

PREHĽAD INFORMÁCIÍ O BEZPEČNOSTI

Myozyme® (alfa-*glukozidáza*)

**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. Opis rizík spojených s liekom Myozyme	7
1.1. Reakcie súvisiace s infúziou, vrátane precitlivenosti a anafylaktických reakcií s tvorbou IgG a IgE protilátok alebo bez nej	7
1.2. Imunitne podmienené reakcie	11
1.3. Imunogenita vedúca k strate odpovede (pretrvávajúce vysoké titre IgG protilátok a/alebo neutralizujúce protilátky)	12
1.3.1. Protilátky proti rhGAA, vrátane neutralizujúcich protilátok.....	12
1.3.2. Imunomodulácia u pacientov s IOPD: prínosy a riziká.....	14
2. Klinický manažment identifikovaných rizík ^(2, 16–22)	15
2.1. Pred podaním infúzie.....	15
2.2. Infúzia lieku Myozyme	15
2.2.1. Odporúčaná rýchlosť infúzie.....	15
2.2.2. Mierne alebo stredne závažné reakcie* ^(2, 16, 17)	16
2.2.3. Závažné reakcie*: precitlivenosť/anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku reakcie z precitlivenosti sprostredkované IgE ^(17,18,22)	18
2.3. Pozorovanie po podaní infúzie.....	20
3. Imunologické vyšetrenie	21
3.1. Opis	21
3.1.1. Program imunologického sledovania: Vyšetrenia na IgG protilátky, vrátane neutralizujúcich protilátok.....	21
3.1.2. Imunologické vyšetrenie na stredne závažné/závažné reakcie súvisiace s infúziou: IgG, IgE, aktivácia komplementu a vyšetrenie sérovej tryptázy.....	21
3.1.3. Kožné vyšetrenie ^(19, 20)	22
3.1.4. Vyšetrenie cirkulujúcich imunokomplexov	23
3.2. Postup vyšetrenia.....	24
4. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie.....	25
5. Tehotenstvo a dojčenie.....	25
6. Register pacientov s Pompeho chorobou.....	26
7. Literatúra.....	26
8. Prílohy	28

Príloha 1. Príprava lieku Myozyme.....	28
Príloha 2. Podanie lieku Myozyme	31
Príloha 3. Uchovávanie lieku Myozyme	32

SKRATKY

ADA	Anti-drug antibody – protilátky proti lieku
AE	Nežiaduca udalosť
ALT	Alanínaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
CIC	Cirkulujúci imunokomplex
CK	Kreatinkináza
CRIM	Křížovo reagujúci imunologický materiál
ERT	Enzymová substitučná terapia
GAA	Kyslá α -glukozidáza
HCP	Zdravotnícky pracovník
IAR	Reakcia spojená s infúziou
IOPD	Infantilná forma Pompeho choroby
i.v.	Intravenózne
LOPD	Pompeho choroba s neskorým nástupom
PSPV	Bezpečnosť pacientov a farmakovigilancia
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 (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 (HCP) podieľajúcim sa na manažmente tohto ochorenia (lekárnici, lekári bez špecializácie, alergológovia, zdravotné sestry). Hlavným účelom tohto edukačného materiálu je:

- Poskytnúť podrobné informácie a, pokiaľ je to možné, minimalizovať známe riziká súvisiace s liečbou liekom Myozyme.
- Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom návod pre klinický manažment týchto rizík.
- Poskytnúť zdravotníckym pracovníkom návod pre imunologické vyšetrenie, ktoré pomôže bližšie charakterizovať potenciálny mechanizmus reakcií súvisiacich s infúziou (*infusion-associated reactions, IAR*) a reakcií z precitlivenosti.

Tento prehľad ďalej obsahuje informácie o programe bezplatného špecializovaného imunologického testovania zriedkavých ochorení (*Rare disease specialty testing program, RDSTP*) spoločnosti Sanofi.

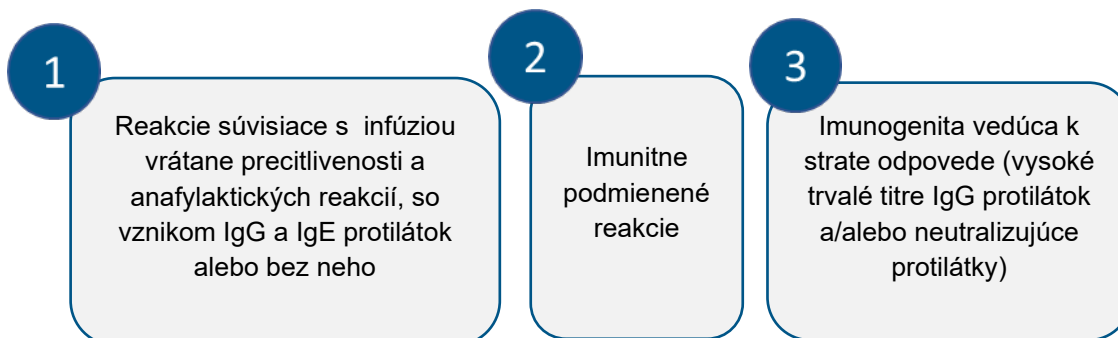
Myozyme a Pompeho choroba

Pompeho choroba je porucha 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 rekombinantnú ľudskú kyslú α -glukozidáz [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.

Opis identifikovaných rizík

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



Táto príručka obsahuje úplný opis identifikovaných rizík spojených s infúziou lieku Myozyme a poučenie týkajúce sa klinického manažmentu nežiaducich účinkov (pozri časť 2).

Imunologické vyšetrenie a odporúčania

Spoločnosť Sanofi zaviedla pre liek Myozyme program imunologického dohľadu po uvedení lieku na trh s cieľom stanoviť rozsah tvorby protilátok proti lieku Myozyme a ich prípadný klinický vplyv (pozri časť 3). Nižšie uvedené zhrnutie je podrobne opísané v častiach 1 a 3.

