V klinických štúdiách sa IAR vyskytli približne u 50 % pacientov s infantilnou formou ochorenia liečených liekom Myozyme (počas obdobia 52 týždňov) a u 28 % pacientov s neskoršou formou ochorenia (počas obdobia 18 mesiacov). Výskyt IAR nie je neočakávaný vzhľadom ku klinickému výskytu imunogénnych reakcií na ľudské rekombinantné proteíny. Zatiaľ čo intenzita väčšiny reakcií bola hodnotená ako mierna až stredne závažná, niektoré reakcie boli závažné. U niektorých pacientov v klinických štúdiách a pri použití v klinickej praxi došlo k rozvoju anafylaktického šoku a/alebo zastaveniu srdca počas infúzie lieku Myozyme, ktoré vyžadovali opatrenia na podporu životných funkcií. Reakcie sa vo všeobecnosti objavili krátko po začatí infúzie. Pacienti vykazovali rôzne príznaky a prejavy najmä respiračnej, kardiovaskulárnej, edematózneho a/alebo kožnej povahy (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Pozorované príznaky a prejavy hypersenzitivity / anafylaktických reakcií

Respiračné	Kardiovaskulárne	Kožné	Nervový systém	Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie
bronchospazmus sipot zástava dýchania respiračný distress apnoe stridor dyspnoe znížená saturácia kyslíkom nepriedušnosť hrdla	zástava srdca hypotenzia bradykardia tachykardia cyanóza vazokonstrikcia bledosť návaly krvi do tváre hypertenzia	žihľavka vyrážka erytém hyperhidróza	závraty nepokoj bolesť hlavy parestézia	horúčka nauzea chlad končatín pocit horúčavy zvieranie na prsiach bolesť na hrudi edém tváre periférny edém angioedém

U niektorých pacientov liečených liekom Myozyme boli navyše pozorované recidivujúce reakcie zahŕňajúce ochorenie podobné chrípke alebo kombináciu rôznych stavov, ako sú napr. horúčka, triaška, myalgia, artralgia, bolesť alebo únava po aplikácii infúzie pretrvávajúce zvyčajne niekoľko dní.

U pacientov, u ktorých došlo k výskytu IAR (a najmä anafylaktických reakcií), je potrebné pri opakovanom podávaní Myozymu dbať na zvýšenú opatnosť. Ďalšie informácie a pokyny ohľadom infúzie nájdete v bode 2. Ďalšie informácie o príprave, podaní a uchovávaní lieku Myozyme nájdete v prílohách 1, 2 resp. 3.

Tabuľka 3 uvádza prehľad pacientov so zvýšeným rizikom komplikácií spojených s IAR.

Tabuľka 3. Pacienti so zvýšeným rizikom komplikácií spojených s IAR

- Pacienti s akýmkoľvek súbežne sa vyskytujúcim akútnym horúčkovitým ochorením.
- Pacienti s pokročilou Pompeho chorobou môžu mať zhoršené funkcie srdca a dýchania, ktoré ich môžu predisponovať k vyššiemu riziku závažných komplikácií spôsobených infúznymi reakciami.
- Pacienti, u ktorých sa vyvinú IgE protilátky proti Myozyme (majú vyššie riziko výskytu anafylaxie a závažných hypersenzitívnych reakcií).
- Pacienti, ktorým je Myozyme aplikovaný vyššou rýchlosťou infúzie.
- Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby, u ktorých sa vyvinú vysoké titry IgG protilátok.
- Pacienti, ktorí majú v anamnéze predchádzajúci výskyt IAR.
- Pacienti, ktorí dočasne prerušili liečbu liekom Myozyme (napr. počas tehotenstva).

1.2. Imunitne sprostredkované reakcie

U niektorých pacientov liečených liekom Myozyme ($<1/100$ až $\geq 1/1000$) boli hlásené závažné imunitne sprostredkované kožné a systémové reakcie. Potenciálny mechanizmus imunitne sprostredkovaných reakcií zahŕňa ukladanie stredne veľkých cirkulujúcich imunokomplexov v tkanivách a cievnom endoteli, ktoré vedie k zápalu a vyúsťuje do rady heterogénnych klinických príznakov a prejavov, ako sú glomerulonefritída, hematúria, proteinúria, papulózná vyrážka, erupcie podobné purpure, artritída, serozitída a vaskulitída (3,4).

Reakcie sú prechodné a obvykle sa vyvinú počas 7 až 10 dní po infúzií antigénu, počnúc niektorými konštitucionálnymi príznakmi choroby podobnej chrípke: horúčka, myalgie, artralgie a vyrážka. Klinické zotavenie sa obvykle dostavuje po 7 až 28 dňoch.

Po podaní lieku Myozyme boli hlásené závažné, pravdepodobne imunitne sprostredkované kožné reakcie, vrátane ulceratívnych a nekrotizujúcich kožných lézií. Biopsia kože u jedného pacienta preukázala ukladanie anti-rhGAA protilátok v mieste lézie.

Po podaní lieku Myozyme boli pozorované systémové imunitne sprostredkované reakcie, vrátane možných reakcií typu III založených na tvorbe imunokomplexov. Tieto reakcie sa objavili v čase niekoľkých týždňov až 3 rokov po začatí infúzií Myozyme.

Nefrotický syndróm bol pozorovaný u niekoľkých pacientov s Pompeho chorobou liečených liekom Myozyme a tých, ktorí mali vysoké titry IgG protilátok ($\geq 102\,400$). U týchto pacientov ukázala renálna biopsia ukladanie imunokomplexov. U pacientov nastalo zlepšenie po prerušení liečby.

Odporúčanie: U pacientov s vysokými titrami IgG protilátok sa odporúča pravidelné vyšetrenie moču.

Pacientov je treba sledovať na vývoj systémových imunitne sprostredkovaných reakcií. Pokiaľ dôjde k výskytu imunitne sprostredkovanej reakcie, je treba zvážiť prerušenie aplikácie lieku Myozyme a začať vhodnú liečbu. Po výskyte imunitne sprostredkovanej reakcie je potrebné zvážiť riziká a prínosy spojené s opakovaným podaním lieku Myozyme. U niektorých pacientov bola liečba úspešne opakovaná a pacienti mohli aj naďalej užívať liek Myozyme pod prísny klinickým dohľadom.

1.3. Imunogénnosť

Myozyme má ako liečebný proteín potenciál vyvolať imunologickú odpoveď, zahrňujúcu tvorbu protilátok proti rekombinantnej ľudskej kyslej α -glukozidáze (anti-rhGAA protilátky triedy IgG a anti-rhGAA protilátky triedy IgE) (5).

1.3.1. Protilátky proti rhGAA, vrátane inhibičných protilátok

V klinických štúdiách sa vytvorili IgG protilátky proti alglukozidáze alfa u väčšiny pacientov s infantilnou formou ochorenia a u pacientov s neskorým nástupom Pompeho choroby vo všeobecnosti do 3 mesiacov od začatia liečby (6,7). Anti-rhGAA protilátky triedy IgG sa vytvorili aj u podobného podielu pacientov liečených mimo klinických štúdií. U pacientov s infantilnou formou ochorenia liečených vyššími dávkami (40 mg/kg) lieku Myozyme, bola pozorovaná tendencia k tvorbe vyšších titrov IgG protilátok a k väčšiemu výskytu IAR.

Odporúčanie: Pacienti by mali byť pravidelne monitorovaní na tvorbu IgG protilátok.

Bolo pozorované, že u niektorých pacientov, u ktorých sa tvoria vysoké a trvalé titre IgG protilátok, vrátane pacientov negatívnych na krížovo reagujúce imunologické materiály (CRIM - Cross Reactive Immunologic Material); t.j. pacientov, u ktorých nebol detekovaný endogénny GAA proteín pomocou analýzy Western Blot), môže byť znížená klinická účinnosť liečby liekom Myozyme. Predpokladá sa, že zlá klinická odpoveď u týchto pacientov má multifaktoriálne príčiny.

