

PAKET SA BEZBEDNOSNIM INFORMACIJAMA

Myozyme® (alglukozidaza alfa)

Vodič za zdravstvene radnike o rizicima povezanim sa primenom leka Myozyme®, kliničkom zbrinjavanju rizika i imunološkom testiranju

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Myozyme®.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lek:

Sanofi-Aventis d.o.o. Beograd,
Španskih boraca 3/VI, 11070 Beograd
e-mail: Pharmacovigilance.Serbia@sanofi.com
telefon: 011 44 22 900; fax: 011 44 22 924

Lek Myozyme® (alglukozidaza alfa), spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka (Myozyme®) i broj primenjene serije.

Vodič za zdravstvene radnike za lek Myozyme® dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljenje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbednosne-informacije/>.

Ovim putem želimo da vas podstaknemo da pacijente uključite u Registar obolelih od Pompeove bolesti www.PompeRegistry.com

SADRŽAJ

SKRAĆENICE.....	4
SAŽETAK.....	5
GLAVNI KONTAKT PODACI.....	7
1. OPIS RIZIKA POVEZANIH SA PRIMENOM LEKA MYOZYME.....	8
1.1. REAKCIJE POVEZANE SA PRIMENOM INFUZIJE, UKLJUČUJUĆI REAKCIJE PREOSETLJIVOSTI I ANAFILAKTIČKE REAKCIJE.....	8
1.2. IMUNOLOŠKI POSREDOVANE REAKCIJE.....	9
1.3. IMUNOGENOST.....	10
1.3.1. ANTI RHGAAIGG ANTITELA, UKLJUČUJUĆI INHIBITORNA ANTITELA.....	10
1.3.2. ANTI-RHGAA IGE ANTITELA.....	10
1.4. RIZICI POVEZANI SA ISTOVREMENOM IMUNOMODULACIJOM.....	11
1.5. AKUTNA KARDIORESPIRATORNA INSUFICIJENCIJA POVEZANA SA HIPERVOLEMIJOM.....	11
2. KLINIČKO ZBRINJAVANJE IDENTIFIKOVANIH RIZIKA(2,8–14)	12
2.1. PERIOD PRE PRIMENE INFUZIJE.....	12
2.2. PRIMENA INFUZIJE LEKA MYOZYME.....	12
2.2.1. PREPORUČENA BRZINA INFUZIJE.....	12
2.2.2. BLAGE ILI UMERENE REAKCIJE(2,8,9).....	13
2.2.3. TEŠKE REAKCIJE: REAKCIJE PREOSETLJIVOSTI/ ANAFILAKTIČKE REAKCIJE, UKLJUČUJUĆI ANAFILAKTIČKI ŠOK I REAKCIJE PREOSETLJIVOSTI U KOJIMA POSREDUJE IGE(9,10,14).....	14
2.3. PRAĆENJE PACIJENTA NAKON INFUZIJE.....	16
3. TESTIRANJE	17
3.1. OPIS (TABELA 4).....	17
3.1.1. PROGRAM IMUNOLOŠKOG PRAĆENJA: TESTIRANJE NA IGG ANTITELA, UKLJUČUJUĆI INHIBITORNA ANTITELA.....	17
3.1.2. IMUNOLOŠKO TESTIRANJE NA REAKCIJE POVEZANE SA PRIMENOM INFUZIJE: TESTIRANJE NA IGE, AKTIVACIJU KOMPLEMENTA I TRIPTAZU U SERUMU.....	18
3.1.3. KOŽNI TESTOVI (11,12).....	18
3.1.4. TESTIRANJE NA CIRKULIŠUĆE IMUNE KOMPLEKSE.....	19
3.2. PROCEDURA ZA TESTIRANJE.....	21

4. PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NEŽELJENE REAKCIJE.....	22
5. TRUDNOĆA I DOJENJE.....	23
6. REGISTAR OBOLELIH OD POMPEOVE BOLESTI.....	23
7. REFERENCE.....	24
8. DODACI.....	25
DODATAK 1. PRIPREMA LEKA MYOZYME.....	25
DODATAK 2. PRIMENA LEKA MYOZYME.....	28
DODATAK 3. ČUVANJE LEKA MYOZYME.....	29
BELEŠKE.....	30

SKRAĆENICE

ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
CRIM	<i>Cross Reactive Immunologic Material</i>
GAA	kisela alta-glukozidaza (engl. <i>acid α-glucosidase</i>)
i.v.	intravenski
rhGAA	rekombinantna humana kisela alfa glukozidaza
IARs	reakcije povezane sa infuzijom (engl. <i>infusion associated reaction</i>)
SmPC	sažetak karakteristika leka

SAŽETAK

Svrha Paketa sa bezbednosnim informacijama

Paket sa bezbednosnim informacijama o leku Myozyme (alglukozidaza alfa) je dodatni edukativni materijal za lekare koji učestvuju u terapiji pacijenata sa Pompeovom bolešću lečenih lekom Myozyme. Lekari koji sprovode lečenje mogu po potrebi ovaj materijal da stave na raspolaganje i drugim zdravstvenim radnicima koji učestvuju u terapiji pomenute bolesti (farmaceutima, lekarima koji nisu specijalisti, alergolozima, medicinskim sestrama). Glavna svrha Paketa sa bezbednosnim informacijama je da:

1. se minimiziraju poznati rizici povezani sa terapijom leka Myozyme
2. zdravstvenim radnicima obezbede smernice za kliničko zbrinjavanje tih rizika
3. zdravstvenim radnicima obezbede smernice za sprovođenje imunoloških testova, koji će pomoći da se dodatno okarakteriše mogući mehanizam reakcija povezanih sa primenom infuzije (IARs) i reakcija preosetljivosti

Paket sa bezbednosnim informacijama takođe sadrži preporuke i instrukcije za besplatno prikupljanje, obradu i slanje uzoraka za imunološko testiranje.

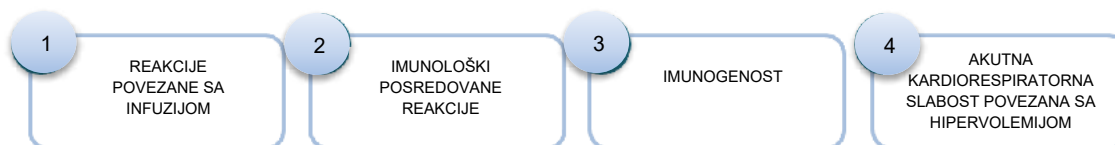
Myozyme i Pompeova bolest

Pompeova bolest je poremećaj lizosomalnog skladištenja u lizozomima uzrokovan nedostatkom kisele α -glukozidaze (GAA), enzima koji razgrađuje lizozomski glikogen u glukozu. Nedostatak GAA uzrokuje nakupljanje glikogena, koje s vremenom dovodi do pucanja lizozoma i posledične disfunkcije ćelija u mnogim telesnim tkivima, a posebno u mišićnim vlaknima.

Myozyme sadrži aktivnu supstancu alglukozidazu alfa (rekombinantnu humanu kiselu α -glukozidazu [rhGAA]). Myozyme je indikovano za dugotrajnu supstitucionu enzimsku terapiju kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom Pompeove bolesti (nedostatka kisele α -glukozidaze). Myozyme je indikovano kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata svih uzrasta. Preporučeni režim doziranja leka Myozyme je 20 mg/kg telesne mase, jednom u dve nedelje.

Opis identifikovanih rizika

Identifikovani su sledeći rizici povezani sa primenom leka Myozyme (videti deo 1):



Paket sa bezbednosnim informacijama sadrži celokupan opis identifikovanih rizika povezanih sa infuzijom leka Myozyme i smernice za kliničko zbrinjavanje neželjenih reakcija (videti deo 2).