- 1) Pred podaním prvej infúzie odoberte bazálnu vzorku séra.
- 2) Pravidelne sledujte u pacientov tvorbu IgG protilátok a na základe ich klinického fenotypu.
 - a) U pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby (IOPD) je potrebné pravidelné monitorovanie počas prvého roka liečby (príklad: každé 3 mesiace) a následné monitorovanie v závislosti od klinických výsledkov a titra protilátok.
 - b) U pacientov s neskorým nástupom Pompeho choroby (LOPD) sa má tvorba protilátok vyhodnotiť do 6 mesiacov od začiatku liečby a následne monitorovať podľa klinických požiadaviek na základe zohľadnenia bezpečnosti a účinnosti.
- 3) Odoberte vzorky pre vyšetrenie inhibície absorpcie alebo aktivity enzýmu, ak u pacientov dôjde k poklesu klinického prínosu napriek pokračujúcej liečbe Myozymom (viac informácií je uvedených v tabuľke 4: Charakteristiky klinického imunologického a kožného vyšetrenia).
- 4) Odoberte vzorky pre vyšetrenie IgG a IgE protilátok, aktiváciu komplementu a stanovenie tryptázy u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú alebo opakovanú IAR naznačujúcu reakcie z precitlivosti (viac informácií je uvedených v tabuľke 4: Charakteristiky klinického imunologického a kožného vyšetrenia).

Táto príručka poskytuje informácie o programe špecializovaného testovania zriedkavých ochorení (*Rare disease specialty testing program*, RDSTP) spoločnosti Sanofi. Program poskytuje vyšetrenie protilátok IgG proti lieku a testy na imunogenitu súvisiacu s nežiaducimi účinkami. Tieto služby sú poskytované bezplatne (pozri časť 3).

Pre informácie o prístupe k RDSTP spoločnosti Sanofi alebo v prípade iných otázok týkajúcich sa vyšetrenia kontaktujte miestneho zástupcu - spoločnosť Swixx.

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

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.

Pre medicínske informácie týkajúce sa Pompeho choroby alebo lieku Myozyme: kontaktujte Swixx Biopharma.

1. Opis rizík spojených s liekom Myozyme

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

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

1.1. Reakcie súvisiace s infúziou, vrátane precitlivenosti a anafylaktických reakcií s tvorbou IgG a IgE protilátok 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. Zoznam možných mechanizmov je uvedený v tabuľke 1 ^(1,2):

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

- Reakcia podmienená IgE
- Reakcia podmienená IgG s aktiváciou komplementu
- Uvoľnenie cytokínov neobjasneným mechanizmom
- Nešpecifický imunogénny mechanizmus, ktorý v súčasnosti nie je známy
- Priama stimulácia žírnych buniek spôsobená liekom a spojená s uvoľnením histamínu
- Vyššia rýchlosť podávania infúzie, t.j. dávka proteínov za kratší čas

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 neskorým nástupom ochorenia (počas obdobia 18 mesiacov) ^(3, 4, 5, 6). Výskyt IAR nie je neočakávaný vzhľadom na klinický výskyt imunitných 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 podávania infúzie lieku Myozyme, ktoré vyžadovali opatrenia na podporu životných funkcií.

Reakcie sa vo všeobecnosti objavili krátko po začatí podávania infúzie. Pacienti vykazovali rôzne príznaky a prejavy najmä respiračnej, kardiovaskulárnej, edematózneho a/alebo kožnej povahy (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Pozorované príznaky a prejavy precitlivenosti/anafylaktických reakcií

Trieda orgánových systémov	Príznak/prejav*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia Myalgia Svalové kŕče
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Apnoe Bronchospazmus Dyspnoe Hypoxia Kašeľ Opuch hltana Pocit zúženia hrdla Podráždenie hrdla Respiračná tieseň Sipot

	<p>Stridor Tachypnoe Zástava dýchania Znížená saturácia kyslíkom</p>
<p>Poruchy srdca a srdcovej činnosti / Poruchy ciev</p>	<p>Bledosť Bradykardia Cyanóza Hypertenzia Hypotenzia Palpitácie Tachykardia Vazokonstrikcia Začervenenie Zastavenie srdca</p>
<p>Poruchy kože a podkožného tkaniva</p>	<p>Dočasné sfarbenie kože Erytém Hyperhidróza Livedo reticularis Pľuzgier Pruritus Vyrážka Žihľavka</p>
<p>Poruchy nervového systému</p>	<p>Agitácia Bolesť Bolesť hlavy Nepokoj Parestézia Somnolencia Tremor Závraty</p>
<p>Poruchy gastrointestinálneho traktu</p>	<p>Bolesť brucha Dysfágia Dyspepsia Hnačka Napínanie na vracanie Nevôľnosť Vracanie</p>
<p>Poruchy oka</p>	<p>Konjunktivitída Periorbitálny edém Zvýšené slzenie</p>
<p>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</p>	<p>Angioedém Asténia</p>

	Edém tváre Horúčka Chlad končatín Malátnosť Periférny edém Pocit horúčavy/chladu Precitlivenosť Reakcie v mieste podania infúzie (vrátane bolesti, opuchu, indurácie, extravazácie, erytému, urtikárie, a pruritu) Triaška Únava Zvieravý pocit na prsiach/bolesť na hrudi
*Príznaky a prejavy sú uvedené v abecednom poradí a nie podľa frekvencie výskytu.	

U niektorých pacientov liečených liekom Myozyme boli po infúzii okrem vyššie uvedených pozorované opakujúce sa reakcie pozostávajúce z príznakov podobných chrípke alebo kombinácie udalostí ako horúčka, triaška, myalgia, artralgia, bolesť alebo únava trvajúce zvyčajne niekoľko dní.

