

VODIČ SA SIGURNOSNIM INFORMACIJAMA

Myozyme® (alglukozidaza alfa)

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

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

Bez promidžbenog sadržaja.

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

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

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

SADRŽAJ

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju.....	3
1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme	5
1.1. Reakcije na primjenu infuzije, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije	5
1.2. Imunološki posredovane reakcije	6
1.3. Imunogenost.....	7
1.3.1. Anti-rhGAA IgG protutijela, uključujući inhibicijska protutijela	7
1.3.2. Anti-rhGAA IgE protutijela	8
1.4. Rizici povezani s istodobnom imunomodulacijom	8
1.5. Akutno kardiorespiratorno zatajenje povezano s hipervolemijom	8
2. Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika (2,8–14).....	10
2.1. Razdoblje prije primjene infuzije	10
2.2. Primjena infuzije lijeka Myozyme.....	10
2.2.1. Preporučena brzina infuzije	10
2.2.2. Blage ili umjerene reakcije (2,8,9).....	11
2.2.3. Teške reakcije: reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i reakcije preosjetljivosti u kojima posreduje IgE (9,10,14)	12
2.3. Promatranje nakon infuzije	14
3. Testiranje	15
3.1. Program imunološkog nadzora: Testiranje na IgG protutijela, uključujući inhibicijska protutijela	15
3.2. Imunološko testiranje na reakcije na primjenu infuzije: testiranje na IgE, aktivaciju komplemenata i triptazu u serumu.....	16
3.3. Kožni testovi (11,12).....	16
3.4. Testiranje na cirkulirajuće imune komplekse	17
3.5. Postupak za testiranje	19
4. Prijavlivanje sumnji na nuspojave.....	21
5. Trudnoća i dojenje	21
6. Registar oboljelih od Pompeove bolesti	21
Glavni kontakt podaci.....	22
Dodaci.....	23
Dodatak 1. Priprema lijeka Myozyme	23
Dodatak 2. Primjena lijeka Myozyme.....	26
Dodatak 3. Čuvanje lijeka Myozyme.....	26
Reference	27

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

Svrha Vodiča sa sigurnosnim informacijama

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

1. minimizirati poznate rizike povezane s liječenjem lijekom Myozyme
2. dati zdravstvenim djelatnicima smjernice za kliničko zbrinjavanje tih rizika
3. dati zdravstvenim djelatnicima smjernice za provođenje imunoloških testova, koji će pomoći dodatno okarakterizirati mogući mehanizam u pozadini reakcija na infuziju i reakcija preosjetljivosti

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

Myozyme i Pompeova bolest

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

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

Opis identificiranih rizika

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



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

Imunološko testiranje

Genzyme je pokrenuo program imunološkog nadzora za lijek Myozyme nakon njegova stavljanja u promet kako bi utvrdio opseg stvaranja protutijela kod primjene lijeka Myozyme i njegov eventualni klinički utjecaj (vidjeti dio 3.1.).

- Snažno se potiče prikupljanje uzoraka seruma prije prve infuzije.

- Preporučuje se redovito nadzirati bolesnike zbog mogućeg nastanka IgG protutijela (pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za više informacija o rutinskom praćenju zbog mogućeg nastanka IgG protutijela).
- Liječnike koji provode liječenje snažno se potiče da prikupe uzorke za testiranje na IgE protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u bolesnika kod kojih nastupe umjerene do teške ili rekurentne reakcije na primjenu infuzije koje upućuju na reakcije preosjetljivosti.

Vodič sa sigurnosnim informacijama sadrži informacije o "posebnom programu testiranja na rijetke bolesti" tvrtke Sanofi Genzyme. Ovaj program pruža usluge testiranja na IgG protutijela i imunogenosti povezane s nuspojavama. Te su usluge besplatne (vidjeti dio 3.2.).

Obratite se kontakt osobi tvrtke Sanofi Genzyme ili Medicinskoj službi tvrtke Sanofi Genzyme nadležnoj za EU (*Sanofi Genzyme EU Medical Services*, EUMedicalServices@sanofi.com) za informacije o pristupu uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi Genzyme ili ako imate neka druga pitanja povezana s testiranjem kod primjene lijeka Myozyme.

1. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme

Identificirani sigurnosni rizici kod liječenja lijekom Myozyme (α-glukozidaza alfa) uključuju razvoj reakcija povezanih s infuzijom, uključujući preosjetljivost i po život opasan anafilaktički šok i/ili srčani zastoj, imunološki posredovane reakcije, imuni odgovor i akutno kardiorespiratorno zatajenje povezano s hipervolemijom.