Niektorí pacienti liečení liekom Myozyme v klinických štúdiách a/alebo v postmarketingovom období mali pozitívne testy na inhibíciu enzýmovej aktivity a/alebo bunkové vychytávanie. Klinický význam inhibície *in vitro* je nejasný. Pacienti s pozitívnym výsledkom testu na inhibíciu vychytávania mali všeobecne vyššie titre IgG protilátok ako pacienti, ktorí zostali negatívni v štúdiách zahrňujúcich pacientov s infantilnou a neskoršou formou. Doteraz nebol nájdený žiadny vzťah medzi stavom inhibície a nežiaducimi udalosťami. Účinky vývoja inhibičných protilátok na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Myozyme nie sú úplne objasnené.

Ďalšie informácie o vyšetrení na IgG protilátky a inhibičné protilátky sú uvedené v bode 3.1.1.

1.3.2. Anti-rhGAA protilátky triedy IgE

Niektorí pacienti liečení liekom Myozyme, ktorí boli hodnotení v klinických štúdiách a v postmarketingovom období, mali pozitívni výsledok testu na prítomnosť špecifických IgE protilátok proti alglukozidáze alfa a u niektorých týchto pacientov sa vyvinula anafylaxia.

Testovanie bolo zvyčajne vykonávané pre stredne závažné alebo závažné či opakované infúzne reakcie (IAR) naznačujúce reakcie z precitlivenosti. U niektorých pacientov boli vykonané kožné testy, ktoré sú citlivejším prostriedkom pre detekciu IgE protilátok. Všetci pacienti sa z reakcií plne zotavili. Niektorí pacienti úspešne absolvovali opakovanú liečbu a pokračovali v liečbe liekom Myozyme pri pomalšej rýchlosti infúzie a nižších počiatkových dávkach (v súlade s pokynmi pre desenzibilizáciu) a pokračovali v liečbe pod starostlivým klinickým dohľadom. Pacienti, u ktorých sa vytvorili IgE protilátky proti alglukozidáze alfa, majú zrejme vyššie riziko výskytu IAR a / alebo anafylaktickej reakcie.

Odporúčanie: Pacienti, u ktorých dôjde k tvorbe protilátok triedy IgE, majú byť dôkladnejšie sledovaní počas podávania lieku Myozyme, pretože je pravdepodobné, že je u nich vyššie riziko výskytu IAR a / alebo anafylaktických reakcií.

1.4. Riziká spojené so súbežnou imunomoduláciou

Pacienti s Pompeho chorobou majú zvýšené riziko infekcií dýchacích ciest vzhľadom k progresívnym účinkom choroby na dýchacie svaly. V experimentálnom prostredí boli niekoľkým pacientom podávané imunosupresívne látky s cieľom eliminovať alebo predchádzať tvorbe protilátok proti alglukozidáze alfa. U niektorých z týchto pacientov boli pozorované fatálne alebo život ohrozujúce infekcie dýchacích ciest. Liečba pacientov s Pompeho chorobou imunosupresívami môže ďalej zvýšiť riziko vzniku závažných respiračných infekcií, a preto sa odporúča zvýšený dohľad nad týmito pacientami.

1.5. Akútne kardiorespiračné zlyhanie spojené s preťažením krvného obehu

U pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby, u ktorých je súčasne prítomná hypertrofia srdca, bolo preukázané zvýšené riziko akútneho kardiorespiračného zlyhania. Pacienti, ktorí majú pri infúznej liečbe liekom Myozyme súbežné akútne ochorenie, môžu mať zvýšené riziko akútneho kardiorespiračného zlyhania. Bolo zaznamenaných niekoľko správ o preťažení tekutinami.

Akútne kardiorespiračné zlyhanie vyžadujúce intubáciu a inotropnú podporu bolo pozorované až do 72 hodín po infúzii lieku Myozyme u niekoľkých pacientov s infantilnou formou choroby a hypertrofiou srdca a bolo potenciálne spojené s preťažením tekutinami pri vnútrožilovom podaní lieku Myozyme.

Hlavné body

- IAR sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po infúzii. Boli hlásené hypersenzitivita alebo anafylaktické reakcie, z ktorých niektoré boli sprostredkované IgE a ktoré sa vo všeobecnosti vyskytli v priebehu alebo krátko po začatí infúzie.
- V niektorých prípadoch boli hlásené imunitne sprostredkované reakcie, vrátane závažných kožných a systémových reakcií.
- Myozyme je terapeutický proteín a po jeho podaní preto existuje možnosť imunologickej odpovede. IgG protilátky proti alglukozidáze alfa sa spravidla tvoria do 3 mesiacov po začatí liečby.
- Pacienti by mali byť pravidelne sledovaní na tvorbu protilátok triedy IgG.
- Niektorí pacienti liečení liekom Myozyme, ktorí boli testovaní, mali pozitívny výsledok testu na prítomnosť špecifických IgE protilátok proti alglukozidáze alfa a u niektorých týchto pacientov sa vyvinula anafylaxia.
- Pacienti, u ktorých dôjde k tvorbe protilátok triedy IgE, majú byť dôkladnejšie sledovaní počas podávania lieku Myozyme, pretože sa zdá, že je u nich prítomné vyššie riziko výskytu IAR a / alebo anafylaktických reakcií.

2. Klinický manažment identifikovaných rizík (2,8–14)

2.1. Predinfúzne štádium

Pred začatím enzýmovej substitučnej liečby (ERT) liekom Myozyme (alglukozidáza alfa) je potrebné vziať do úvahy aktuálny zdravotný stav pacientov s Pompeho chorobou. Zdá sa, že u pacientov, ktorí majú akútne základné ochorenie v čase infúzie lieku Myozyme, existuje väčšie riziko IAR. Pred podaním lieku Myozyme je preto potrebné starostlivo posúdiť klinický stav pacienta. Všetci pacienti by mali byť klinicky vyšetrení pred každou infúziou lieku Myozyme, aby sa vylúčila možnosť akútneho základného ochorenia.

Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať možným krátkodobým a dlhodobým účinkom dlhodobého opakovaného užívania kortikosteroidov, antihistaminík a antipyretík, najmä u pediatrických pacientov. Odporúčané dávkovanie u týchto liekov by malo byť v súlade s jednotlivými Súhrnmi charakteristických vlastností liekov (SPC).

Preliečenie u pacientov, ktorí majú v anamnéze predchádzajúci výskyt hypersenzitívnych reakcií sprostredkovaných IgE

- **Použitie antihistaminík k preliečeniu sa neodporúča u pacientov s predchádzajúcim výskytom hypersenzitívnej reakcie sprostredkovanej IgE.** Antihistaminiká môžu maskovať skoré príznaky hypersenzitívnej reakcie (kožnej reakcie), a tým sťažujú zdravotníckym pracovníkom rozpoznať počiatkové varovné príznaky úzkosti a potreby znížiť rýchlosť infúzie a / alebo iné intervencie. V prípadoch, keď dôjde k uvoľneniu značného množstva histamínu, by navyše podanie antihistaminika po uvoľnení histamínu alebo v rámci premedikácie nebolo plne účinné pri zvládaní anafylaktických reakcií (13).
- **Expozícia betablokátormi môže zhoršiť anafylaktickú reakciu a predstavuje teda relatívnu kontraindikáciu liečby,** ak je u pacienta prítomné riziko anafylaxie. Beta-blokátory sú taktiež relatívnou kontraindikáciou pre podanie adrenalínu (epinefrínu). (10,11,14).

2.2. Infúzia lieku Myozyme

Všetky uvedené odporúčania sú iba orientačné. Konečné rozhodnutie týkajúce sa manažmentu u jednotlivých pacientov má urobiť ošetrojúci lekár.