IAR a imunogenita

V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov s Pompeho chorobou (približne 90 %) vytvorili protilátky IgG proti Myozymu, spravidla do 3 mesiacov od začiatku liečby ^(3,4,5,6). Protilátky IgG proti Myozymu sa vytvorili u podobného podielu pacientov liečených v klinickej praxi. U väčšiny pacientov sa pozoroval trend znižovania titrov IgG protilátok v priebehu času.

Korelácia medzi nástupom IAR a začiatkom tvorby IgG protilátok nebola zaznamenaná/pozorovaná. IAR sa môžu vyskytnúť pri všetkých titroch protilátok, pri vyšších titroch IgG protilátok však bola pozorovaná tendencia častejšieho výskytu IAR ^(3,4,7). U pacientov s infantilnou formou choroby, ktorí boli liečení vyššími dávkami (40 mg/kg), bol pozorovaný sklon k vyšším titrom IgG protilátok. Pozorovania naznačujú, že pacientom s infantilnou formou choroby, u ktorých sa vyvinú vyššie titre IgG protilátok, hrozí zvýšené riziko častejších IAR ⁽⁵⁾. V štúdií LOPD sa však nezistila žiadna zjavná súvislosť medzi vyššími titrami IgG a výskytom IAR ^(3,4).

Pozorovania naznačujú, že pacientom, u ktorých sa tvoria IgE protilátky proti Myozymu, hrozí vyššie riziko výskytu IAR a/alebo anafylaktických reakcií pri opakovanom podávaní Myozymu. Z tohto dôvodu títo pacienti majú byť počas podávania Myozymu dôslednejšie monitorovaní. Niektorí pacienti pozitívni na IgE boli úspešne opätovne stimulovaní Myozymom použitím nižšej rýchlosti infúzie pri nižších úvodných dávkach (alebo desenzibilizačných postupov) a pokračovali v používaní Myozymu pod starostlivým klinickým dohľadom ^(8,9). U pacientov so stredne závažnými až závažnými opakujúcimi sa IAR sa majú vyhodnotiť špecifické IgG a IgE protilátky, ako aj kožné testy, citlivejší spôsob na zistenie IgE protilátok, ktorý sa odporúča u pacientov, u ktorých sa vyskytli

významné reakcie z precitlivosti (pozri časť 3). Nie je známe, u koho sa vyvinú okamžité reakcie z precitlivosti (IgE pozitívne) na Myozyme.

U pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné reakcie z precitlivosti (a najmä anafylaktické reakcie), je potrebné pri opakovanom podávaní Myozymu zvýšená opatrnosť. Podrobnejšie informácie a pokyny ohľadom infúzie nájdete v časti 2. Podrobnejšie informácie o príprave, podaní a uchovávaní lieku Myozyme nájdete v uvedenom poradí v prílohách 1, 2 a 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 so závažnou Pompeho chorobou (môžu mať zhoršené funkcie srdca a dýchania, ktoré ich môžu predisponovať k vyššiemu riziku závažných komplikácií spôsobených reakciami súvisiacimi s infúziou).
- Pacienti, u ktorých sa vyvinú IgE protilátky proti Myozymu (majú vyššie riziko výskytu anafylaxie a závažných reakcií z precitlivosti).
- Pacienti, ktorým je Myozyme aplikovaný vyššou rýchlosťou infúzie.
- Pacienti, u ktorých sa vyvinuli vysoké titre IgG protilátok, najmä pacienti s infantílnou formou Pompeho choroby.
- Pacienti, ktorí majú v anamnéze predchádzajúci výskyt IAR.
- Pacienti, ktorí dočasne prerušili liečbu liekom Myozyme (napr. počas tehotenstva).

1.2. Imunitne podmienené reakcie

U niektorých pacientov liečených liekom Myozyme boli hlásené závažné imunitne podmienené kožné a systémové 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, papulózna vyrážka, erupcie podobné purpore, artritída, serozitída a vaskulitída ^(10,11).

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 s Pompeho chorobou 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.

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

U pacientov je treba sledovať vývoj systémových imunitne podmienených reakcií. Pokiaľ dôjde k výskytu imunitne podmienenej reakcie, je treba zvážiť prerušenie podávania lieku Myozyme a začať vhodnú liečbu. Po výskyte imunitne podmienenej reakcie sa majú zvážiť riziká a prínosy spojené s opätovným podaním lieku Myozyme. Niektorým pacientom bola liečba úspešne opätovne nasadená a pokračovali v liečbe Myozymom pod prísny klinický dohľadom.

1.3. Imunogenita vedúca k strate odpovede (pretrvávajúce vysoké titre IgG protilátok a/alebo neutralizujúce protilátky)

Myozyme má ako proteín potenciál vyvolať imunitnú odpoveď, zahrňujúcu tvorbu protilátok proti rekombinantnej ľudskej kyslej α -glukozidáze (anti-rhGAA IgG protilátky a anti-rhGAA IgE protilátky) ⁽¹²⁾.

1.3.1. Protilátky proti rhGAA, vrátane neutralizujúcich protilátok

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.

1. Pokiaľ ide o pacientov s IOPD, u pacientov liečených vyššou dávkou (40 mg/kg) bol pozorovaný sklon k vyšším titrom IgG protilátok ⁽⁵⁾. Preukázalo sa, že vývoj HSAT (High Sustained Antibody Titer) u pacientov liečených Myozymom má za následok zlý výsledok liečby. 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. Okrem toho je pre vývoj HSAT ďalším rizikovým faktorom stav krížovo reaktívneho imunologického materiálu (*Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM: *endogénny GAA proteín*). Toto riziko je vyššie u pacientov s negatívnym stavom CRIM oproti pacientom s pozitívnym stavom CRIM a je prispievajúcim faktorom zlého výsledku liečby. 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 ^(13,14,15).