1.1. Reakcije na primjenu infuzije, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije

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

Tablica 1. Mogući mehanizmi reakcija na primjenu infuzije, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije

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

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

Dišni sustav	Kardio-vaskularni sustav	Koža	Živčani sustav	Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
bronhospazam piskanje pri disanju zastoj disanja respiratorni distress apneja stridor dispneja smanjena zasićenost kisikom stezanje u grlu	srčani zastoj hipotenzija bradikardija tahikardija cijanoza vazokonstrikcija bljedilo crvenilo praćeno	urtikarija osip eritem hiperhidroza	omaglica nemir glavobolja parestezija	vrućica mučnina periferna hladnoća osjećaj vrućine nelagoda u prsištu bol u prsištu edem lica periferni edem angioedem

	osjećajem vrućine hipertenzija			
--	--------------------------------------	--	--	--

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

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

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

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

- Bolesnici s bilo kojom akutnom podležećom bolešću praćenom vrućicom.
- Bolesnici s teškom Pompeovom bolešću (mogu imati narušenu srčanu i respiratornu funkciju, što u njih može povećati rizik od teških komplikacija povezanih s reakcijama na primjenu infuzije).
- Bolesnici u kojih se razviju IgE protutijela na Myozyme (postoji povećan rizik od pojave anafilaksije i teških reakcija preosjetljivosti).
- Bolesnici koji primaju Myozyme pri visokim brzinama infuzije.
- Bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji su razvili visoke titre IgG protutijela.
- Bolesnici koju su već imali reakcije na primjenu infuzije.
- Bolesnici koji su privremeno prekinuli liječenje lijekom Myozyme (npr. tijekom trudnoće).

1.2. Imunološki posredovane reakcije

U nekih bolesnika liječenih lijekom Myozyme ($<1/100$ i $\geq 1/1000$) prijavljeni su slučajevi teških kožnih i sistemskih imunološki posredovanih reakcija. Mogući mehanizam u pozadini imunološki posredovanih reakcija uključuje odlaganje cirkulirajućih imunih kompleksa srednje veličine u tkiva ili krvožilni endotel, što dovodi do upale i razvoja heterogenog niza kliničkih znakova i simptoma, poput glomerulonefritisa, hematurije, proteinurije, papularnog osipa, erupcije nalik purpuri, artritisa, serozitisa i vaskulitisa (3,4).

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

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

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

U nekoliko bolesnika s Pompeovom bolešću liječenih lijekom Myozyme koji su imali visok titar IgG protutijela ($\geq 102\ 400$) prijavljen je nefrotski sindrom. U tih je bolesnika biopsija bubrega ukazala na odlaganje imunih kompleksa. Bolesnicima se stanje popravilo nakon privremenog prekida liječenja.

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

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

1.3. Imunogenost

Kao terapijski protein, Myozyme može potaknuti imuni odgovor, koji uključuje stvaranje protutijela na rekombinantnu ljudsku kiselu α -glukozidazu (anti-rhGAA IgG protutijela i anti-rhGAA IgE protutijela) (5).

1.3.1. Anti-rhGAA IgG protutijela, uključujući inhibicijska protutijela

U kliničkim su se ispitivanjima u većine bolesnika s infantilnim i kasnim oblikom Pompeove bolesti razvila IgG protutijela na α -glukozidazu alfa, obično unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja (6,7). Anti-rhGAA IgG protutijela razvio je i podjednak udio bolesnika liječenih nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječeni visokim dozama lijeka Myozyme (40 mg/kg) bili su skloni razvoju višeg titra IgG protutijela te se u njih javljao veći broj reakcija na primjenu infuzije.

Preporuka: Bolesnike je potrebno redovito pratiti zbog mogućeg nastanka IgG protutijela.

Primijećeno je da u nekih bolesnika koji razviju visoke i postojane titre IgG protutijela, uključujući CRIM-negativne bolesnike (engl. *Cross Reactive Immunologic Material*; bolesnici u kojih Western blot analizom nije otkriven endogeni GAA protein) klinička djelotvornost liječenja lijekom Myozyme može biti smanjena. Smatra se da na loš klinički odgovor u tih bolesnika utječu brojni faktori.

Tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, neki bolesnici liječeni lijekom Myozyme imali su pozitivan nalaz testa na inhibiciju enzimske aktivnosti i/ili pohrane. Nije poznat klinički značaj inhibicije *in vitro*. U ispitivanjima infantilnog i kasnog oblika Pompeove bolesti, bolesnici s pozitivnim nalazom na inhibiciju pohrane obično su imali viši titar IgG protutijela nego

bolesnici koji su imali negativan nalaz na inhibiciju pohrane. Do sada nije utvrđena povezanost između inhibicijskog statusa i nuspojava. Učinci razvoja inhibicijskih protutijela na dugoročnu sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme nisu posve jasni.

