

PREHL'AD INFORMÁCIÍ O BEZPEČNOSTI

Myozyme® (alfa-alglukozidáza)

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

OBSAH

SKRATKY	3
ZHRNUTIE	4
DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE	5
A. OPIS RIZÍK SPOJENÝCH S LIEKOM MYOZYME.....	5
A.1 REAKCIE SÚVISIACE S INFÚZIOU, VRÁTANE PRECITLIVENOSTI A ANAFYLAKTICKÝCH REAKCIÍ S TVORBOU IgG a IgE PROTILÁTK ALEBO BEZ NEJ	5
A.2. IMUNITNE PODMIENENÉ REAKCIE	7
A.3. IMUNOGENITA VEDÚCA K STRATE ODPOVEDE (PRETRVÁVAJÚCE VYSOKÉ TITRE IgG PROTILÁTK a/alebo NEUTRALIZUJÚCE PROTILÁTKY)	8
B. KLINICKÝ MANAŽMENT IDENTIFIKOVANÝCH RIZÍK	9
B.1 REAKCIE SPOJENÉ S INFÚZIOU VRÁTANE HYPERSENZITÍVNYCH A ANAFYLAKTICKÝCH REAKCIÍ S TVORBOU PROTILÁTK PROTI IgG a IgE ALEBO BEZ NEJ	9
B 1.1 Pozorovanie po podaní infúzie	10
B 1.2 Charakteristika IAR	10
B.2. IMUNITNE SPROSTREDKOVANÉ REAKCIE	11
B.3. IMUNOGENICITA VEDÚCA K STRATE ODPOVEDE (TRVALE VYSOKÉ TITRE IgG PROTILÁTK a/alebo NEUTRALIZUJÚCICH PROTILÁTK)	11
B.3.1. Imunomodulácia u pacientov.....	11
B.3.2. Odporúčania na sledovanie IgG u pacientov s IOPD a LOPD	12
C. IMUNOLOGICKÉ VYŠETRENIE.....	12
D. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY	14
D. TEHOTENSTVO A DOJČENIE	15
F. LITERATÚRA.....	16

SKRATKY

ADA	Anti-drug antibody – protilátky proti lieku
AE	Nežiaduca udalosť
CIC	Cirkulujúci imunokomplex
CRIM	Krížovo reagujúci imunologický materiál
ERT	Enzymová substitučná terapia
GAA	Kyslá alfa-glukozidáza
HSAT	High Sustained Antibody Titer – pretrvávajúci vysoký titer protilátok
IAR	Reakcia spojená s infúziou
IOPD	Infantilná forma Pompeho choroby
IgE	Imunoglobulín E
IgG	Imunoglobulín G
ITI	Immune tolerance induction – indukcia imunitnej tolerancie
i.v.	Intravenózne
LOPD	Pompeho choroba s neskorým nástupom
PSPV	Bezpečnosť pacientov a farmakovigilancia
RDSPT	Program špecializovaného imunologického testovania zriedkavých ochorení spoločnosti Sanofi
rhGAA	Rekombinantná ľudská kyslá alfa-glukozidáza
SIP	Prehľad informácií o bezpečnosti
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
ZP	Zdravotnícky pracovník

ZHRNUTIE

Cieľ prehľadu informácií o bezpečnosti

Prehľad informácií o bezpečnosti lieku Myozyme (alfa- α -glukozidáza) je edukačný materiál poskytovaný lekárom, ktorí sa podieľajú na manažmente pacientov s Pompeho chorobou liečených liekom Myozyme. Ošetrojúci lekári môžu dať tento materiál k dispozícii podľa potreby ostatným zdravotníckym pracovníkom (ZP) podieľajúcim sa na manažmente tohto ochorenia (lekárnici, lekári bez špecializácie, alergológovia, zdravotné sestry). Hlavným účelom tohto edukačného materiálu je:

- Poskytnúť informácie o známych rizikách súvisiacich s liečbou liekom Myozyme a, pokiaľ je to možné, ich minimalizáciu.
- Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom návod pre klinický manažment týchto rizík (časť B).
- Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom usmernenia pri vykonávaní imunologického vyšetrenia, ktoré pomôže bližšie charakterizovať potenciálny mechanizmus reakcií súvisiacich s infúziou (*infusion-associated reactions*, IAR) a reakcií z precitlivenosti (časť C).