2. Pokiaľ ide o pacientov s LOPD, u väčšiny z nich boli preukázané buď stabilné alebo klesajúce titre protilátok v priebehu času. Pacienti s LOPD produkujú endogénny enzým a považujú sa za CRIM-pozitívnych. Títo pacienti 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 ^(3,7).

Malý počet IgG pozitívnych pacientov liečených liekom Myozyme v klinických štúdiách a/alebo po uvedení lieku na trh mal pri testovaní *in vitro* 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 CRIM negatívni v štúdiách zahrňujúcich pacientov s infantilnou a neskoršou formou. U niektorých pacientov s IOPD liečených Myozymom sa vytvorili neutralizujúce protilátky, najmä tie, ktoré inhibujú bunkové vychytávanie lieku, a vo všeobecnosti boli spojené s vysokými titrami ADA. Pacienti s negatívnym stavom CRIM sú vystavení riziku vzniku HSAT a neutralizujúcich protilátok s dokumentovanou stratou klinickej odpovede ^(13, 14, 15).

Odporúčanie

Titre IgG protilátok sa majú pravidelne monitorovať na základe klinického fenotypu:

1. Odberte bazálnu vzorku séra ešte pred podaním prvej infúzie.
2. U pacientov s IOPD sa odporúča pravidelné monitorovanie liečby počas prvého roka (príklad: každé 3 mesiace) a následné monitorovanie v závislosti od klinických výsledkov a titrov protilátok.
3. U pacientov s LOPD sa má vznik protilátok vyhodnotiť do 6 mesiacov po začatí liečby a následne monitorovať podľa klinických požiadaviek na základe zohľadnenia bezpečnosti a účinnosti.

Odoberte vzorky pre vyšetrenie inhibície absorpcie alebo aktivity enzýmu, ak u pacientov dôjde k poklesu klinického prínosu napriek pokračujúcej liečbe Myozymom.

Podrobnejšie informácie o vyšetrení na IgG protilátky a neutralizujúce protilátky sú uvedené v časti 3.

1.3.2. Imunomodulácia u pacientov s IOPD: prínosy a riziká

Údaje o imunogenite z klinických skúšaní a publikovanej literatúry u CRIM-negatívnych pacientov s infantilnou formou ochorenia (IOPD) naznačujú, že liečba indukujúca imunitu (ITI, *immune tolerance induction*) podávaná pacientom bez predchádzajúcej liečby Myozymom (profylaktická ITI) môže byť účinná pri prevencii alebo redukcii rozvoja vysokého trvalého titra protilátok (HSAT, *High Sustained Antibody Titer*) proti Myozymu. Údaje od malého počtu pacientov s HSAT s neutralizujúcou aktivitou alebo bez nej preukázali obmedzený účinok ITI liečby. Lepšia odpoveď na liečbu bola pozorovaná u mladších pacientov s menej pokročilým ochorením, ktorí pred rozvinutím HSAT dostávali profylaktickú ITI, čo naznačuje, že skoré začatie ITI môže viesť k zlepšeniu klinických výsledkov^(13, 14, 15). ITI režimy sa majú prispôbiť individuálnym potrebám pacientov (pozri časť 5.1 v SPC).

Pacienti s Pompeho chorobou majú zvýšené riziko infekcií dýchacích ciest vzhľadom na progresívne účinky choroby na dýchacie svaly. Pacienti s Pompeho chorobou liečení imunosupresívnymi látkami môžu mať zvýšené riziko rozvoja závažných infekcií a odporúča sa ostražitosť. U niektorých z týchto pacientov boli pozorované fatálne alebo život ohrozujúce infekcie dýchacích ciest.

Hlavné body

- Myozyme je proteín, a preto po jeho podaní existuje možnosť imunologickej odpovede. IgG protilátky proti alfa-*glukozidáze* sa spravidla tvoria do 3 mesiacov po začatí liečby.
- IAR sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po infúzii bez ohľadu na prítomnosť IgG alebo IgE. Boli hlásené precitlivenosť alebo anafylaktické reakcie, z ktorých niektoré boli sprostredkované IgE, a ktoré sa vo všeobecnosti vyskytli v priebehu alebo krátko po začatí infúzie Myozymu.
- Pacienti, u ktorých dôjde k tvorbe IgE protilátok, majú byť dôkladnejšie sledovaní počas podávania lieku Myozyme, pretože dostupné údaje naznačujú, že je u nich prítomné vyššie riziko výskytu IAR a/alebo anafylaktických reakcií.
- Pacienti majú byť pravidelne sledovaní na tvorbu IgG protilátok na základe klinického fenotypu a v prípade klinického zhoršenia.
- V niektorých prípadoch boli hlásené imunitne podmienené reakcie, vrátane závažných kožných a systémových reakcií.

2. Klinický manažment identifikovaných rizík (2, 16–22)

2.1. Pred podaním infúzie

Pred začatím enzýmovej substitučnej liečby (ERT) liekom Myozyme 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 majú 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 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).

Expozícia betablokátorom môže zhoršiť anafylaktické reakcie a je relatívnou kontraindikáciou, ak pacientovi hrozí anafylaxia. Beta--blokátoary sú tiež relatívnou kontraindikáciou pre podávanie adrenalínu ^(18, 19, 22).

Premedikácia u pacientov, ktorí majú v anamnéze predchádzajúci výskyt reakcií z precitlivenosti sprostredkovaných IgE

Použitie antihistaminík k premedikácii sa u pacientov s predchádzajúcim výskytom reakcie z precitlivenosti sprostredkovanej IgE neodporúča. Antihistaminiká môžu maskovať skoré príznaky reakcie z precitlivenosti (kožnej reakcie), a tým zdravotníckym pracovníkom sťažujú rozpoznanie počiatočných varovných príznakov a potrebu znížiť rýchlosť infúzie a/alebo inak zasiahnuť. 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 ⁽²¹⁾.