2.2.1. Odporúčaná rýchlosť infúzie

- Odporúčaná počiatková rýchlosť infúzie lieku Myozyme by nemala byť viac ako 1 mg/kg/hod. Rýchlosť infúzie môže byť každých 30 minút zvýšená o 2 mg/kg/hod, po určení tolerancie pacienta na rýchlosť infúzie, kým nebude dosiahnutá odporúčaná maximálna rýchlosť infúzie 7 mg/kg/hod. Na konci každého kroku je potrebné skontrolovať vitálne funkcie. U pacientov, ktorí už v minulosti prekonalí infúznú reakciu, je pri opakovanom podávaní lieku Myozyme potrebná zvýšená opatrnosť.
- Ak je výskyt IAR závislý na rýchlosti infúzie, navrhuje sa použiť nasledovné úpravy plánovanej rýchlosti infúzie:
 - zníženie maximálnej rýchlosti infúzie a/alebo
 - Predĺženie každého kroku nastavenia rýchlosti infúzie o 15 až 30 minút

2.2.2. Mierne alebo stredne ťažké reakcie (2,8,9)

- Spomaľte infúziu na polovičnú rýchlosť alebo dočasne zastavte infúziu až do zlepšenia alebo ustúpenia symptómov:

- **Ak symptómy ustúpia**, obnovte infúziu a po dobu 30 minút pokračujte polovičnou rýchlosťou v porovnaní s rýchlosťou, pri ktorej došlo k výskytu IAR a následne zvýšte rýchlosť infúzie o 50 % na 15-30 minút.
- Pokiaľ **nedôjde k recidíve symptómov**, zvýšte rýchlosť infúzie na rýchlosť, pri ktorej došlo k výskytu IAR, a zvážte možnosť postupného zvyšovania, až do dosiahnutia maximálnej rýchlosti.
- Ak **symptómy pretrvávajú** aj napriek dočasnému prerušeniu infúzie, navrhuje sa, aby ošetrojúci lekár vyčkal aspoň ďalších 30 minút, či symptómy IAR nevyvymiznú, než rozhodne o zastavení infúzie po zvyšok dňa.

Príklad:

Ak sa u pacienta vyskytne mierna alebo stredne ťažká IAR pri rýchlosti infúzie 5 mg/kg/hod, znížte rýchlosť infúzie na 2,5 mg/kg/hod alebo dočasne zastavte infúziu a počkajte, kým symptómy nevyvymiznú.

Ak symptómy ustúpia, aplikujte infúziu rýchlosťou 2,5 mg/kg/hod počas 30 minút. Ak bude táto rýchlosť dobre tolerovaná, zvýšte rýchlosť infúzie na 3,75 mg/kg/hod po dobu aspoň 15 až 30 minút.

Keď je infúzia dobre tolerovaná, zvýšte rýchlosť na 5 mg/kg/hod a pokračujte v infúzii 15 až 30 minút.

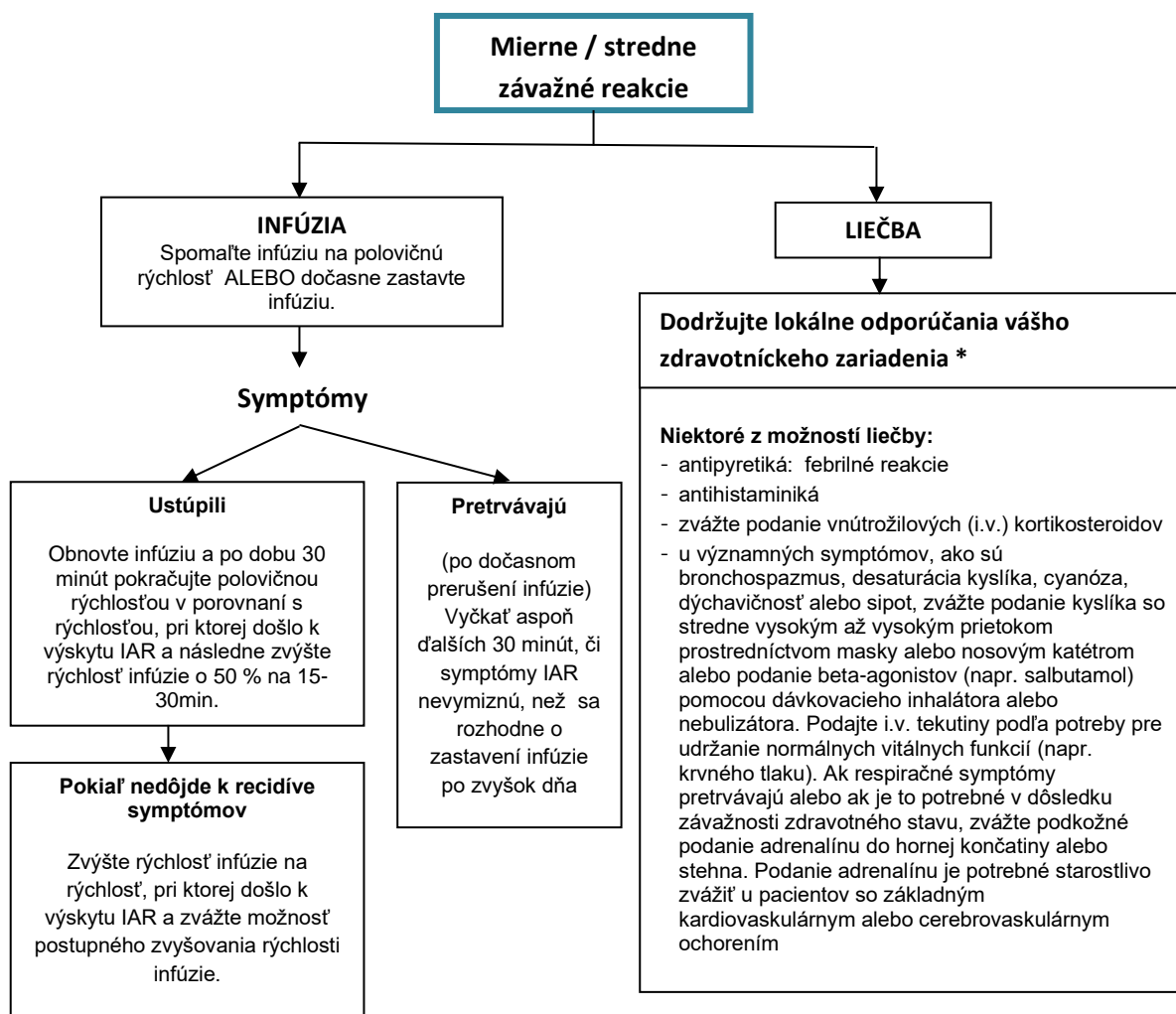
Keď je infúzia dobre tolerovaná, zvýšte rýchlosť na maximálnu odporúčanú infúznú rýchlosť 7 mg/kg/hod a pokračujte v aplikácii touto rýchlosťou po zostávajúcu dobu infúzie podľa tolerancie.

Na konci každého kroku je potrebné skontrolovať vitálne funkcie.

Odporúčaná liečba pre mierne až stredne ťažké reakcie

- V prípade febrilných reakcií podávajte antipyretiká.
- Aplikujte dávku H1-antihistaminík podľa veku.
- Zvážte podanie vnútrožilových (i.v.) kortikosteroidov.
- U významných symptómov, ako sú bronchospazmus, desaturácia kyslíka, cyanóza, dýchavičnosť alebo sipot, zvážte podanie kyslíka so stredne vysokým až vysokým prietokom prostredníctvom masky alebo nosovým katétrom alebo podanie beta-agonistov (napr. salbutamol) pomocou dávkovacieho inhalátora alebo nebulizátora.
- Ak respiračné symptómy pretrvávajú alebo ak je to potrebné v dôsledku závažnosti zdravotného stavu, zvážte podkožné podanie adrenalínu do hornej končatiny alebo stehna. Podanie adrenalínu je potrebné starostlivo zvážiť u pacientov so základným kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením.
- Podajte i.v. tekutiny podľa potreby pre udržanie normálnych vitálnych funkcií (napr. krvného tlaku).