Tento prehľad ďalej obsahuje informácie o programe bezplatného špecializovaného imunologického testovania zriedkavých ochorení (*Rare disease specialty testing program*, RDSTP) spoločnosti Sanofi. Pre informácie ako sa zapojiť do programu alebo pre iné otázky súvisiace s testovaním kontaktujte spoločnosť Swixx. Kontaktné údaje sú uvedené v časti Dôležité kontaktné údaje.

Informácie uvedené v tomto dokumente slúžia ako všeobecné usmernenie, ale podliehajú miestnej lekárskej praxi a národným pravidlám a predpisom.

Myozyme a Pompeho choroba

Pompeho choroba je porucha spôsobená nedostatkom kyslej alfa-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 rekombinantnú ľudskú kyslú alfa-glukozidázu (rhGAA). Myozyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) u dospelých a pediatrických pacientov každého veku s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby. Odporúčaná dávka lieku Myozyme je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne.

DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky a/alebo prípady tehotenstva súvisiace s používaním lieku MYOZYME. Informácie ako pri hlásení postupovať sú uvedené na konci tejto príručky.

Kontaktné údaje spoločnosti Swixx Biopharma s.r.o.

Pre nahlásenie podozrenia na nežiaduce účinky, v prípade akýchkoľvek otázok alebo ak potrebujete ďalšie informácie, kontaktujte spoločnosť Swixx Biopharma na telefónnom čísle +421 2 20833 600 alebo emailom: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com.

Pre informácie ako získať prístup k službám programu špecializovaného testovania zriedkavých ochorení sp. Sanofi alebo iných otázok súvisiacich s vyšetrením pri podaní lieku Myozyme: kontaktujte sp. Swixx Biopharma podľa údajov uvedených vyššie.

Pre medicínske informácie týkajúce sa Pompeho choroby alebo lieku Myozyme: kontaktujte Swixx Biopharma podľa údajov uvedených vyššie.

A. OPIS RIZÍK SPOJENÝCH S LIEKOM MYOZYME

Medzi identifikované bezpečnostné riziká liečby Myozymom (alfa-alglukozidáza) patria:

1. reakcie súvisiace s infúziou (IAR) vrátane precitlivenosti a anafylaktických reakcií, s tvorbou IgG a IgE protilátok alebo bez nej,
2. imunitne podmienené reakcie,
3. imunogenita vedúca k strate odpovede (pretrvávajúce vysoké titre IgG protilátok a/alebo neutralizujúce protilátky).

Prečítajte si, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) Myozyme – časti 4.3, 4.4, 4.8. a 5.1.

A.1 REAKCIE SÚVISIACE S INFÚZIOU, VRÁTANE PRECITLIVENOSTI A ANAFYLAKTICKÝCH REAKCIÍ S TVORBOU IgG a IgE PROTILÁTK ALEBO BEZ NEJ

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR) sú definované ako akákoľvek nežiaduca udalosť (*adverse event*, AE), ku ktorej dôjde počas podávania infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po skončení podávania infúzie a je vyhodnotená ako potenciálne príčinne súvisiaca s podaním lieku (Myozyme). Súvisiace udalosti, ktoré nastanú po infúzii, môžu byť klasifikované ako IAR podľa uváženia hodnotiaceho lekára. Presný

mechanizmus IAR nie je celkom objasnený, ale poznanie o ňom sa v priebehu rokov zlepšilo ^(1,2). Zoznam možných mechanizmov je uvedený v tabuľke 1.

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

- Reakcia podmienená imunoglobulínom E (IgE).
- Reakcia podmienená imunoglobulínom G (IgG) s aktiváciou komplementu.
- Uvoľnenie cytokínov ale mechanizmus nie je objasnený.
- Priama stimulácia žírnych buniek spôsobená liekom a spojená s uvoľnením histamínu.
- Vyššia rýchlosť podávania infúzie.