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 začiatočná rýchlosť infúzie lieku Myozyme nemá byť viac ako 1 mg/kg/hod. Ak pacient toleruje rýchlosť infúzie, môže byť každých 30 minút zvýšená o 2 mg/kg/hod, až pokiaľ nebude dosiahnutá odporúčaná maximálna rýchlosť infúzie 7 mg/kg/hod. U pacientov, ktorí už v minulosti prekonali IAR, je pri opakovanom podávaní lieku Myozyme potrebná zvýšená opatrnosť.
- Ak je výskyt IAR závislý od 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 závažné reakcie* (2, 16, 17)

- 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 zvažte možnosť postupného zvyšovania, až do dosiahnutia maximálnej rýchlosti.
- Ak symptómy pretrvávajú aj napriek dočasnému prerušeniu infúzie, navrhuje sa, aby ošetrojúci lekár počkal aspoň ďalších 30 minút, či symptómy IAR nevymiznú, 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 nevymiznú.

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 životné funkcie.

Odporúčaná liečba pre mierne až stredne závažné reakcie

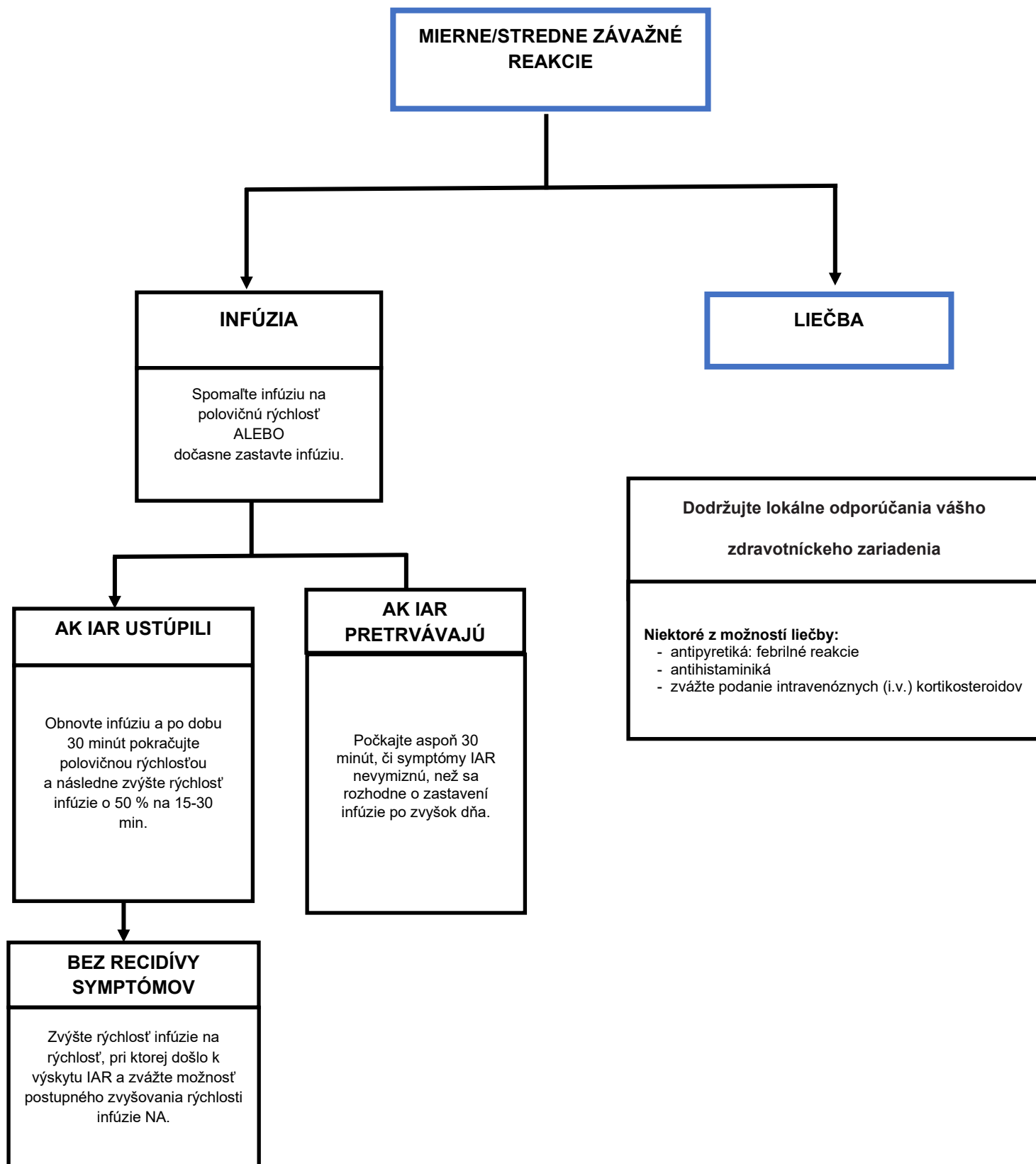
- V prípade febrilných reakcií podávajte antipyretiká.
- Aplikujte dávku H1-antihistaminík podľa veku.
- Zvažte podanie intravenózných (i.v.) kortikosteroidov.
- Podajte i.v. tekutiny podľa potreby pre udržanie normálnych životných funkcií (napr. krvného tlaku).

*Tieto definície slúžia len ako usmernenia založené na štandardnej terminológii podľa CDSIC SDTM v3.1.1. Celkové hodnotenie závažnosti je na závažení ošetrojúceho lekára:

Mierne: Typ AE, ktorý je zvyčajne prechodný a môže si vyžadovať iba minimálnu liečbu alebo terapeutický zásah. Udalosť zvyčajne nezasahuje do bežných každodenných aktivít.