Molimo pogledajte dio 3.1.1 za informacije o testiranju na IgG i inhibicijska protutijela.

1.3.2. Anti-rhGAA IgE protutijela

Neki bolesnici liječeni lijekom Myozyme, u sklopu kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, imali su pozitivan nalaz na IgE protutijela specifična za alglukozidazu alfa, a u nekih od njih nastupila je anafilaksija.

Testiranje se obično provodilo u slučaju umjerenih, teških ili rekurentnih reakcija na primjenu infuzije koje upućuju na reakcije preosjetljivosti. U nekih je bolesnika proveden i kožni test, koji je osjetljiviji način za otkrivanje IgE protutijela. Svi su se bolesnici potpuno oporavili od reakcija. Neki su bolesnici bili uspješno ponovno izloženi lijeku Myozyme pa su ga nastavili primati pri manjoj brzini infuzije i u manjim početnim dozama (u skladu sa smjernicama za desenzitizaciju), a liječenje su nastavili pod strogim kliničkim nadzorom. Čini se da u bolesnika koji razviju IgE protutijela na alglukozidazu alfa postoji veći rizik od nastupa reakcija na primjenu infuzije i/ili anafilaktičkih reakcija.

Preporuka: Bolesnike koji razviju IgE protutijela treba pažljivije nadzirati tijekom primjene lijeka Myozyme jer se čini da kod njih postoji veći rizik od nastupa reakcija na primjenu infuzije i/ili anafilaktičkih reakcija.

1.4. Rizici povezani s istodobnom imunomodulacijom

U bolesnika s Pompeovom bolešću postoji rizik od infekcija dišnih putova zbog progresivnih učinaka bolesti na mišiće dišnog sustava. Nekolicini su bolesnika u eksperimentalnim uvjetima primijenjeni imunosupresivi kako bi se pokušao smanjiti ili spriječiti razvoj protutijela na alglukozidazu alfa. U nekih od tih bolesnika zabilježene su smrtonosne i po život opasne infekcije dišnih putova. Dakle, liječenje bolesnika s Pompeovom bolešću imunosupresivima može dodatno povećati rizik od razvoja teških infekcija dišnih putova, pa se preporučuje oprez.

1.5. Akutno kardiorespiratorno zatajenje povezano s hipervolemijom

Rizik je prisutan u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti. U bolesnika koji u trenutku infuzije lijeka Myozyme imaju akutnu podležeću bolest može postojati povećan rizik od akutnog kardiorespiratornog zatajenja. Prijavljeno je nekoliko slučajeva hipervolemije.

U nekoliko bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti i podležećom hipertrofijom srca je do 72 sata nakon infuzije lijeka Myozyme primijećeno akutno kardiorespiratorno zatajenje koje je zahtijevalo intubaciju i inotropnu potporu, što je možda povezano s hipervolemijom nastalom uslijed intravenske primjene lijeka Myozyme.

Ključne informacije

- Reakcije na primjenu infuzije mogu se javiti za vrijeme infuzije ili u satima nakon infuzije. Prijavljene su reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, neke posredovane IgE-om, koje su se obično javljale tijekom ili ubrzo nakon početka infuzije lijeka Myozyme.
- U nekim su slučajevima prijavljene imunološki posredovane reakcije, uključujući teške kožne i sistemske reakcije.
- Budući da je Myozyme terapijski protein, može izazvati imuni odgovor. IgG protutijela na alglukozidazu alfa obično se razvijaju unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja.
- Bolesnike je potrebno redovito nadzirati zbog mogućeg nastanka IgG protutijela.
- Neki bolesnici liječeni lijekom Myozyme imali su pozitivan nalaz na IgE protutijela specifična za alglukozidazu alfa, a u nekih od njih nastupila je anafilaksija.
- Bolesnike koji razviju IgE protutijela treba pažljivije nadzirati tijekom primjene lijeka Myozyme jer se čini da kod njih postoji veći rizik od nastupa reakcija na primjenu infuzije i/ili anafilaktičkih reakcija.

2. Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika (2,8–14)

2.1. Razdoblje prije primjene infuzije

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

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

Premedikacija u bolesnika s prethodnim reakcijama preosjetljivosti posredovanim IgE-om

- **Ne preporučuje se premedikacija antihistaminicima u bolesnika koji su u prošlosti imali reakciju preosjetljivosti posredovanu IgE-om.** Antihistaminici mogu prikriti rane simptome reakcije preosjetljivosti (kožne reakcije) i tako medicinskom osoblju koje primjenjuje infuziju otežati prepoznavanje početnih znakova tegoba i potrebe za smanjenjem brzine infuzije i/ili nekom drugom intervencijom. Osim toga, u slučaju otpuštanja velike količine histamina, primjena antihistaminika nakon otpuštanja ili kao premedikacija neće biti potpuno učinkovita u zbrinjavanju anafilaktičkih reakcija (13).
- **Izloženost beta-blokatorima može pogoršati anafilaktičke reakcije pa se njihova primjena smatra relativnom kontraindikacijom** u bolesnika u kojih postoji rizik od anafilaksije. Primjena beta-blokatora je relativna kontraindikacija i za primjenu adrenalina (10,11,14).

2.2. Primjena infuzije lijeka Myozyme

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

2.2.1. Preporučena brzina infuzije

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

2.2.2. Blage ili umjerene reakcije¹ (2,8,9)

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

Primjer:

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

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

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

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

Na kraju svakog koraka povećanja treba izmjeriti vitalne znakove.

Preporuke za liječenje blagih do umjerenih reakcija

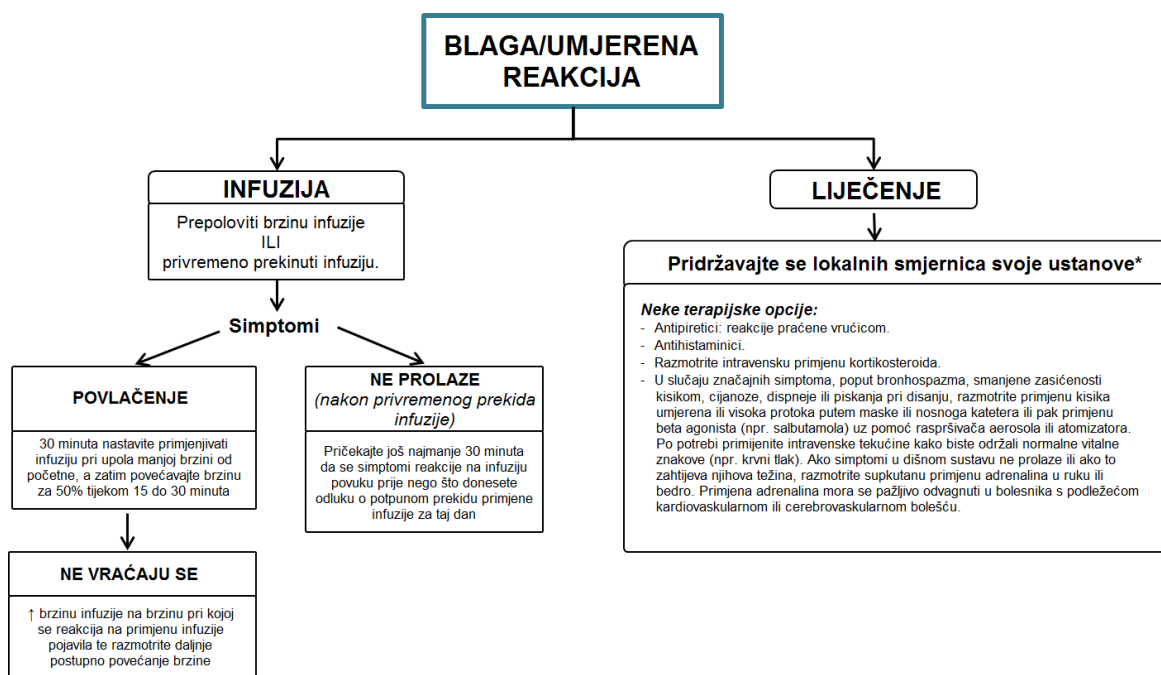
- U slučaju reakcija praćenih vrućicom, primijenite antipiretike.
- Primijenite dozu antihistaminika [H1-blokatora] koja odgovara dobi bolesnika.
- Razmotrite intravensku primjenu kortikosteroida.
- U slučaju značajnih simptoma, poput bronhospazma, smanjene zasićenosti kisikom, cijanoze, dispneje ili piskanja pri disanju, razmotrite primjenu kisika umjerena ili visoka protoka putem maske ili nosnoga katetera ili pak primjenu beta agonista (npr. salbutamola) uz pomoć raspršivača aerosola ili atomizatora.
- Ako simptomi u dišnom sustavu ne prolaze ili ako to zahtijeva njihova težina, razmotrite supkutanu primjenu adrenalina u ruku ili bedro. Primjena adrenalina mora se pažljivo odvagnuti u bolesnika s podležećom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću.
- Po potrebi primijenite intravenske tekućine kako biste održali normalne vitalne znakove (npr. krvni tlak).