Zatiaľ čo intenzita väčšiny reakcií počas klinického skúšania a v období po uvedení lieku na trh bola hodnotená ako mierna až stredne závažná, u niektorých pacientov došlo k rozvoju anafylaktického šoku a/alebo ku srdcovej zástave počas podávania infúzie Myozyme, ktoré vyžadovali opatrenia na podporu životných funkcií ^(3,4,6). Reakcie sa vo všeobecnosti objavili krátko po začatí podávania infúzie. Prosím, pozrite tiež kompletný popis nežiaducich účinkov v SPC. **Celkové posúdenie závažnosti reakcie je na zvážení ošetrojúceho lekára.**

Tabuľka 2. Pacienti so zvýšeným rizikom komplikácií spojených s IAR*

- Pacienti s akýmkoľvek akútnym ochorením (napr. pneumónia, sepsa, horúčka) vyskytujúcim sa v čase podania infúzie Myozymu.
- Pacienti s pokročilou Pompeho chorobou (môžu mať zhoršené funkcie srdca a dýchania, ktoré ich môžu predisponovať k vyššiemu riziku závažných komplikácií spôsobených reakciami súvisiacimi s infúziou). Títo pacienti majú byť počas podávania Myozymu dôslednejšie sledovaní.
- Pacienti, u ktorých sa vyvinú IgE protilátky proti Myozymu (majú vyššie riziko výskytu anafylaxie a závažných reakcií z precitlivenosti).
- Pacienti, ktorým je Myozyme aplikovaný vyššou rýchlosťou infúzie.
- Pacienti, u ktorých sa vyvinuli a pretrvávajú vysoké titry IgG protilátok, najmä pacienti s IOPD.
- U pacientov, ktorí majú v anamnéze predchádzajúci výskyt IAR (najmä anafylaktické reakcie) treba pri opätovnom podaní Myozyme postupovať s opatrnosťou.
- Pacienti, ktorí dočasne prerušili liečbu liekom Myozyme (napr. počas tehotenstva).

- Majte na pamäti, že IAR môžu postihnúť každého pacienta.

A.2. IMUNITNE PODMIENENÉ REAKCIE

Potenciálny mechanizmus imunitne podmienených 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 ^(7,8).

- Reakcie sú prechodné a obvykle sa vyvinú počas 7 až 10 dní po infúzii antigénu. Začínajú niektorými konštitucionálnymi príznakmi choroby podobnej chrípke: horúčka, myalgia, artralgia a vyrážka. Klinické zotavenie sa obvykle dostavuje po 7 až 28 dňoch.
- Po podaní lieku Myozyme boli hlásené závažné, pravdepodobne imunitne podmienené 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 podmienené reakcie, vrátane možných reakcií typu III založených na tvorbe imunokomplexov. Tieto reakcie sa objavili niekoľko týždňov až 3 roky po začatí podávania infúzií Myozymu.

- U niekoľkých pacientov liečených Myozymom, ktorí mali vysoké titre IgG protilátok ($\geq 102\ 400$), bol pozorovaný nefrotický syndróm. U týchto pacientov ukázala renálna biopsia ukladanie imunokomplexov. U pacientov nastalo zlepšenie po prerušení liečby.

A.3. IMUNOGENITA VEDÚCA K STRATE ODPOVEDE (PRETRVÁVAJÚCE VYSOKÉ TITRE IgG PROTILÁTOK a/alebo NEUTRALIZUJÚCE PROTILÁTKY)

Vplyv tvorby IgG protilátok na účinnosť Myozymu bol hodnotený v klinických skúšaníach a v priebehu rokov po uvedení lieku na trh. V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov vyvinuli IgG protilátky proti Myozymu a sérokonverzia sa prevažne vyskytla do 3 mesiacov po začatí liečby.

Klinický vplyv IgG protilátok na účinnosť Myozymu je multifaktoriálny, prispievajúcim faktorom je však vývoj vysokých a pretrvávajúcich titrov IgG protilátok (HSAT) .