Stredne závažné: Typ AE, ktorý je zvyčajne možné zmierniť dodatočným osobitným terapeutickým zásahom. Udalosť zasahuje do bežných každodenných aktivít, spôsobuje nepohodlie, nepredstavuje však nijaké významné alebo trvalé riziko poškodenia pre účastníka výskumu.

Obrázok 1. Klinický manažment miernych až stredne závažných reakcií



2.2.3. Závažné reakcie*: precitlivosť/anafylaktické reakcie, vrátane anafylaktického šoku reakcie z precitlivosťou sprostredkované IgE ^(17,18,22)

Varovanie: Počas infúzie lieku Myozyme boli u pacientov pozorované závažné reakcie z precitlivosťou, 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 potrebné mať k dispozícii primerané podporné zdravotnícke prostriedky na záchranu života, vrátane vybavenia na 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 mať neustále na pamäti možnosť progresie na závažné alebo dokonca nezvratné poškodenie. Vzhľadom na možnosť závažnej precitlivosťou alebo anafylaktických reakcií musia byť pri podávaní lieku Myozyme k dispozícii primerané podporné zdravotnícke prostriedky na záchranu života, vrátane vybavenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu.
- Včasná odhalenie príznakov a prejavov precitlivosťou 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, ktorí prekonalí anafylaktickú reakciu alebo závažnú alergickú reakciu 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 aplikáciou musia byť k dispozícii vhodné prostriedky pre resuscitáciu.

*Táto definícia slúži len ako usmernenie na základe štandardnej terminológie podľa CDSIC SDTM v3.1.1. Celkové hodnotenie závažnosti je na zvážení ošetrojúceho lekára:

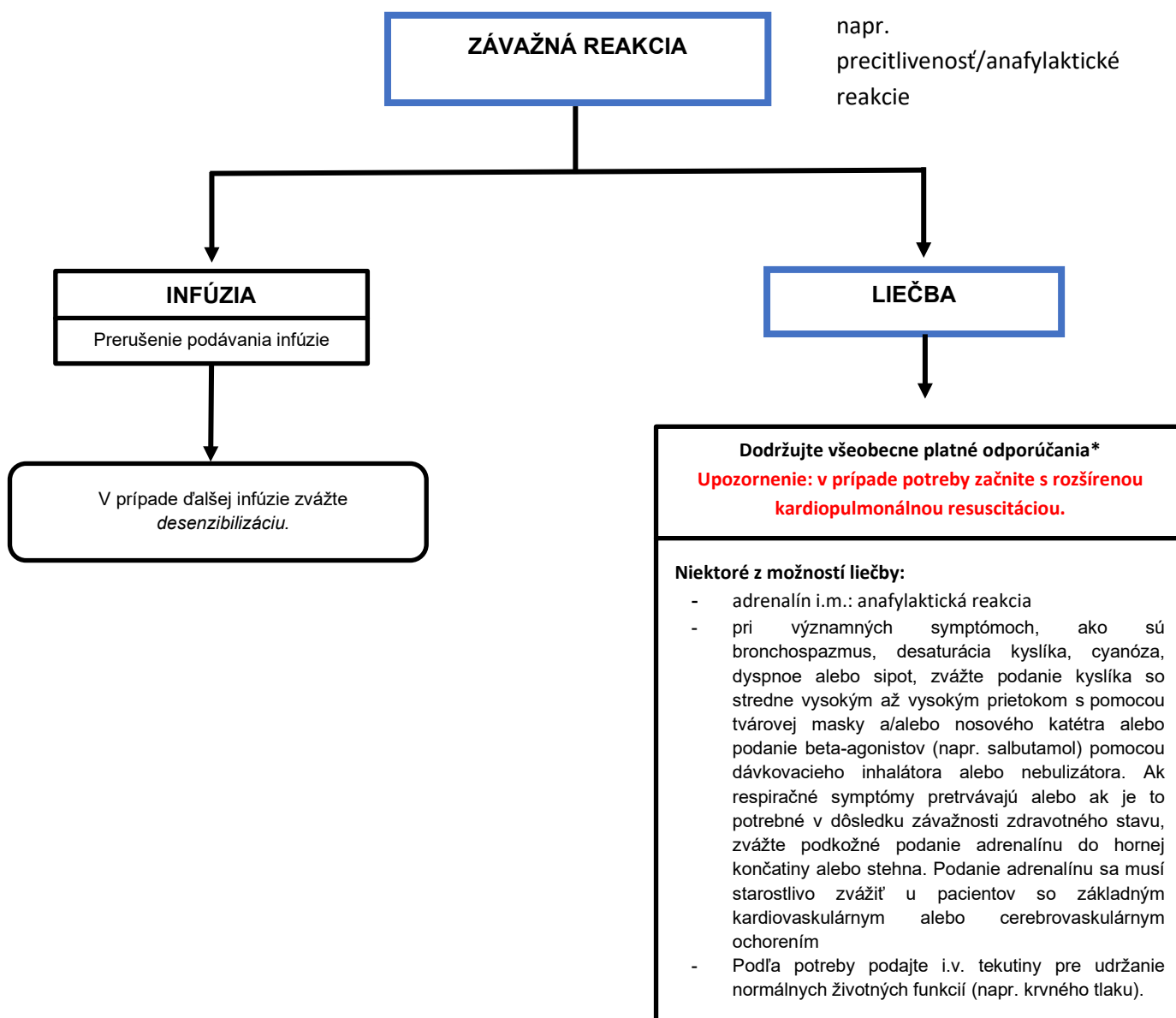
Závažné: Typ AE, ktorý narúša bežné každodenné aktivity alebo významne ovplyvňuje klinický stav, alebo môže vyžadovať rozsiahly terapeutický zásah.