Obrázok 1. Klinický manažment miernych až stredne závažných reakcií



*Kontraindikácie pre podanie adrenalínu ako život zachraňujúceho opatrenia v prípade výskytu život ohrozujúcich anafylaktických reakcií je potrebné vždy zvážiť v porovnaní s prínosom alebo potrebou jeho podania.

2.2.3. Závažné reakcie: hypersenzitivita / anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku hypersenzitívnej reakcie sprostredkované IgE (9,10,14)

Varovanie: Počas infúzie lieku Myozyme boli u pacientov pozorované závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane život ohrozujúcich anafylaktických reakcií, z ktorých niektoré boli sprostredkované IgE. U niektorých pacientov sa počas infúzie lieku Myozyme vyvinul anafylaktický šok a/alebo zastavenie srdca, ktoré vyžadovali opatrenia na podporu životných funkcií. Pri podávaní lieku Myozyme je nutné mať k dispozícii adekvátne prostriedky na podporu životných funkcií, vrátane **zariadenia pre kardiopulmonálnu resuscitáciu**.

- Anafylaktické reakcie sú často život ohrozujúce, s akútnym nástupom v priebehu niekoľkých minút alebo až niekoľkých hodín po začatí infúzie. Aj napriek počiatočnému výskytu miernych symptómov je potrebné neustále mať na pamäti

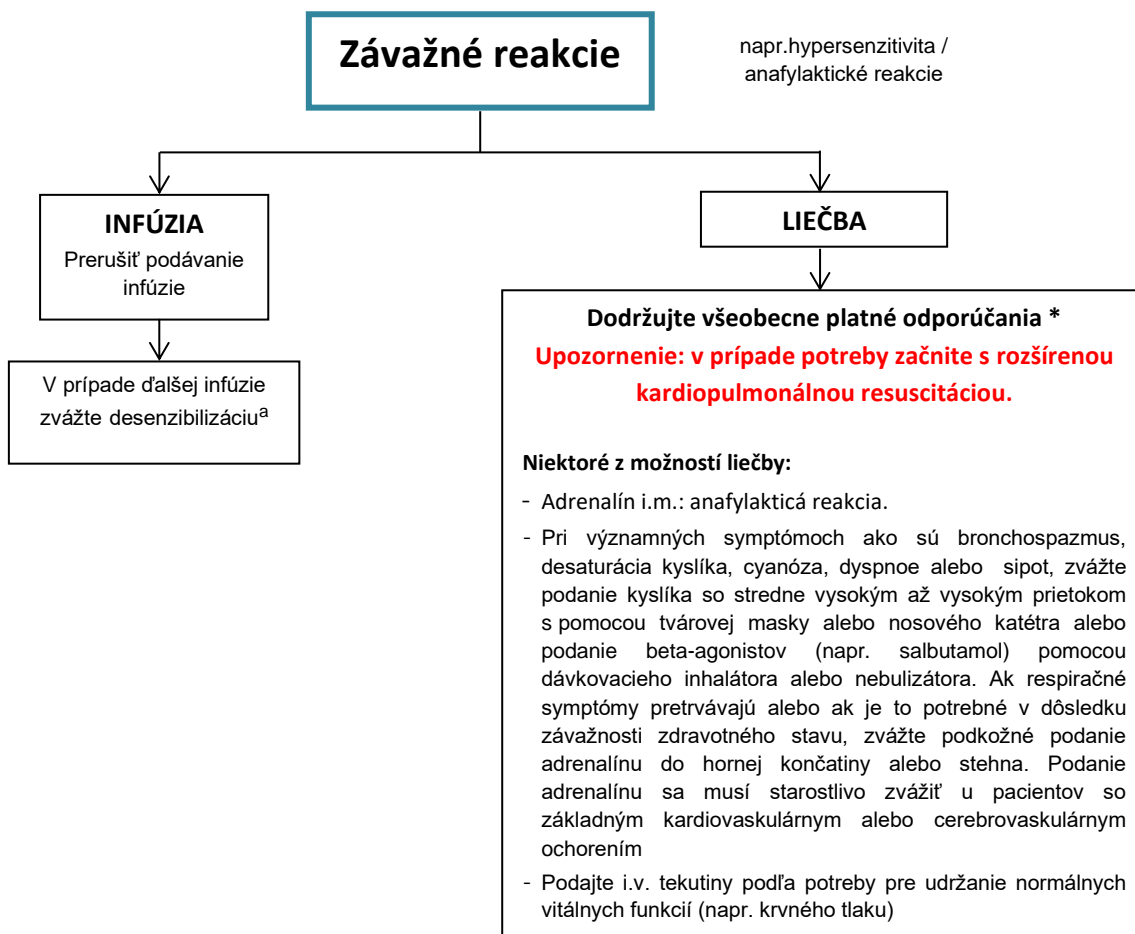
možnosť progresie na závažné alebo dokonca nezvratné poškodenie. Vzhľadom na možnosť závažnej hypersenzitivity alebo anafylaktických reakcií musia byť pri podávaní lieku Myozyme k dispozícii ľahko dostupné podporné prostriedky, vrátane zariadení pre kardiopulmonálnu resuscitáciu.

- Včasné odhalenie príznakov a prejavov hypersenzitivity alebo anafylaktických reakcií môže pomôcť pri efektívnom manažmente pacientov a predchádzať možným závažným alebo nezvratným následkom.
- Je dôležité rozpoznať alergickú reakciu včas, aby bolo možné infúziu prerušiť, znížiť jej rýchlosť a/alebo vykonať nápravné opatrenia.
- U pacientov s prekonanou anafylaktickou reakciou alebo závažnou alergickou reakciou je potrebné zvážiť riziká a prínosy opakovaného podania lieku Myozyme. Niektorí pacienti boli opakovane exponovaní lieku Myozyme a naďalej ho užívajú pod prísny klinický dohľadom. V prípade rozhodnutia o opakovanom podaní lieku je potrebné postupovať s mimoriadnou opatrnosťou a pred vlastnou aplikáciou musia byť k dispozícii vhodné prostriedky pre resuscitáciu.

Odporúčaná liečba závažných reakcií

- Je potrebné zvážiť okamžité prerušenie podávania lieku Myozyme a začať zodpovedajúcu liečbu, tak ako je popísané nižšie.
 - Pri anafylaktických, život ohrozujúcich reakciách je vo všeobecnosti indikované intramuskulárne (i.m.) podanie adrenalínu do oblasti hornej končatiny alebo do stehna. Vo všeobecnosti je však potrebné starostlivo zvážiť kontraindikácie podania adrenalínu. Kontraindikácie je v prípade život ohrozujúcej anafylaktickej reakcie, potrebné vždy zvážiť v porovnaní s prínosmi alebo s potrebou podania adrenalínu ako život zachraňujúceho opatrenia. Bližšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku adrenalín.
 - Pri významných symptómoch ako sú bronchospazmus, desaturácia kyslíka, cyanóza, dyspnoe alebo sipot, zvážte podanie kyslíka so stredne vysokým až vysokým prietokom s pomocou tvárovej masky alebo nosového katétra alebo podanie beta agonistov (napr. salbutamol) pomocou dávkovacieho inhalátora alebo nebulizátora.
 - Podávajte vnútrožilovo (i.v.) podľa potreby tekutiny pre udržanie normálnych životných funkcií (napr. krvného tlaku). Zvážte i.v. podanie kortikosteroidov. Ďalej je potrebné zvážiť podanie alfa-adrenergných liečiv a vazopresorov s nulovým alebo minimálnym beta-adrenergným účinkom pre maximalizáciu inotropnej podpory a minimalizáciu chronotropie u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou.
 - V prípade potreby uskutočnite pokročilú kardiopulmonálnu resuscitáciu.
- Pokiaľ sa to považuje za vhodné, je u pacientov s predchádzajúcim výskytom hypersenzitívnej reakcie sprostredkovanej IgE potrebné začať infúzie s desenzibilizačnými postupmi, obvykle bez predliečenia - Podrobný návod na desenzibilizáciu bude ošetroujúcim lekárom k dispozícii na vyžiadanie. Prosím, kontaktujte sanofi-aventis Slovakia, s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, tel.: 02/33 100 100, fax: 02/33 100 199, e-mail: repcia@sanofi.com.
- Odporúčania pre manažment IgE pozitívnych pacientov uvedené v tomto dokumente majú iba orientačný charakter. Konečné rozhodnutie o manažmente jednotlivých pacientov prináleží ošetrojúcemu lekárovi.