1. Pokiaľ ide o pacientov s IOPD, u pacientov liečených vyššou dávkou (40 mg/kg) bol pozorovaný sklon k vyšším titrom IgG protilátok ⁽⁵⁾. HSAT bol definovaný ako titre $\geq 51\ 200$ v 2 alebo viacerých časových bodoch po 6 mesiacoch liečby Myozymom, ktoré od seba delilo najmenej 12 týždňov. Preukázalo sa, že vývoj HSAT u pacientov liečených Myozymom má za následok zlý výsledok liečby. Riziko vývoja HSAT je vyššie u pacientov s negatívnym stavom CRIM oproti pacientom s pozitívnym stavom CRIM. Tento predĺžený HSAT by mohol mať za následok suboptimálne dávkovanie lieku pacientom v dôsledku tvorby imunokomplexu. HSAT sa vyskytol aj u obmedzeného počtu CRIM pozitívnych pacientov ^(9,10,11).

2. Pokiaľ ide o pacientov s LOPD, u väčšiny z nich boli preukázané buď stabilné alebo klesajúce titre protilátok v priebehu času. Keďže pacienti s LOPD sú CRIM pozitívni, i vo všeobecnosti nie sú vystavení riziku vzniku HSAT a len u veľmi málo z nich sa tvoria vysoké titre ADA (anti-drug antibody, protilátky proti lieku), ktoré následne v priebehu času klesajú. Vplyv IgG protilátok je preto u pacientov s LOPD obmedzenejší ^(2,12,13) .

3. U malého počtu IgG pozitívnych pacientov liečených liekom Myozyme v klinických štúdiách a/alebo po uvedení lieku na trh sa pri testovaní *in vitro* zistila inhibícia aktivity a/alebo absorpcie enzýmu. Klinický význam inhibície *in vitro* je nejasný. Pacienti s pozitívnou inhibíciou vychytávania mali vo všeobecnosti vyššie titre IgG protilátok ako pacienti, ktorí zostali negatívni na inhibíciu vychytávania v štúdiách s detským a neskorým nástupom. Neutralizačné protilátky, najmä tie, ktoré inhibujú bunkové vychytávanie liečiva, sa vyvinuli u niektorých pacientov s IOPD liečených liekom Myozyme a vo všeobecnosti boli spojené s vysokými titrami ADA. U CRIM-negatívnych pacientov s IOPD existuje riziko vzniku HSAT a neutralizačných protilátok s dokumentovanou stratou klinickej odpovede. ^{9,10,11}

B. KLINICKÝ MANAŽMENT IDENTIFIKOVANÝCH RIZÍK

(1,2, 10-19))

Pred prvou infúziou sa dôrazne odporúča odobratie východiskovej vzorky séra.

B.1 REAKCIE SPOJENÉ S INFÚZIOU VRÁTANE HYPERSENZITÍVNYCH A ANAFYLAKTICKÝCH REAKCIÍ S TVORBOU PROTILÁTKO PROTI IgG a IgE ALEBO BEZ NEJ

- Pred podaním infúzie Myozyme je potrebné starostlivo vyhodnotiť zdravotný stav pacienta.
- Pred podaním infúzie sa odporúča profylaktické podanie antihistaminík, aby sa znížil výskyt a / alebo závažnosť IAR.
- Niektorí pacienti dostávali pred infúziou antihistaminiká, antipyretiká a/alebo steroidy z dôvodu predchádzajúcich IAR.
- IAR sa môžu vyskytnúť u pacientov po predchádzajúcej liečbe antipyretikami, antihistaminikami alebo steroidmi.
- Ak sa IAR vyskytne bez ohľadu na profylaktickú liečbu, prejavy sa môžu zmierniť znížením rýchlosti infúzie, dočasným zastavením infúzie a/alebo podávaním antihistaminík a/alebo antipyretík.
- Ak sa vyskytnú **závažné IAR**, má sa zvážiť okamžité prerušenie podávania Myozymu a začať vhodná liečba, aby sa predišlo komplikáciám. Vzhľadom na potenciálne závažné hypersenzitívne reakcie **musia byť pri podávaní Myozymu dostupné opatrenia na okamžitú lekársku pomoc, vrátane vybavenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu.**
- Pacientom, ktorí prekonalI IAR (a najmä anafylaktické reakcie), má byť Myozyme opätovne podaný s opatrnosťou.
- U pacientov so stredne závažnými až závažnými a opakujúcimi sa IAR je potrebné vyšetriť špecifické IgE protilátky proti lieku (ADA) a u pacientov, u ktorých sa vyskytli významné hypersenzitívne reakcie sa odporúča kožné vyšetrenie.
- U pacientov s rizikom alergickej reakcie sa má zvážiť imunologické testovanie v závislosti od typu nežiaducich účinkov, vrátane IgG a IgE ADA protilátok.
- U pacientov, u ktorých sa vyskytli hypersenzitívne reakcie, môžu byť tiež vyšetrené iné mediátory anafylaxie.
- Niektorým IgE pozitívnym pacientom bola úspešne znovu nasadená alfa- α -glukozidáza s použitím nižšej rýchlosti infúzie s nižšou počiatočnou dávkou lieku (alebo bola použitá desenzibilizačná procedúra) a naďalej dostávali alfa- α -glukozidázu pod starostlivým klinickým dohľadom^(16,17).