Imunološko testiranje

Nakon stavljanja u promet leka Myozyme, sektor Genzyme, koji je u vlasništvu kompanije Sanofi, pokrenuo je program imunološkog praćenja leka Myozyme kako bi se utvrdio stepen stvaranja antitela kod primene leka Myozyme i njegov eventualni klinički uticaj (videti deo 3.1.).

- Podstiče se prikupljanje uzoraka seruma pre prve infuzije.
- Preporučuje se redovno praćenje pacijenata zbog mogućeg nastanka IgG antitela (pročitajte Sažetak karakteristika leka za više informacija o rutinskom praćenju zbog mogućeg nastanka IgG antitela).
- Kod lekara koji sprovode lečenje snažno se podstiče da prikupe uzorke za testiranje na IgE antitela, aktivaciju komplementa i triptazu kod pacijenata kod kojih nastupe umerene do teške ili rekurentne reakcije na primenu infuzije koje upućuju na reakcije preosetljivosti.

Paket sa bezbednosnim informacijama sadrži preporuke i detaljne instrukcije o tome kako nabaviti kutije za prikupljanje uzoraka kako bi se olakšalo prikupljanje, obrada, pakovanje uzoraka krvi i njihovo slanje Odeljenju za kliničku imunologiju kompanije Sanofi (Genzyme sektor); ova usluga je besplatna (videti deo 3.2.).

- Obratite se lokalnoj kontakt osobi kompanije Sanofi - kontakt podaci navode se u delu '**GLAVNI KONTAKT PODACI**' ili Medicinskoj službi kompanije Sanofi nadležnoj za EU (*Sanofi EU Medical Services*, EUmedicalservices@sanofi.com) ako imate pitanja o kutijama za prikupljanje uzoraka antitela ili neka druga pitanja povezana sa testiranjem kod primene leka Myozyme.

GLAVNI KONTAKT PODACI

- **Prijavljivanje neželjenih događaja i/ili trudnoće koji su povezani sa primenom leka Myozyme:**

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Myozyme.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lek:

Sanofi-Aventis d.o.o. Beograd,

Španskih boraca 3/VI, 11070 Beograd

e-mail: Pharmacovigilance.Serbia@sanofi.com

telefon: 011 44 22 900; fax: 011 44 22 924

Lek Myozyme® (alglukozidaza alfa), spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka (Myozyme) i broj primenjene serije.

- **Ako imate pitanja o kutijama za prikupljanje uzoraka antitela ili neka druga pitanja povezana sa testiranjem kod primene leka Myozyme:**

Obratite se lokalnoj medicinskoj službi kompanije Sanofi, Genzyme sektor

E-mail: aleksandar.petrov@sanofi.com

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

Kontaktirajte Odeljenje za medicinske informacije kompanije Sanofi, Genzyme sektor

Telefon: + (381)11 4422900 Faks: + (381)11 4422924

E-mail: aleksandar.petrov@sanofi.com

Za dodatne informacije posetite stranicu www.pompe.com

1. Opis rizika povezanih sa primenom leka Myozyme

Identifikovani bezbednosni rizici kod terapije lekom Myozyme (alglukozidaza alfa) uključuju razvoj reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući preosetljivost i po život opasan anafilaktički šok i/ili srčani zastoj, imunološki posredovane reakcije, imunni odgovor i akutnu kardiorespiratornu slabost povezanu sa hipervolemijom.

1.1. Reakcije povezane sa primenom infuzije, uključujući reakcije preosetljivosti i anafilaktičke reakcije

Reakcije povezane sa primenom infuzije definišu se kao bilo koji neželjeni događaj koji se javlja za vreme infuzije ili nekoliko sati nakon infuzije i za koji se smatra da bi mogao biti uzročno povezan sa primenom leka (Myozyme). Povezani događaji koji se javljaju neposredno po primeni infuzije takođe se mogu smatrati reakcijom na primenu infuzije ako ih tako oceni reporter. Tačan mehanizam reakcija povezanih sa infuzijom nije u potpunosti jasan. U tabeli 1 navedeni su mogući mehanizmi (1,2):