¹ Ove definicije služe isključivo kao smjernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije ocjenjuje liječnik:

Blaga: Vrsta nuspojave koja je obično prolazna, a može zahtijevati samo minimalno liječenje ili terapijsku intervenciju. Taj događaj obično ne utječe na uobičajene svakodnevne aktivnosti.

Umjerena: Vrsta nuspojave koja se obično ublažava dodatnom specifičnom terapijskom intervencijom. Taj događaj utječe na uobičajene svakodnevne aktivnosti, izazivajući nelagodu, ali ne postoji rizik da će značajno ili trajno naškoditi ispitaniku.

Slika 1. Kliničko zbrinjavanje blagih do umjerenih reakcija



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

2.2.3. Teške reakcije²: reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok i reakcije preosjetljivosti u kojima posreduje IgE (9,10,14)

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

- Anafilaktičke reakcije često su opasne po život, a njihov akutni nastup javlja se unutar nekoliko minuta do nekoliko sati nakon početka infuzije. Čak i ako su simptomi na početku blagi, nužno je prepoznati mogućnost njihove progresije do teškog ili čak ireverzibilnog ishoda. Zbog mogućnosti pojave teških reakcija preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija, tijekom primjene lijeka Myozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuće mjere medicinske potpore, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje.
- Rano otkrivanje znakova i simptoma preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija može pridonijeti učinkovitom zbrinjavanju bolesnika i sprječavanju mogućih značajnih ili ireverzibilnih ishoda.

² Ove definicije služe isključivo kao smjernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije ocjenjuje liječnik:

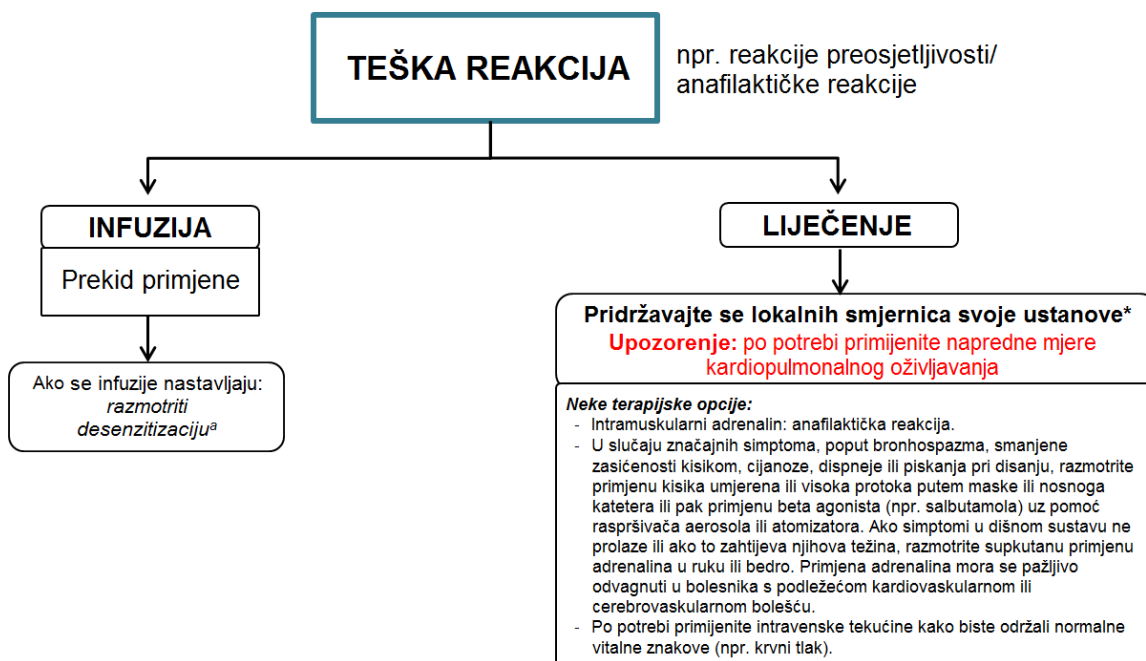
Teška: Vrsta nuspojave koja onemogućuje uobičajene svakodnevne aktivnosti ili značajno utječe na klinički status ili nuspojava koja može zahtijevati intenzivnu terapijsku intervenciju.