Kompletný zoznam pacientov s vyšším rizikom si, prosím pozrite v Tabuľke 2 ale majte na pamäti, že IAR môžu postihnúť každého pacienta.

B 1.1 Pozorovanie po podaní infúzie

Odporúča sa, aby boli pacienti počas podávania a po podaní každej intravenózne infúzie Myozymu z bezpečnostných dôvodov sledovaní príslušnými zdravotníckymi pracovníkmi dobre oboznámenými s Pompeho chorobou a možnými reakciami na liek Myozyme. V klinických štúdiách boli pacienti sledovaní po dobu 2 hodín po ukončení infúzie lieku Myozyme. Vhodnú dĺžku sledovania po podaní infúzie určí ošetrojúci lekár na základe individuálneho klinického stavu a predchádzajúcich skúseností s podaním infúzií.

B 1.2 Charakteristika IAR

B.1.2.a. Imunologické testovanie na stredne závažné/závažné reakcie súvisiace s infúziou: IgG, IgE, aktivácia komplementu a testovanie sérovej tryptázy

Na bližšiu charakterizáciu potenciálneho mechanizmu IAR u pacientov, u ktorých sa vyskytli stredne závažné až závažné alebo opakujúce sa IAR reakcie naznačujúce reakcie z precitlivivosti, odoberte vzorky na testovanie:

- IgG protilátok
- IgE protilátok
- aktivovaného komplementu
- tryptázy

Popis služieb poskytovaných spoločnosťou Swixx nájdete v časti C.

B.1.2.b. Kožné testovanie

Kožné testovanie sa môže spraviť podľa uváženia ošetrojúceho lekára u pacientov, u ktorých sa vyskytla IAR a ktorá spĺňa nasledujúce kritériá:

- IAR naznačuje reakciu sprostredkovanú IgE s pretrvávajúcimi symptómami, ako je bronchospazmus, hypotenzia a/alebo žihľavka vyžadujúca intervenciu ALEBO akékoľvek iné znaky alebo symptómy, ktoré ošetrojúci lekár považuje za relevantné.
- Kožné testovanie môže byť ďalším prediktorom reakcií sprostredkovaných IgE a môže byť navrhnuté pre potvrdenie výsledkov IgE.

Ak sa rozhodnete pre kožné testovanie, riadte sa pokynmi vášho zariadenia.

B.2. IMUNITNE SPROSTREDKOVANÉ REAKCIE

- **Ak sa vyskytnú imunitne sprostredkované reakcie, má sa zvážiť prerušenie podávania Myozymu a začať vhodná liečba.**
- Počas podávania Myozymu majú byť pacienti sledovaní z hľadiska vývoja systémových imunitne sprostredkovaných reakcií postihujúcich kožu a iné orgány.
- U pacientov s vysokými titrami IgG protilátok sa odporúča vykonávať pravidelné vyšetrenie moču na monitorovanie proteinúrie.

Po imunitne sprostredkovanej reakcii je u pacienta potrebné zvážiť riziká a prínosy opätovného podania Myozymu. Niektorým pacientom bola liečba úspešne znovu podaná a naďalej boli liečení liekom Myozyme pod starostlivým klinickým dohľadom.