Tabela 1. Mogući mehanizmi reakcija povezanih sa infuzijom, uključujući reakcije preosetljivosti i anafilaktičke reakcije

- posredovanje IgE
- posredovanje IgG uz aktivaciju komplementa
- otpuštanje citokina, ali mehanizam nije jasan
- nespecifičan imunogeni mehanizam
- direktna stimulacija mastocita lekom, uz otpuštanje histamina

U kliničkim ispitivanjima reakcije na primenu infuzije su se javile u približno 50% pacijenata sa infantilnim oblikom Pompeove bolesti lečenih lekom Myozyme (tokom perioda od 52 nedelje) i 28% pacijenta s kasnim oblikom Pompeove bolesti (lečenih tokom perioda od 18 meseci). S obzirom na kliničku manifestaciju imunogenih odgovora na rekombinantne ljudske proteine, pojava reakcija na primenu infuzije nije neočekivana. Iako je većina reakcija procenjena kao blaga ili umerena, neke su bile teške. U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet, kod nekih pacijenata tokom infuzije leka Myozyme nastupili su anafilaktički šok i/ili srčani zastoj koji su zahtevali primenu suportivnih mera. Reakcije su se obično javljale ubrzo nakon početka infuzije. Pacijenti su imali niz znakova i simptoma, prvenstveno respiratornih, kardiovaskularnih, edematoznih i/ili kožnih simptoma (Tabela 2).

Tabela 2. Primećeni znakovi i simptomi reakcija preosetljivosti /anafilaktičkih reakcija

Respiratorni sistem	Kardio-vaskularni sistem	Koža	Nervni sistem	Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
bronhospazam vizing zastoj disanja respiratorni distres apneja stridor dispneja smanjena zasićenost kiseonkom stezanje u grlu	srčani zastoj hipotenzija bradikardija tahikardija cijanoza vazokonstrikcija bledilo crvenilo praćeno osećajem vrućine hipertenzija	urtikarija osip eritem hiperhidroza	vrtočlavlava nemir glavobolja parestezija	groznica mučnina periferna hladnoća osećaj vrućine nelagodnost u grudima bol u grudima edem lica periferni edem angioedem

Osim toga, kod nekih pacijenata lečenih lekom Myozyme primećene su i rekurentne reakcije koje su uključivale bolest nalik gripu ili kombinaciju događaja poput groznice, jeze, mialgije, artralgijske bola ili zamora, koji su nastupali nakon infuzije, a obično su trajali nekoliko dana.

Potreban je oprez kada se lek Myozyme ponovo primenjuje kod pacijenata kod kojih su se pojavile reakcije povezane sa primenom infuzije (posebno anafilaktičke reakcije). Za više informacija i smernice za postupke kod primene infuzije, videti deo 2. Za više informacija o pripremi, primeni i čuvanju leka Myozyme videti dodatak 1, 2 odnosno 3.

U tabeli 3 navedeni su pacijenti kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija reakcija povezanih sa primenom infuzije

Tabela 3. Pacijenti kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija reakcija povezanih sa primenom infuzije

- Pacijenti sa bilo kojom postojećom akutnom bolešću praćenom groznicom.
- Pacijenti sa teškom Pompeovom bolešću (mogu imati narušenu srčanu i respiratornu funkciju, što kod njih može povećati rizik od teških komplikacija reakcija povezanih sa primenom infuzije).
- Pacijenti kod kojih se razviju IgE antitela na Myozyme (postoji povećan rizik od pojave anafilakse i teških reakcija preosetljivosti).
- Pacijenti koji primaju Myozyme pri velikim brzinama infuzije.
- Pacijenti s infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji su razvili visoke titre IgG antitela.
- Pacijenti koju su već imali reakcije povezane sa primenom infuzije.
- Pacijenti koji su privremeno prekinuli lečenje lekom Myozyme (npr. tokom trudnoće).