Obrázok 2. Klinický manažment závažných reakcií



* Kontraindikácie pre podanie adrenalínu ako život zachraňujúceho opatrenia v prípade výskytu život ohrozujúcich anafylaktických reakcií je potrebné vždy zvážiť v porovnaní s prínosom alebo potrebou jeho podania.

^a Návod na desenzibilizáciu je k dispozícii na vyžiadanie. Prosím, kontaktujte sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, tel.: 02/33 100 100, fax: 02/33 100 199, e-mail: recepacia@sanofi.com.

2.3. Pozorovanie po infúzii

Odporúča sa, aby boli pacienti sledovaní z bezpečnostných dôvodov príslušnými zdravotníckymi pracovníkmi, dobre oboznámenými s Pompeho chorobou a možnými reakciami na liek Myozyme a to v priebehu každej intravenózne infúzie lieku Myozyme ako aj po jej ukončení. V klinických štúdiách boli pacienti sledovaní po dobu 2 hodín po ukončení infúzie lieku Myozyme. Vhodnú dĺžku sledovania po infúzii určí ošetrojúci lekár na základe individuálneho klinického stavu a infúzneho histórie jednotlivých pacientov.

3. Vyšetrenie

3.1. Popis (tabuľka 4)

3.1.1. Program imunologického sledovania: Vyšetrenia na IgG protilátky, vrátane inhibičných protilátok

V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov vytvorili protilátky IgG proti alglukozidáze alfa, spravidla do 3 mesiacov od začatia liečby (6,7,15). Sérokonverzia sa teda očakáva u väčšiny pacientov liečených liekom Myozyme (alglukozidáza alfa). Tvorba protilátok proti rekombinantným proteínom je dobre známa a bola preukázaná u iných enzýmových substitučných terapií (5). U pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby liečených vyššou dávkou bola pozorovaná tendencia k vyšším titrom IgG protilátok. Zdá sa, že táto skutočnosť nemá vzájomný vzťah s nástupom IAR a dobou tvorby IgG protilátok. Vplyv vývoja protilátok na dlhodobú účinnosť a bezpečnosť alglukozidázy alfa nie je úplne objasnený.

V klinických štúdiách boli vzorky testované ako pozitívne na anti-IgG rhGAA protilátky testované in vitro tiež na inhibíciu enzymatickej aktivity a bunkového vychytávania. Testovanie bolo vykonané aj v prostredí postmarketingového používania a to u pacientov, u ktorých bolo preukázané zhoršenie klinického stavu a/alebo u ktorých bola potrebná invazívna ventilácia. Klinický význam rozvoja inhibičných protilátok u pacientov liečených liekom Myozyme nie je známy. U dočiat negatívnych na CRIM (tj. u ktorých nebol detegovaný endogénny GAA proteín technikou Western blot), bol preukázaný znížený klinický účinok v prítomnosti vysokých trvalých titrov IgG protilátok s inhibičnou aktivitou (16-18).

V rámci stanovenia inhibície enzymatickej aktivity rhGAA protilátkami prítomnými v sére pacientov boli považované za pozitívne v teste na inhibičné protilátky (enzymatickú aktivitu) vzorky pacientov, ktoré mali percento inhibície vyššie ako 20% pri akomkoľvek riedení séra. Bolo vyvinuté vyšetrenie na báze prietokovej cytometrie s cieľom posúdiť, či protilátky pacienta interferujú s vychytávaním rhGAA v línii ľudských fibroblastov v kultúre. Vzorky, ktoré vykazovali inhibíciu vychytávania enzýmu väčšiu ako 20% pri dvoch alebo viacerých riedeniach séra, boli považované za pozitívne v danom časovom bode analýzy na báze prietokovej cytometrie. Pacienti sú z hľadiska inhibície vychytávania považovaní za pozitívnych, ak majú pozitívnu aktivitu > 1/20 riedenie v jednom alebo viacerých časových bodoch.

V rámci všeobecného poverenia dohľadu nad bezpečnosťou, Sanofi-Genzyme spustila program imunologického programu pre liek Myozyme, s cieľom stanoviť rozsah tvorby protilátok proti lieku Myozyme a zistiť ich prípadný klinický význam. V súčasnej dobe nie sú na trhu k dispozícii žiadne testy na protilátky proti alglukozidáze alfa; avšak Sanofi-Genzyme zabezpečuje testovaciu službu. V prípade záujmu o informácie o prístupe k programu špeciálneho testovania spoločnosti Sanofi-Genzyme pre zriedkavé ochorenia sa obráťte na miestneho zástupcu spoločnosti Genzyme, resp. sanofi-aventis Slovakia s.r.o. (Mgr. Ondrej Križalkovič, +420 233 086 209, ondrej.krizalkovic@sanofi.com) alebo na oddelenie Sanofi-Genzyme Medical Services prostredníctvom e-mailu na adresu EUMedicalServices@sanofi.com.

Odporúčanie:

- Titre IgG protilátok je treba pravidelne monitorovať.
- Liečení pacienti sú testovaní na inhibíciu vychytávania enzýmu alebo enzymatickej aktivity v prípade, že dôjde k poklesu klinického prínosu aj napriek pokračujúcej liečbe liekom Myozyme.
- Dôrazne sa odporúča vykonať odber východiskovej vzorky séra pred prvou infúziou.

3.1.2. Imunologické vyšetrenie na infúzne reakcie: IgE, aktivácia komplementu a vyšetrenie sérovej tryptázy

Testovanie bolo obvykle vykonávané pri stredne ťažkých alebo závažných alebo recidivujúcich infúzných reakciách (IAR) pripomínajúcich hypersenzitívne reakcie. Niektorí pacienti boli pozitívni na špecifické IgE protilátky proti alglukozidáze alfa, u niektorých z nich sa vyskytli anafylaktické reakcie.

U niektorých pacientov bola úspešne opätovne nasadená liečba s použitím nižších rýchlostí infúzie a/alebo nižších počiatočných dávok a títo pacienti pokračovali v liečbe liekom Myozyme pod starostlivým klinickým dohľadom.

Odporúčanie: Aby bolo možné popísať potenciálny mechanizmus IAR, treba odobrať vzorky na vyšetrenie aktivácie komplementu a stanovenie koncentrácie tryptázy v sére 1-3 hodiny po nástupe infúznej reakcie. Vzorky na vyšetrenie IgE musia byť odobraté najneskôr 72 hodín po ukončení infúzie.