Odporúčaná liečba závažných reakcií

Podávanie Myozymu sa má ihneď prerušiť a má sa podať vhodná liečba ako je opísané 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 sa majú vždy zvážiť v porovnaní s prínosom alebo potrebou použitia adrenalínu ako život zachraňujúceho opatrenia v prípade život ohrozujúcich anafylaktických reakcií. Podrobnejšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom adrenalínu.
- 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.
- Podľa potreby podávajte intravenózne (i.v.) tekutiny pre udržanie normálnych životných funkcií (napr. krvného tlaku). Zvážte i.v. podanie kortikosteroidov. Ďalej je potrebné zvážiť podanie alfa-adrenergických liečiv a vazopresorov s nulovým alebo minimálnym beta-adrenergickým účinkom pre maximalizáciu inotropie a minimalizáciu chronotropie u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou.
- V prípade potreby uskutočnite rozšírenú kardiopulmonálnu resuscitáciu.
- Pokiaľ sa to považuje za vhodné, je u pacientov s predchádzajúcim výskytom reakcie z precitlivosti sprostredkovanej IgE potrebné začať infúzie s desenzibilizačnými postupmi, obvykle bez premedikácie.
- Podrobný návod na desenzibilizáciu bude k dispozícii na vyžiadanie. Prosím, kontaktujte Swixx Biopharma, Bratislava, tel.: +421 220 833 600, email: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com. Úplné kontaktné údaje nájdete v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.
- 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.

2.3. Pozorovanie po podaní infúzie

Odporúča sa, aby boli pacienti počas podávania a po podaní 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 infúznej anamnézy pacienta.

3. Imunologické vyšetrenie

3.1. Opis

V rámci všeobecného dohľadu nad bezpečnosťou po registrácii zaviedla spoločnosť Sanofi pre liek Myozyme program 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) (pozri tabuľku 4). Informácie o prístupe k RDSTP spoločnosti Sanofi vám poskytne miestny zástupca, spoločnosť Swixx Biopharma.

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

Vznik IgG môže byť u niektorých pacientov spojený s IAR a vývoj HSAT bol spojený so zlými výsledkami účinnosti, najmä u pacientov s infantilnou formou ochorenia (pozri aj časť 1). Preto boli navrhnuté nižšie uvedené odporúčania pre vyšetrenie IgG.

Odporúčanie:

- 1) Odber bazálnej vzorky séra ešte pred podaním prvej infúzie.
- 2) Pravidelné monitorovanie vzniku IgG protilátok na základe klinického fenotypu pacienta.
 - a) U pacientov s IOPD sa odporúča pravidelné monitorovanie liečby počas prvého roka liečby (príklad: každé 3 mesiace) a následné monitorovanie v závislosti od klinických výsledkov a hladiny titrov protilátok.
 - b) U pacientov s LOPD sa má vznik protilátok vyhodnotiť do 6 mesiacov po liečbe a následne monitorovať podľa klinických požiadaviek na základe zohľadnenia bezpečnosti a účinnosti.
- 3) Vyšetrenie inhibície absorpcie alebo aktivity enzýmu, ak u pacientov dôjde k poklesu klinického prínosu napriek pokračujúcej liečbe Myozymom.

3.1.2. Imunologické vyšetrenie na stredne závažné/závažné reakcie súvisiace s infúziou: IgG, IgE, aktivácia komplementu a vyšetrenie sérovej tryptázy

Testovanie IgG a IgE protilátok je obvykle vykonávané pri stredne závažných alebo závažných alebo opakujúcich sa reakciách súvisiacich s infúziou (IAR) pripomínajúcich reakcie z precitlivosti. Niektorí pacienti boli pozitívne testovaní na špecifické IgE protilátky proti Myozymu, u niektorých z nich sa vyskytli anafylaktické reakcie.

Niektorým pacientom bola liečba úspešne opätovne nasadená s použitím nižších rýchlostí infúzie a/alebo nižších začiatkových dávok a pokračovali v liečbe Myozymom pod prísny klinický dohľadom.

Odporúčanie:

- Aby bolo možné popísať potenciálny mechanizmus IAR, je u pacientov, u ktorých sa vyskytli stredne závažné až závažné alebo opakujúce sa IAR pripomínajúce reakcie z precitlivenosti, potrebné odobrať vzorky séra na vyšetrenie IgG a IgE protilátok, aktivácie komplementu a stanovenie koncentrácie tryptázy.
- Vzorky na vyšetrenie aktivácie komplementu a stanovenie koncentrácie tryptázy v sére sa musia odobrať 1-3 hodiny po nástupe reakcie súvisiacej s infúziou. Vzorky na vyšetrenie IgE sa musia odobrať najneskôr 72 hodín po ukončení infúzie. Vzorky na vyšetrenie IgG sa majú ideálne odobrať v čase najnižšej koncentrácie liečiva, teda pred podaním ďalšej infúzie.

3.1.3. Kožné vyšetrenie (19, 20)

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

- A. IAR 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.
- B. Kožné vyšetrenie môže tiež predpovedať reakcie sprostredkované IgE a môže byť potrebné z hľadiska overenia výsledkov IgE.

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

Poznámka: Určité lieky (napr. antihistaminiká, adrenergické 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 vyškolený 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 vpichový (prick) test. Pokiaľ bude vpichový (prick) test negatívny, môže byť vhodné intradermálne vyšetrenie. Vyšetrenie zahŕňa podanie lieku Myozyme a pozitívne a negatívne kontroly.