1.2. Imunološki posredovane reakcije

Kod nekih pacijenata lečenih lekom Myozyme ($<1/100$ i $\geq 1/1000$) prijavljeni su slučajevi teških kožnih i sistemskih imunološki posredovanih reakcija. Mogući mehanizam kod imunološki posredovanih reakcija uključuje odlaganje cirkulišućih imunih kompleksa srednje veličine u tkivima ili vaskularnom endotelu, što dovodi do zapaljenja 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 samo ograničavajuće, obično se javljaju unutar 7 do 10 dana nakon infuzije antigena, a počinju nekim simptomima nalik gripu: groznicom, mialgijom, artralgiom i osipom. Klinički oporavak obično je vidljiv nakon 7 do 28 dana.

Kod primene leka Myozyme prijavljene su teške kožne reakcije, koje bi mogle biti imunološki posredovane, uključujući ulcerozne i nekrotizirajuće kožne lezije. Biopsija kože kod jednog pacijenta ukazala je na prisustvo anti-rhGAA antitela u leziji.

Kod primene leka Myozyme prijavljene su sistemske imunološki posredovane reakcije, uključujući reakcije u kojima bi mogao posredovati imuni kompleks tipa III. Ove reakcije su se javljale od nekoliko nedelja do 3 godine nakon početka infuzija leka Myozyme.

Kod nekoliko pacijenata s Pompeovom bolešću lečenih lekom Myozyme koji su imali visok titar IgG antitela ($\geq 102,400$) prijavljen je nefrotski sindrom. Kod tih pacijenata biopsija bubrega je ukazala na postojanje imunih kompleksa. Pacijentima se stanje popravilo nakon privremenog prekida terapije.

Preporuka: Kod pacijenata sa visokim titrom IgG antitela preporučuje se periodično sprovođenje analize urina.

Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave sistemskih imunološki posredovanih reakcija. Ako se pojave imunološki posredovane reakcije, treba razmotriti prekid primene leka Myozyme i uvesti odgovarajuću terapiju. Treba razmotriti rizike i koristi ponovljene primene leka Myozyme nakon imunološki posredovane reakcije. Neki pacijenti su uspešno ponovo bili izloženi leku Myozyme tako da su nastavili lečenje pod strogim kliničkim nadzorom.

1.3. Imunogenost

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

1.3.1. Anti rhGAAIgG antitela, uključujući inhibitorna antitela

U kliničkim ispitivanjima kod većine pacijenata sa infantilnim i kasnim oblikom Pompeove bolesti razvila su se IgG antitela na alglukozidazu alfa, obično unutar 3 meseca nakon početka lečenja (6,7). Nakon stavljanja leka u promet zabeležen je sličan odnos razvoja Anti-rhGAA IgG antitela kod pacijenata lečenih lekom Myozyme. Pacijenti sa infantilnim oblikom Pompeove bolesti lečeni visokim dozama leka Myozyme (40 mg/kg) bili su skloni razvoju višeg titra IgG antitela tako da se kod njih javljao veći broj reakcija povezanih sa infuzijom.

Preporuka: Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog mogućeg nastanka IgG antitela.

Primećeno je da kod nekih pacijenata koji razviju visoke i postojane titre IgG antitela, uključujući CRIM-negativne pacijente (engl. *Cross Reactive Immunologic Material*; pacijenti kod kojih Western blot analizom nije otkriven endogeni GAA protein) klinička efikasnost lečenja lekom Myozyme može biti smanjena. Smatra se da na loš klinički odgovor kod takvih pacijenata utiču brojni faktori.

Tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja leka u promet, neki pacijenti lečeni lekom Myozyme imali su pozitivan nalaz testa na inhibiciju enzimske aktivnosti i/ili preuzimanja. Nije poznat klinički značaj inhibicije *in vitro*. U ispitivanjima infantilnog i kasnog oblika Pompeove bolesti, pacijenti sa pozitivnim nalazom na inhibiciju preuzimanja obično su imali viši titar IgG antitela nego pacijenti koji su imali negativan nalaz na inhibiciju preuzimanja. Do sada nije utvrđena povezanost između inhibitornog statusa i neželjenih događaja. Efekti razvoja inhibitornih antitela na dugotrajnu bezbednost i efikasnost leka Myozyme nisu u potpunosti razjašnjeni.