B.3. IMUNOGENICITA VEDÚCA K STRATE ODPOVEDE (TRVALE VYSOKÉ TITRE IgG PROTILÁTKO a/alebo NEUTRALIZUJÚCICH PROTILÁTKO)

B.3.1. Imunomodulácia u pacientov

U pacientov s IOPD by sa mala dôsledne zvážiť profylaktická liečba na vyvolanie imunitnej tolerancie, najmä u tých, ktorí sú CRIM negatívni. Posúdenie stavu CRIM by nemalo oddialiť začatie liečby.

U pacientov s LOPD s HSAT a so zníženou odpoveďou na Myozyme sa môže zvážiť liečba na navodenie tolerancie.

Režimy ITI môže byť potrebné prispôbiť individuálnym potrebám pacienta. Neexistuje konsenzus o personalizovaných režimoch ITI ^(18,19). Publikovaná literatúra popisuje rôzne režimy liečby rituximabom, metotrexátom a intravenóznymi imunoglobulínmi a u pacientov s ADA pridanie bortezomibu. Preštudujte si, prosím, najnovšiu publikovanú literatúru o tejto problematike.

Pacienti s Pompeho chorobou sú vystavení riziku respiračných infekcií v dôsledku progresívnych vplyvov ochorenia na dýchacie svaly. U pacientov s Pompeho chorobou liečených imunosupresívami môže byť ďalšie zvýšené riziko rozvoja závažných infekcií a odporúča sa opatrnosť. U niektorých z týchto pacientov boli pozorované smrteľné a život ohrozujúce infekcie dýchacích ciest.

B.3.2. Odporúčania na sledovanie IgG u pacientov s IOPD a LOPD

Odporúčanie týkajúce sa frekvencie sledovania IgG

Titre protilátok IgG by sa mali pravidelne monitorovať na základe klinického fenotypu:

1. Základný odber vzoriek séra spravte pred prvou infúziou.
2. U pacientov s IOPD sa odporúča pravidelný monitoring počas prvého roka liečby (napr. každé 3 mesiace) a následné sledovanie v závislosti od klinických výsledkov a hladiny titrov protilátok.
3. U pacientov s LOPD by sa mal vývoj protilátok vyhodnotiť do 6 mesiacov po začatí liečby a následne monitorovať, ak je to klinicky opodstatnené na základe účinnosti.
4. Pre oba fenotypy: ak pacienti nereagujú na terapiu, malo by sa zvážiť vyšetrenie IgG protilátok proti lieku (ADA); liečených pacientov možno testovať na inhibičné protilátky, ak u nich dôjde k zníženiu klinického prínosu napriek pokračujúcej liečbe Myozymom.

C. IMUNOLOGICKÉ VYŠETRENIE

• V rámci všeobecného dohľadu nad bezpečnosťou po registrácii zaviedla spoločnosť Sanofi pre liek Myozyme program IgG imunologického dohľadu s cieľom stanoviť rozsah tvorby protilátok proti Myozymu, pre lepšie pochopenie ich prípadného klinického vplyvu. V súčasnosti nie sú na trhu dostupné žiadne testy na protilátky proti Myozymu, Sanofi však poskytuje bezplatnú testovaciu službu (RDSTP). Informácie o prístupe k RDSTP spoločnosti Sanofi vám poskytne miestny zástupca, spoločnosť Swixx Biopharma. Kontaktné údaje sú uvedené v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

• Sanofi tiež ponúka službu ďalších vyšetrení v súvislosti s IAR.

V tabuľke 3 sú uvedené služby poskytované v súvislosti s IgG imunologickým dohľadom a pre objasnenie IAR a obrázok 1 popisuje postup vyšetrenia.