Pre informácie o tom, ako získať prístup k službám programu špeciálneho testovania pre zriedkavé choroby spoločnosti Sanofi-Genzyme sa obráťte na miestneho zástupcu Sanofi-Genzyme (Mgr. Ondrej Križalkovič, + 420 233 086 209, ondrej.krizalkovic@sanofi.com) alebo na oddelenie Sanofi-Genzyme Medical Services prostredníctvom e-mailu na adresu EUMedicalServices@sanofi.com.

3.1.3. Kožné vyšetrenie ^(11,12)

Kožné vyšetrenie možno vykonať na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára u pacientov, u ktorých došlo k infúznej reakcii (IAR) a ktorí spĺňajú tieto kritériá (tabuľka 4):

- Reakcia súvisiaca s infúziou pripomínajúca reakciu sprostredkovanú IgE, s prítomnými pretrvávajúcimi prejavmi, ako sú bronchospazmus, hypotenzia a/alebo žihľavka, ktoré vyžadujú intervenciu ALEBO akékoľvek iné príznaky alebo prejavy, ktoré ošetrojúci lekár považuje za relevantné.
- Kožné vyšetrenie môže byť ďalším prediktorom reakcií sprostredkovaných IgE a môže byť potrebné z hľadiska overenia výsledkov IgE.

V prípade rozhodnutia vykonať kožné vyšetrenie sa odporúča odložiť infúziu lieku Myozyme, kým nebudú kožné testy vykonané a ich výsledky preskúmané ošetrojúcim lekárom.

Poznámka: Určité lieky (napr. antihistaminiká, adrenergne lieky) môžu interferovať s výsledkami kožného vyšetrenia. Pred kožným vyšetrením, preto skontrolujte, aké lieky pacient užíva a rozhodnite, či môžu alebo nemôžu interferovať s výsledkami vyšetrení a testov.

Odporúča sa, aby kožné vyšetrenie vykonal vyškolený alergológ alebo zdravotnícky pracovník školený v alergologickom vyšetrení kože a aby vyšetrenie bolo vykonané minimálne 48 hodín po infúzii lieku Myozyme a najlepšie > 3 týždne po anafylaktickej príhode vzhľadom k prechodnej desenzibilizácii.

Kožné vyšetrenie zahŕňa iba skin prick test. Pokiaľ bude prick test negatívny, môže byť vhodné intradermálne vyšetrenie. Vyšetrenie zahŕňa podanie lieku Myozyme a pozitívne a negatívne kontroly.

3.1.4. Vyšetrenie na cirkulujúce imunokomplexy

V prípade, že pacient počas aplikácie alglukozidázy alfa vykazuje príznaky alebo prejavy naznačujúce systémové, imunitne sprostredkované reakcie s postihnutím kože a ďalších orgánov, je potrebné odobrať vzorky séra pre hodnotenie cirkulujúcich imunokomplexov. U pacientov treba monitorovať pokračujúce symptómy sprevádzajúce výskyt imunokomplexov a v prípade potreby sa odoberú a vyhodnotia ďalšie vzorky séra. Ďalšie vyšetrenia na možné ochorenia z imunokomplexov, vrátane biopsie orgánov so suspektným postihnutím (napr. vyšetrenie kože pre posúdenie vaskulitídy a biopsia obličiek pre posúdenie ukladania imunokomplexov v glomerulárnej bazálnej membráne) sa ponechávajú na uváženie ošetrojúceho lekára.

Tabuľka 4. Charakteristiky klinického imunologického a kožného vyšetrenia.

Wyšetrenie ^a	Indikácia k vyšetreniu	Typ vzorky	Frekvencia	Doba odberu ^b
Kožné vyšetrenie	IAR naznačujúce reakciu sprostredkovanú IgE s pretrvávajúcimi symptómami alebo pre potvrdenie výsledkov IgE	Kožný prick test	Ad hoc (po infúzna reakcia)	Min. 48 h po aplikácii infúzie a najlepšie > 3 týždne po anafylaktickej príhode
IgG^c	Rutinné sledovanie	Sérum – zmrazené Plná krv (dodaná do 24 hodín po odbere)	Rutinné sledovanie	Odber vzoriek pred infúziou alebo ≥ 3 dni po aplikácii infúzie
IgG/inhibičné protilátky	Znížená odpoveď na liečbu alebo nedostatočný účinok	Sérum – zmrazené Plná krv (dodaná do 24 hodín po odbere)	Ad hoc (podľa potreby)	Odber vzoriek pred infúziou alebo ≥ 3 dni po aplikácii infúzie
IgG/IgE protilátky	Stredne závažné/závažné alebo recidivujúce IAR pripomínajúce hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie	Sérum – zmrazené Plná krv (dodaná do 24 hodín po odbere)	Ad hoc (podľa potreby)	Odber vzoriek pred infúziou alebo najmenej ≥ 3 dni po aplikácii infúzie
Sérová koncentrácia tryptázy	Stredne závažné/závažné alebo recidivujúce IAR pripomínajúce hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie	Sérum – zmrazené	Ad hoc (podľa potreby)	1-3 hodiny po infúznej reakcii
Aktivácia komplementu	Stredne závažné/závažné alebo recidivujúce IAR pripomínajúce hypersenzitívne reakcie, anafylaktické reakcie	EDTA plazma - zmrazená	Ad hoc (podľa potreby)	1-3 hodiny po infúznej reakcii

^a Program špeciálneho testovania zriedkavých ochorení spoločnosti Sanofi-Genzyme so spoločnosťou LabCorp ponúka bezplatne služby zahŕňajúce odber, balenie a expedíciu vzoriek krvi do centrálného laboratória spoločnosti LabCorp. Táto služba sa vzťahuje na všetky testy vykonané v rámci vyšetrenia IAR (vrátane IgG protilátok, IgE protilátok, inhibičných protilátok, aktivácie komplementu a tryptázy v sére) a na všetky klinické vzorky pre rutinné sledovanie IgG. Kožné testy sa zvyčajne vykonávajú lokálne.

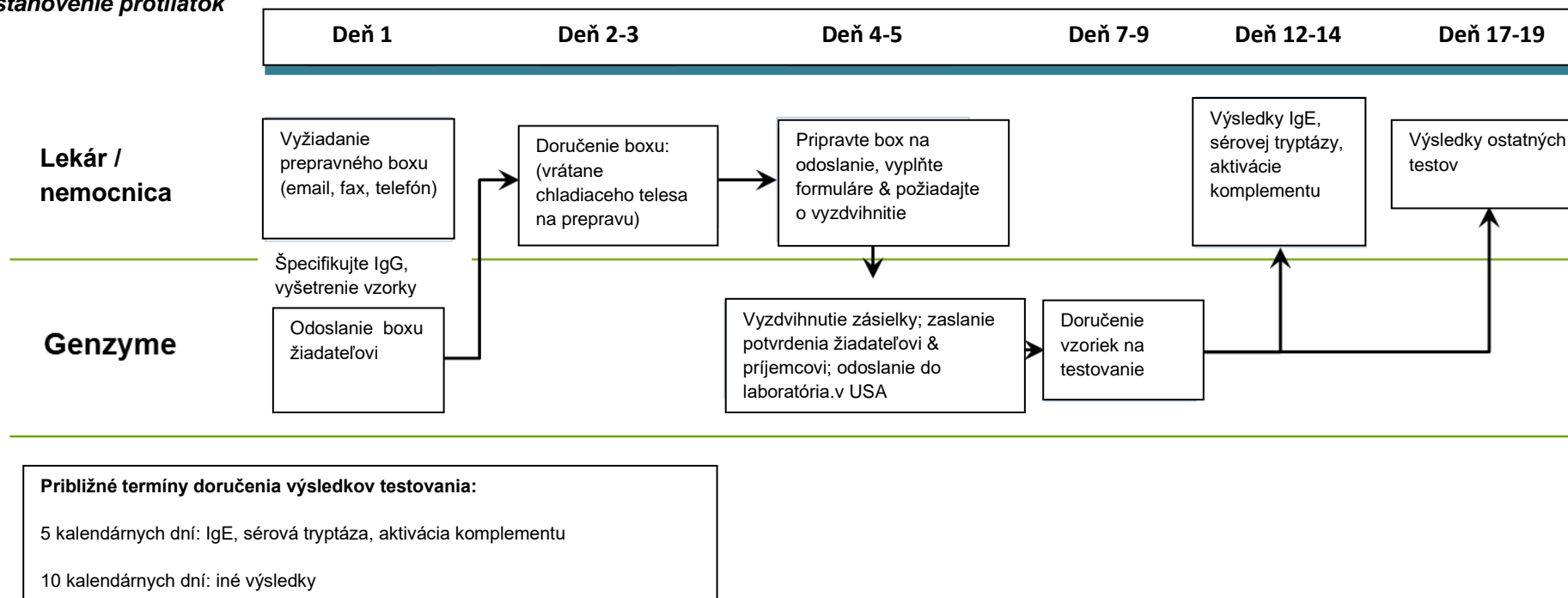
^bZaznamenajte čas a dátum odobrania vzorky.