- Važno je rano prepoznati alergijski fenomen kako bi se infuzija mogla privremeno prekinuti, smanjiti njezina brzina i/ili provesti neka druga korektivna intervencija.
- Treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Myozyme nakon anafilaktičke reakcije ili teške reakcije preosjetljivosti. Neki su bolesnici bili ponovno izloženi lijeku Myozyme te su ga nastavili primati pod strogim kliničkim nadzorom. Ako se donese odluka o ponovnoj primjeni lijeka, potreban je izniman oprez i dostupnost odgovarajućih mjera oživljavanja.

Preporuke za liječenje teških reakcija

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

Slika 2. Kliničko zbrinjavanje teških reakcija



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

^aZa smjernice o desenzitizaciji obratite se Odjelu za globalnu farmakovigilanciju i epidemiologiju tvrtke Genzyme

2.3. Promatranje nakon infuzije

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

3. Testiranje

3.1. Program imunološkog nadzora: Testiranje na IgG protutijela, uključujući inhibicijska protutijela

U kliničkim su se ispitivanjima u većine bolesnika razvila IgG protutijela na alglukozidazu alfa, obično unutar 3 mjeseca nakon početka liječenja (6,7,15). Stoga se u većine bolesnika liječenih lijekom Myozyme (alglukozidaza alfa) očekuje serokonverzija. Razvoj protutijela na rekombinantni protein dobro je poznata pojava, koja je primijećena i kod drugih enzimskih nadomjesnih liječenja (5). U bolesnika s infantilnim oblikom bolesti liječenih većim dozama primijećena je sklonost razvoju višeg titra IgG protutijela. Čini se da ne postoji korelacija između nastupa reakcija na primjenu infuzije i vremena nastanka IgG protutijela. Učinak nastanka protutijela na dugoročnu djelotvornost i sigurnost alglukozidaze alfa nije posve jasan.

U kliničkim su ispitivanjima uzorci pozitivni na anti-rhGAA IgG protutijela bili testirani i na *in vitro* inhibiciju enzimske aktivnosti i stanične pohrane. Nakon stavljanja lijeka u promet, isto je testiranje provedeno i u bolesnika koji su pokazivali kliničko pogoršanje i/ili u kojih je uvedena invazivna mehanička ventilacija. Klinički značaj razvoja inhibicijskih protutijela u bolesnika liječenih lijekom Myozyme nije poznat. U CRIM-negativne novorođenčadi (bolesnici u kojih Western blot analizom nije otkriven endogeni GAA protein) primijećen je smanjen klinički učinak u prisutnosti visokog i postojanog titra IgG protutijela s inhibicijskim djelovanjem (16–18).

Da bi se izmjerila inhibicija aktivnosti enzima rhGAA uzrokovana protutijelima u serumu bolesnika, uzorci koji su imali postotak inhibicije veći od 20% pri bilo kojem razrjeđenju seruma smatrali su se pozitivnima na inhibicijska protutijela (enzimska aktivnost). Razvijen je test kojim se metodom protočne citometrije ocjenjuje utječu li bolesnikova protutijela na pohranu rhGAA u kulturi ljudskih fibroblasta. Prema testu metodom protočne citometrije, uzorci s inhibicijom enzimske pohrane većom od 20% u dva ili više razrjeđenja seruma smatrali su se pozitivnima u toj vremenskoj točki. Bolesnici se smatraju pozitivnima na inhibiciju pohrane ako pokazuju pozitivnu aktivnost u razrjeđenju od >1/20 u jednoj ili više vremenskih točaka.

Kao dio općeg praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja, tvrtka Sanofi Genzyme je pokrenula program imunološkog nadzora lijeka Myozyme kako bi se utvrdio opseg stvaranja protutijela kod primjene lijeka Myozyme i njihov eventualni klinički učinak. Trenutno na tržištu nema testova za određivanje protutijela na alglukozidazu alfa; međutim, tvrtka Sanofi Genzyme nudi uslugu testiranja. Molimo, obratite se lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi Genzyme, Swixx Biopharma d.o.o. na e-mail adresu medinfo.croatia@swixxbiopharma.com za informacije o pristupu uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi Genzyme.

Preporuka:

- Potrebno je redovito određivati titre IgG protutijela.
- Liječene bolesnike treba testirati na inhibiciju enzimske pohrane ili aktivnosti ako se primijeti smanjenje kliničke koristi unatoč neprekidnom liječenju lijekom Myozyme.
- Naročito se potiče prikupljanje uzoraka seruma na početku liječenja, prije prve infuzije bolesniku.