3.1.4. Vyšetrenie cirkulujúcich imunokomplexov

V prípade, že pacient počas aplikácie Myozymu vykazuje príznaky alebo prejavy naznačujúce systémové, imunitne podmienené reakcie s postihnutím kože a ďalších orgánov, je potrebné odobrať vzorky séra pre stanovenie cirkulujúcich imunokomplexov. U pacientov treba monitorovať pretrvávajúce symptómy sprevádzajúce výskyt imunokomplexov a v prípade potreby odobrať a vyhodnotiť ďalšie vzorky séra. Ďalšie vyšetrenia na možné ochorenia sprostredkované imunokomplexom, 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.

Vyšetrenie ^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 vpichový (prick) test	Ad hoc (po IAR)	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 / neutralizujúce 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 opakujúce sa IAR pripomínajúce reakcie z precitlivenosti, 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 opakujúce sa IAR pripomínajúce reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie	Sérum – zmrazené	Ad hoc (podľa potreby)	1-3 hodiny po infúznej reakcii
Aktivácia komplementu	Stredne závažné/závažné alebo opakujúce sa IAR pripomínajúce reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie	EDTA plazma - zmrazená	Ad hoc (podľa potreby)	1-3 hodiny po infúznej reakcii

^a Program špecializovaného testovania zriedkavých ochorení spoločnosti Sanofi 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, neutralizujúcich protilátok, aktivácie komplementu a tryptázy v sére) a na všetky klinické vzorky pre rutinné sledovanie IgG. Kožné testy sa zvyčajne vykonávajú lokálne.

^b Zaznamenajte čas a dátum odobrania vzorky.

^c Ak 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, neutralizujúcich protilátok, aktivácie komplementu, a sérovej tryptázy) a všetkých klinických vzoriek pre rutinné analýzy po uvedení lieku na trh a hlásenia (obrázok 3).

Obrázok 3. Postup pre vyšetrenie



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

4. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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 klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
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/Hlasenim_podozreni_na_neziaduce_ucinky_pripievate_k_ziskaniu_dalších_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**.

5. 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. Údaje o expozícii v priebehu tehotenstva môžu tiež viesť k zisteniu, že fetálna toxicita lieku je nízka. 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. Úplné kontaktné údaje pre hlásenie prípadov tehotenstva nájdete v časti **DÔLEŽITÉ KONTAKTNÉ INFORMÁCIE**.

6. Register pacientov s Pompeho chorobou

Lekári alebo zdravotnícki 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 priebehu času, s konečným cieľom zlepšiť klinické výsledky u týchto pacientov.

7. Literatúra

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, DeArmev 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.

8. Prílohy

Príloha 1. Príprava lieku Myozyme

Počas prípravy používajte aseptickú techniku.

Na prípravu a podanie lieku Myozyme® (alfa- α -glukozidáza) sú potrebné nasledujúce položky:

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



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

- A. Podľa hmotnosti pacienta a odporúčanej dávky 20 mg/kg, určite 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.

Príklady:

1. **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.
2. **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.

- B. 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.
- C. 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 lokálne zastúpenie spoločnosti (kontaktné údaje nájdete v časti „Dôležité kontaktné údaje“).

Rekonštituovaný roztok môže niekedy obsahovať častice alfa-*glukozidázy* (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 nariedení na infúziu. Bolo dokázané, že tieto častice obsahujú alfa-*glukozidázu*, 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.

- D. 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 infúzny 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 $320 \text{ mg} \div 5 \text{ mg/ml} = 64 \text{ ml}$ 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

- E. 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.
- F. Odstráňte vzduch z infúzneho vaku, aby sa minimalizovala tvorba častíc v dôsledku citlivosti lieku Myozyme na rozhraní vzduchu a kvapaliny.
- G. Potom odoberte príslušný objem roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%), ktorý bude nahradený rekonštituovaným liekom Myozyme.
- H. Pridajte rekonštituovaný roztok lieku Myozyme pomaly a priamo do roztoku chloridu sodného. Neprikladajte roztok priamo na vzduchovú bublinu, ktorá mohla zostať vo vnútri infúzneho vaku. Zabráňte tvorbe peny v infúznom vaku.
- I. Premiešajte obsah infúzneho vaku opatrným prevrátením alebo jemným pošúchaním. Infúzny vak nepretrepávajte.
- J. Liekovky sú určené na jedno použitie. Nespotrebovaný liek zlikvidujte.

Príloha 2. Podanie lieku Myozyme

Poznámka: liek Myozyme® (alfa-D-glukozidáza) 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.

- A. Vysvetlite pacientovi postup aplikácie.
- B. Pred infúziou skontrolujte životné funkcie pacienta, vrátane krvného tlaku, srdcového pulzu, frekvencie dýchania a telesnej teploty.
- C. Zabezpečte vnútrožilový (i.v.) prístup. Na zabezpečenie prístupu sa môže použiť žila na predlaktí, zápästí alebo na ruke. Taktiež je možné použiť centrálny prístup.
- D. V prípade potreby urobte odber na krvné testy a prepláchnite linku roztokom chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %).
- E. 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.
- F. 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.
- G. Pripojte aplikačný set na podanie infúzneho roztoku Myozyme k in-line filtru s nízkou väzbou proteínov, s veľkosťou pórov 0,2 µm a infúznu linku naplňte.
- H. Pripojte linku s roztokom lieku Myozyme k najnižšiemu prídavnému portu na primárnom aplikačnom sete pacienta.
- I. Infúzie sa aplikujú postupne pomocou infúznej pumpy.
- J. 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.
- K. Odpojte aplikačný set a zlikvidujte ho spolu s nespotrebovaným liekom a odpadovým materiálom v súlade s miestnymi požiadavkami.

Príloha 3. Uchovávanie lieku Myozyme

Liekovky s nerekonštituovaným liekom Myozyme® (alfa-*glukozidáza*) 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. **NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE A NEPRETREPÁVAJTE.**

Pred predpísaním lieku si, prosím, prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).