Tabuľka 3. Popis služieb poskytovaných sp. Sanofi

Vyšetrenie ^a	Indikácia k vyšetreniu	Typ vzorky	Frekvencia	Doba odberu ^{b,c}
IgG ^d	Rutinné sledovanie	Sérum – zmrazené	Rutinné sledovanie	Odber vzoriek pred infúziou alebo najmenej ≥ 3 dni po infúzii
IgG / neutralizujúce protilátky	Znížená odpoveď na liečbu alebo nedostatočný účinok	Plná krv (dodaná do 24 hodín po odbere)	Ad hoc (podľa potreby)	
IgG / IgE protilátky	Stredne závažné/závažné alebo opakujúce sa IAR pripomínajúce reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie	Sérum – zmrazené Plná krv (dodaná do 24 hodín po odbere)		
Sérová tryptáza		Sérum – zmrazené		1-3 hodiny po infúznej reakcii 1-3 hodiny po infúznej reakcii
Aktivácia komplementu		EDTA plazma - zmrazená		

^a Program špecializovaného testovania zriedkavých ochorení spoločnosti Sanofi s externým dodávateľom ponúka bezplatne služby zahŕňajúce odber, balenie a expedíciu vzoriek krvi do centrálného laboratória dodávateľa. Táto služba sa vzťahuje na všetky testy vykonané v rámci vyšetrenia IAR (vrátane IgG protilátok, IgE protilátok, neutralizujúcich IgG protilátok, aktivácie komplementu a tryptázy v sére) alebo v súvislosti so zníženou odpoveďou (IgG/neutralizujúce protilátky) a na všetky klinické vzorky pre rutinné sledovanie IgG.

^b Zaznamenajte čas a dátum odobrania vzorky.

^c Uvedené časy odberov odporúča externý dodávateľ služby a sú len informatívne. Prosím, pozrite si lokálne pokyny.

^d Ak výsledky ukážu vysoké titre IgG protilátok, odporúča sa pravidelná analýza moču.

Obrázok 1. Postup vyšetrenia

POKYNY PRE LEKÁROV ŽIADAJÚCICH O ŠPECIALIZOVANÉ DIAGNOSTICKÉ VYŠETRENIA V 5 KROKOCH

Spoločnosť Sanofi koordinuje a podporuje tento program špecializovaného testovania zriedkavých ochorení a inak sa na diagnostickom testovaní nepodieľa.



Kontaktujte, prosím sp. Swixx Biopharma pre odber, balenie a expedíciu vzoriek krvi. Kontaktné údaje sú uvedené v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

D. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
tel.: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Kontaktné údaje spoločnosti

Pre nahlásenie podozrenia na nežiaduce účinky, v prípade akýchkoľvek otázok alebo ak potrebujete ďalšie informácie, kontaktujte spoločnosť Swixx Biopharma na telefónnom čísle +421 2 20833 600 alebo emailom: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com.

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

D. TEHOTENSTVO A DOJČENIE

Je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití Myozymu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3 v SPC). Myozyme sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu Myozymom (pozri časť 4.6 v SPC).

Obmedzené dáta naznačujú, že Myozyme sa vo veľmi nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka. U dojčeného dieťaťa sa v dôsledku nízkeho prenosu materským mliekom a nízkej biologickej dostupnosti neočakáva žiadny klinický účinok. Preto možno zvážiť dojčenie počas liečby Myozymom. Ako preventívne opatrenie možno zvážiť prerušenie dojčenia počas prvých 24 hodín po liečbe.

Informácie o expozícii lieku počas tehotenstva je potrebné hlásiť lokálnemu oddeleniu farmakovigilancie spoločnosti Swixx Biopharma, s.r.o., aby bolo možné identifikovať agens škodlivý pre vyvíjajúci sa plod. Naopak, údaje o expozícii lieku v priebehu tehotenstva môžu tiež viesť k zisteniu, že fetálna toxicita lieku je obmedzená. Spoločnosť Sanofi bude sledovať všetky nahlásené prípady tehotenstva, aby mohla získať, vyhodnotiť a následne uviesť informácie o bezpečnosti v tehotenstve a spracovať viac presných informácií. **Spoločnosť Sanofi preto dôrazne vyzýva lekárov a iných zdravotníckych pracovníkov, aby hlásili všetky prípady tehotenstva a jeho výsledkov u pacientiek vystavených účinkom lieku Myozyme, bez ohľadu na to, či je táto expozícia spojená s výskytom nežiaducich udalostí alebo nie.** Kompletne kontaktné údaje pre hlásenie prípadov tehotenstva nájdete v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

F. LITERATÚRA

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