3.2. Imunološko testiranje na reakcije na primjenu infuzije: testiranje na IgE, aktivaciju komplemenata i triptazu u serumu

Testiranje se obično provodilo u slučaju umjerenih, teških ili rekurentnih reakcija na primjenu infuzije koje su upućivale na reakcije preosjetljivosti. Neki su bolesnici imali pozitivan nalaz na IgE protutijela specifična za alglukozidazu alfa, a u nekih od njih javile su se anafilaktičke reakcije.

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

Preporuka: Kako bi se dodatno okarakterizirao mogući mehanizam u pozadini reakcija na primjenu infuzije, uzorci za testiranje na aktivaciju komplemenata i triptazu u serumu moraju se prikupiti 1-3 sata nakon nastupa reakcije na primjenu infuzije. Uzorci za testiranje na IgE moraju se prikupiti najmanje 72 sata nakon završetka infuzije.

Molimo obratite se lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi Genzyme na e-mail adresu medinfo.croatia@swixxbiopharma.com za informacije o pristupu uslugama testiranja na rijetke bolesti tvrtke Sanofi Genzyme.

3.3. Kožni testovi (11,12)

Liječnik može odlučiti provesti kožne testove u bolesnika s reakcijama na primjenu infuzije koji ispunjavaju sljedeće kriterije (tablica 4):

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

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

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

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

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

3.4. Testiranje na cirkulirajuće imune komplekse

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

Tablica 4. Klinička imunologija i značajke kožnog testiranja

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

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

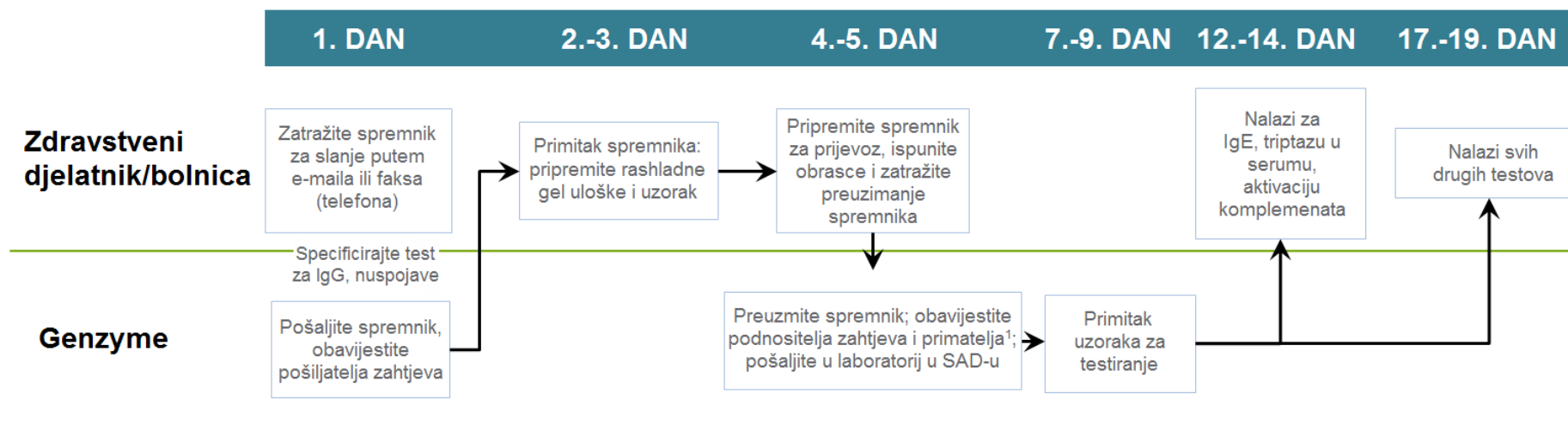
^b Zabilježite vrijeme i datum kada je uzorak prikupljen.

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

3.5. Postupak za testiranje

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

Slika 3. Postupak za testiranje i prijavljivanje uzoraka povezanih s nuspojavama i uzoraka za rutinsko određivanje protutijela nakon stavljanja lijeka u promet



Procijenjeni rokovi za isporuku nalaza:
5 kalendarskih dana: IgE, triptaza u serumu, aktivacija komplemenata
10 kalendarskih dana: svi ostali testovi

INSTRUKCIJE U 5 KORAKA ZA LIJEČNIKE KOJI TRAŽE USLUGE
POSEBNOG PROGRAMA DIJAGNOSTIČKOG TESTIRANJA

Tvrtka Sanofi Genzyme koordinira i podržava ovaj poseban program testiranja na rijetke bolesti te nije na drugi način uključena u dijagnostičko testiranje

1



Potpišite izjavu "Odredbe posebnog programa usluga dijagnostičkog testiranja tvrtke Sanofi Genzyme"

2



Registrirajte se pri tvrtci LabCorp – popunite formular za postavljanje korisničkog računa

3



Popunite zahtjev za testiranje (Test Request Form – TRF) te preuzmite formular za informirani pristanak (Informed Consent Form – ICF) za svakog bolesnika

4



Prikupljanje i predaja
uzoraka

5



Primanje nalaza

Molimo obratite se Medicinskoj službi lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi Genzyme za informacije o prikupljanju, obradi, pakiranju i slanju uzoraka krvi. Kontakt podaci nalaze se u dijelu **GLAVNI KONTAKT PODACI**.

4. Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

5. Trudnoća i dojenje

Primjena lijeka Myozyme (alglukozidaza alfa) u trudnica nije ispitivana. Jedini podaci za procjenu rizika za reproduktivni sustav kod primjene lijeka Myozyme su podaci iz nekliničkih ispitivanja. Myozyme se u trudnoći smije primjenjivati samo ako je to neophodno (vidjeti dio 4.6 'Trudnoća i dojenje' u Sažetku opisa svojstava lijeka).

Moguće je da se alglukozidaza alfa izlučuje u majčino mlijeko. Budući da nema dostupnih podataka o učincima na novorođenčad izloženu alglukozidazi alfa putem majčinog mlijeka, preporučuje se prekinuti dojenje tijekom liječenja lijekom Myozyme.

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

6. Registar oboljelih od Pompeove bolesti

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

Glavni kontakt podaci

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

Kontaktirajte lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi Genzyme Swixx Biopharma d.o.o.:

Tel: +385 1 2078 500

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

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

Obratite se medicinskoj službi lokalnog predstavnika Swixx Biopharma d.o.o.

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

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

Kontaktirajte Odjel za medicinske informacije lokalnog predstavnika Swixx Biopharma d.o.o.:

Telefon: +385 1 2078 500

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Dodaci

Dodatak 1. Priprema lijeka Myozyme

Prilikom pripreme lijeka primijenite aseptičku tehniku.

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

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



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

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



Izračun doze:

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

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

Primjeri:

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

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

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

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

2. Rekonstituirajte svaku bočicu lijeka Myozyme od 50 mg s 10,3 ml sterilne vode za injekcije koristeći štrcaljku s iglom promjera najviše 20 G. Iz svake se bočice dobiva 5 mg/ml. Ukupna doza koja se može izvući iz jedne bočice je 50 mg u 10 ml. Nemojte naglo ubrizgati vodu na prašak da izbjegnute pjenjenje. To ćete učiniti polaganim kapanjem vode za injekciju niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani kolačić. Blago nagnite i nježno zaokrenite svaku bočicu. Bočicu nemojte preokretati, vrtjeti ni tresti.
3. Odmah vizualno pregledajte rekonstituirane bočice i provjerite sadrže li krute čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako neposrednim pregledom uočite mutne čestice ili ako je otopina promijenila boju, nemojte je upotrijebiti i obratite se Odjelu za medicinske informacije lokalnog predstavnika Swixx Biopharma d.o.o. na broj +385 1 2078 500 ili e-mail medinfo.croatia@swixxbiopharma.com.
Nakon početnoga pregleda ponekad možete primijetiti da rekonstituirana otopina sadrži nekoliko čestica alglukozidaze alfa (obično manje od 10 u jednoj bočici) u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana. To se također može dogoditi i nakon razrjeđivanja za infuziju. Utvrđeno je da te čestice sadrže alglukozidazu alfa, a mogu se pojaviti nakon prvog koraka rekonstitucije te se njihov broj s vremenom može povećavati. Ispitivanja su pokazala da se te čestice uklanjaju *in-line* filtracijom uz pomoć filtera promjera 0,2 µm s niskim vezanjem proteina, bez mjerljivoga utjecaja na čistoću ili jačinu lijeka.
4. Myozyme treba razrijediti u otopini natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) neposredno nakon rekonstitucije do konačne koncentracije lijeka Myozyme od 0,5 do 4 mg/ml. Vidjeti Tablicu 1 za preporučeni ukupni volumen infuzije na temelju tjelesne težine bolesnika. Sve bočice s neupotrijebljenom rekonstituiranom otopinom treba propisno zbrinuti.

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

Primjeri:

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

Tablica 1. Izračun ukupnog volumena infuzije

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

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

Dodatak 2. Primjena lijeka Myozyme

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

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

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

Dodatak 3. Čuvanje lijeka Myozyme

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

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

Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za cjelovite informacije o lijeku.

Reference

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther*. 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601–9.
3. 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, Dokumentacija o lijeku.