^cAk výsledky ukážu vysoké titry IgG protilátok, odporúča sa pravidelná analýza moču.

3.2. Postup vyšetrenia

Tento postup sa týka všetkých testov vykonaných v rámci vyšetrenia na IAR (vrátane IgG protilátok, IgE protilátok, inhibičných protilátok, aktivácie komplementu, a sérovej tryptázy) a všetkých klinických vzoriek pre rutinné post-marketingové analýzy a hlásenia (obrázok 3).

Obrázok 3. Postup pre vyšetrenie a hlásenie výsledkov vzoriek súvisiacich s nežiaducimi udalosťami a vzoriek pre rutinné postmarketingové stanovenie protilátok



5 STEPS INSTRUCTIONS FOR PHYSICIANS REQUESTING SPECIALTY DIAGNOSTIC TESTING SERVICES

Sanofi Genzyme is coordinating and supporting this Rare Disease specialty testing program and is not otherwise involved in the diagnostic testing.

1



Sign statement 'Provision of Specialty Diagnostic testing Services by Sanofi Genzyme'

2



Enroll with LabCorp – complete account setup form

3



Complete a Test Request Form (TRF) and collect an Informed Consent Form (ICF) for each patient

4



Collect & submit sample(s)

5



Receive results

Kontaktujte, prosím, Sanofi-Genzyme Medical Services pre odber, spracovanie, balenie a expedíciu vzoriek krvi. Kontaktné údaje sú uvedené v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

4. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Pri hlásení je potrebné uviesť aj presný obchodný názov lieku a číslo šarže.

Informáciu o nežiaducich účinkoch môžete nahlásiť aj spoločnosti sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, email: bezpecnostliekov@sanofi.com, tel.: +421 233 100 100.

Ostatné kontaktné informácie nájdete v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

5. Tehotenstvo a dojčenie

Podanie lieku Myozyme® (alglukosidáza alfa) tehotným ženám nebolo skúmané. Jediné údaje hodnotiace reprodukčné riziká pri podávaní Myozyme pochádzajú z predklinických štúdií. Liek Myozyme by sa nemal podávať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné (Súhrn charakteristických vlastností lieku, bod 4.6. Tehotenstvo a dojčenie).

Alglukosidáza alfa sa môže vylučovať do materského mlieka. Nakoľko nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na novorodencov vystavených pôsobeniu alglukosidázy alfa prostredníctvom materského mlieka, odporúča sa v dobe podávania lieku Myozyme dojčenie prerušiť.

Informácie o expozícii lieku počas tehotenstva je potrebné hlásiť lokálnemu oddeleniu farmakovigilancie spoločnosti sanofi-aventis Slovakia s.r.o., aby bolo možné identifikovať agens škodlivý pre vyvíjajúci sa plod. Údaje o expozícii v priebehu tehotenstva môžu tiež viesť ku zisteniu, že fetálna toxicita lieku je nízka. Spoločnosť Genzyme, člen skupiny Sanofi, bude sledovať všetky nahlásené prípady tehotenstva, aby mohla získať, vyhodnotiť a uvádzať informácie o bezpečnosti v tehotenstve a spracovať viac presných informácií. Sanofi-Genzyme preto dôrazne vyzýva lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili všetky prípady tehotenstva a jeho výsledkov u pacientok vystavených účinkom lieku Myozyme, bez ohľadu na to, či je táto expozícia spojená s výskytom nežiaducich udalostí alebo nie. Úplné kontaktné údaje pre hlásenie prípadov tehotenstva nájdete v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

6. Register pacientov s Pompeho chorobou

Lekári alebo zdravotníckí pracovníci by mali registrovať pacientov s diagnostikovanou Pompeho chorobou na stránkach <https://www.registrynxt.com>. Údaje o pacientoch budú v tomto registri zhromažďované anonymne. Cieľom „Pompeho registra“ je rozšíriť vedomosti o Pompeho chorobe a sledovať pacientov a ich odpovede na enzymatickú substitučnú terapiu v čase, s konečným cieľom zlepšiť klinické výsledky u týchto pacientov.

7. Literatura

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. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
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. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009 Sep;66(3):329–35.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. 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.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. 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.
15. 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.

16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.

8. Prílohy

Príloha 1. Príprava lieku Myozyme

Počas prípravy používajte aseptickú techniku.

Na prípravu a podanie lieku Myozyme® (alglukozidáza alfa) sú potrebné nasledujúce položky:

- Potrebné množstvo liekoviek lieku Myozyme podľa predpísanej dávky
- Set pre vnútrožilové podanie vybavený filtrom s veľkosťou pórov 0,2 µm s nízkou väzbou proteínov
- Sterilná voda na injekcie pre rekonštitúciu
- Roztok chloridu sodného na injekcie s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), na účely riedenia
- Injekčné striekačky pre rekonštitúciu a riedenie
- Ihly s priemerom maximálne 20 G pre rekonštitúciu a riedenie
- Ďalší potrebný materiál podľa zvyklostí daného pracoviska



Poznámka: Ihly s filtrom sa nemajú používať na prípravu lieku Myozyme.

1. Podľa hmotnosti pacienta a odporúčanej dávky 20 mg/kg, určte počet liekoviek, ktoré je potrebné rekonštituovať. Počet liekoviek zaokrúhlite nahor na najbližší počet celých liekoviek. Vyberte potrebný počet liekoviek z chladničky a pred nariedením ich nechajte vytemperovať na izbovú teplotu. Liekovky by sa mali zohriať na izbovú teplotu približne za 30 minút.



Výpočet dávky:

Hmotnosť pacienta (kg) x Dávka (mg/kg) = Dávka pre daného pacienta (v mg)

Dávka pre daného pacienta (v mg) ÷ 50 mg/liekovku = počet liekoviek, ktoré je potrebné rekonštituovať. Pokiaľ vypočítaná dávka nevychádza na celý počet liekoviek, zaokrúhlite nahor na najbližší celý počet liekoviek.

Príklad:

A. Infantilná forma: Hmotnosť pacienta (16 kg) x Dávka (20 mg/kg) = Dávka pre daného pacienta (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/liekovku = 6,4 liekoviek; t.j. je potrebné rekonštituovať 7 liekoviek.

B. Dospelá forma: Hmotnosť pacienta (68 kg) x Dávka (20 mg/kg) = Dávka pre daného pacienta (1360 mg)

1360 mg ÷ 50 mg/liekovku = 27,2 liekoviek; t.j. je potrebné rekonštituovať 28 liekoviek.

2. Každú liekovku Myozyme 50 mg rekonštituujte s 10,3 ml vody na injekciu s pomocou injekčnej striekačky s priemerom ihly maximálne 20 G. Každá liekovka poskytne výťažok 5 mg/ml. Celková extrahovateľná dávka na liekovku je 50 mg v 10 ml. Dbajte na to, aby voda na injekciu pri rekonštitúcii nedopadla na prášok prudko a nedochádzalo k tvorbe peny. Vodu na injekciu, preto pridávajte pomaly po kvapkách, aby stekala po stene liekovky a nie priamo na lyofilizát. Liekovku jemne nakláňajte a otáčajte ňou. Liekovku neobracajte, nevírte obsah ani ju nepretrepávajte.
3. Ihneď vizuálne skontrolujte, či liekovky s rekonštituovaným enzýmom neobsahujú pevné častice alebo, či nedošlo k zmene farby. Ak pri okamžitej kontrole zistíte prítomnosť cudzorodých častíc alebo ak dôjde k zmene farby roztoku, liek nepoužívajte a kontaktujte oddelenie Genzyme Medical Information na čísle + (31) 35 699 1499 alebo lokálne zastúpenie spoločnosti (kontaktné údaje nájdete v časti „Dôležité kontaktné údaje“). Rekonštituovaný roztok môže niekedy obsahovať častice alglukozidázy alfa (spravidla v počte menej ako 10 častíc na liekovku) vo forme tenkých bielych prúžkov alebo priesvitných vlákien po počiatočnej kontrole. K tomuto javu môže taktiež dôjsť po nariadení na infúziu. Bolo dokázané, že tieto častice obsahujú alglukozidázu alfa, môžu sa objaviť po počiatočnej rekonštitúcii a postupom času sa môžu zväčšovať. V štúdiách bolo dokázané, že častice sa dajú odstrániť pomocou in-line filtra s nízkou väzbou proteínov, s veľkosťou pórov 0,2 µm, a to bez zaznamenateľného vplyvu na čistotu alebo silu.
4. Myozyme sa riedi pomocou roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) ihneď po rekonštitúcii tak, aby konečná koncentrácia lieku Myozyme bola 0,5 až 4 mg/ml. Doporučený celkový infúzný objem vypočítaný na základe hmotnosti pacienta je uvedený v tabuľke 1. Všetky liekovky s nepoužitým rekonštituovaným roztokom zlikvidujte.

Dávka pre pacienta (v mg) ÷ 5 mg/ml = objem rekonštituovaného lieku Myozyme (v ml) potrebného na podanie dávky pacientovi.

Príklady:

Dávka pre pacienta = 320 mg 320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml lieku Myozyme

Tabuľka 1. Výpočet celkového infúzneho objemu

Hmotnosť pacienta (kg)	Celkový objem infúzie	Rýchlosť infúzie			
		Krok 1 1mg/kg/hod (ml / hod)	Krok 2 3mg/kg/hod (ml / hod)	Krok 3 5mg/kg/hod (ml / hod)	Krok 4 7mg/kg/hod (ml / hod) (kým nie je podaný celý objem infúzie)
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

5. Rekonštituovaný roztok odoberte z každej liekovky pomaly, pomocou striekačky s ihlou s priemerom maximálne 20 G. Dbajte na to, aby v striekačke nedochádzalo k tvorbe peny.
6. Odstráňte vzduch z infúzneho vaku, aby sa minimalizovala tvorba častíc v dôsledku citlivosti lieku Myozyme na rozhraní vzduchu a kvapaliny.
7. Potom odoberte príslušný objem roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%), ktorý bude nahradený rekonštituovaným liekom Myozyme.
8. Pridajte rekonštituovaný roztok lieku Myozyme pomaly a priamo do roztoku chloridu sodného. Nepridávajte roztok priamo na vzduchovú bublinu, ktorá mohla zostať vo vnútri infúzneho vaku. Zabráňte tvorbe peny v infúznom vaku.
9. Premiešajte obsah infúzneho vaku opatrným prevrátením alebo jemným pošúchaním. Infúzny vak nepretrepávajte.
10. Liekovky sú určené na jedno použitie. Nespotrebovaný liek zlikvidujte.

Príloha 2. Podanie lieku Myozyme

Poznámka: liek Myozyme® (alglukozidáza alfa) sa nemá podávať v rovnakej infúznej linke s inými liekmi. Zriedený roztok je počas podávania potrebné filtrovať cez 0,2 µm in-line filter so slabou väzbou proteínov, ktorý odstráni všetky viditeľné častice. Viditeľné častice (agregovaný enzým a produkty rozkladu) sa odstránia in-line filtrom bez akéhokoľvek zaznamenateľného vplyvu na čistotu alebo silu lieku Myozyme.

Je pravdepodobné, že u pacientov s akútnym pridruženým ochorením je v čase infúzie lieku Myozyme prítomné väčšie riziko infúzných reakcií. Pred podaním lieku Myozyme je preto potrebné starostlivo posúdiť klinický stav pacienta.

1. Vysvetlite pacientovi postup aplikácie.
2. Pred infúziou skontrolujte vitálne funkcie pacienta, vrátane krvného tlaku, srdcového pulzu, frekvencie dýchania a telesnej teploty.
3. Zabezpečte vnútrožilový (i.v.) prístup. Na zabezpečenie prístupu sa môže použiť žila na predlaktí, zápästí alebo na ruke. Centrálny prístup je taktiež možnosť voľby.
4. V prípade potreby urobte odber na krvné testy a prepláchnite linku roztokom chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
5. Infúziu 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu sa odporúča začať cez primárnu infúznu linku rýchlou, ktorú určí lekár, aby bolo možné udržať priechodnosť i.v. prístupu. Pokiaľ je to možné, na kontrolu rýchlosti infúzie použite programovateľnú infúznu pumpu pre vnútrožilové podanie.
6. Pripravte aplikačný set a prepláchnite ho infúznym roztokom lieku Myozyme. Dbajte na to, aby v hadičkách setu nedochádzalo k tvorbe vzduchových bublín. Na zabezpečenie presnej kontroly rýchlosti infúzie sa odporúča uskutočniť infúziu pomocou programovateľnej intravenózne infúznej pumpy.
7. Pripojte aplikačný set na podanie infúzneho roztoku Myozyme k in-line filteru s nízkou väzbou proteínov, s veľkosťou pórov 0,2 µm a infúznu linku naplňte.
8. Pripojte linku s roztokom lieku Myozyme k najnižšiemu prídavnému portu na primárnom aplikačnom sete pacienta.
9. Infúzie sa aplikujú postupne pomocou infúznej pumpy.
10. Po dokončení infúzie prepláchnite hadičky 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekcie (rovnakou rýchlou ako pri poslednej infúzii), aby sa pacientovi zabezpečila aplikácia celej dávky lieku Myozyme.
11. Odpojte aplikačný set a zlikvidujte ho spolu s nespotrebovaným liekom a odpadovým materiálom. Pokiaľ nariadenie nemocnice neurčuje inak, ostré súčasti setu (ihly, kanyly) sa uchovávajú v uzatvorených plastových nádobách, ostatné časti setu sa uchovávajú oddelene v obaloch na to určených (vrecia, iné nádoby). Nemocnica zabezpečí likvidáciu takéhoto materiálu v súlade s postupmi príslušného zdravotníckeho zariadenia.

Príloha 3. Uchovávanie lieku Myozyme

Liekovky s nerekonštituovaným liekom Myozyme® (alglukozidáza alfa) je potrebné uchovávať v chladničke pri teplote 2 až 8 °C. Liek Myozyme nepoužívajte po uplynutí doby použiteľnosti, ktorá je vyznačená na liekovke.

Po nariadení sa odporúča okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ je roztok chránený pred svetlom. Uchovávanie rekonštituovaného a nariadeného roztoku pri izbovej teplote sa neodporúča. **NEZMRAZOVAŤ A NETREPAŤ.**

Kompletné preskripčné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).