Pogledajte deo 3.1.1 za testiranje na IgG i inhibitoriska antitela.

1.3.2. Anti-rhGAA IgE antitela

Neki pacijenti koji su lečeni lekom Myozyme u sklopu kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet imali su pozitivan nalaz na IgE antitela specifična za alglukozidazu alfa, a kod nekih od njih je nastupila anafilaksa.

Testiranje se obično izvodilo u slučaju umerenih, teških ili rekurentnih reakcija povezanih sa primenom infuzije koje upućuje na reakcije preosetljivosti. Kod nekih pacijenata je izveden i kožni test, koji je osetljiviji način za otkrivanje IgE antitela. Svi pacijenti su se potpuno oporavili od reakcija. Neki pacijenti su uspešno ponovo izloženi leku Myozyme pa su nastavili da ga primaju pri manjoj brzini infuzije i u manjim početnim dozama (u skladu sa smernicama za desenzibilizaciju), a terapiju su nastavili pod strogim kliničkim nadzorom. Čini se da kod pacijenata koji razviju IgE antitela na alglukozidazu alfa postoji veći rizik od nastupanja reakcija povezanih sa infuzijom i/ili anafilaktičkih reakcija.

Preporuka: Pacijente kod kojih se razviju IgE antitela treba pažljivije pratiti tokom primene leka Myozyme jer se čini da kod njih postoji veći rizik od nastupanja reakcija povezanih sa infuzijom i/ili anafilaktičkih reakcija.

1.4. Rizici povezani sa istovremenom imunomodulacijom

Kod pacijenata sa Pompeovom bolešću postoji rizik od infekcija respiratornih puteva zbog progresivnih efekata bolesti na mišiće respiratornog sistema. Kod manjeg broja pacijenata u eksperimentalnim uslovima primenjeni su imunosupresivi kako bi se pokušalo sa smanjenjem ili sprečavanjem razvoja antitela na alglukozidazu alfa. Kod nekih od tih pacijenata zabežene su smrtonosne i po život opasne infekcije respiratornih puteva. Dakle, lečenje pacijenata sa Pompeovom bolešću imunosupresivima može dodatno povećati rizik od razvoja teških infekcija respiratornih puteva, pa se preporučuje oprez.

1.5. Akutna kardiorespiratorna insuficijencija povezana sa hipervolemijom

Rizik je prisutan kod pacijenata sa infantilnim oblikom Pompeove bolesti koji imaju srčanu hipertrofiju. Kod pacijenata koji u trenutku infuzije leka Myozyme imaju neku akutnu bolest može postojati povećan rizik od akutne kardiorespiratorne insuficijencije. Prijavljeno je nekoliko slučajeva hipervolemije.

Akutna kardiorespiratorna insuficijencija koja je zahtevala intubaciju i inotropnu potporu primećena je do 72 sata nakon infuzije leka Myozyme kod nekoliko pacijenata sa infantilnim oblikom Pompeove bolesti sa prisutnom hipertrofijom srca a mogla je biti povezano sa hipervolemijom usled intravenske primene leka Myozyme.

Ključne informacije

- Reakcije povezane sa infuzijom mogu se javiti za vreme infuzije ili satima nakon infuzije. Prijavljene su reakcije preosetljivosti/anafilaktičke reakcije, neke posredovane IgE-om, koje su se obično javljale tokom ili ubrzo nakon početka infuzije leka Myozyme.
- U nekim slučajevima su prijavljene imunološki posredovane reakcije, uključujući teške kožne i sistemske reakcije.
- Budući da je Myozyme terapijski protein, može izazvati imuni odgovor. IgG antitela na alglukozidazu alfa obično se razvijaju unutar 3 meseca nakon početka terapije.
- Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog mogućeg nastanka IgG antitela.
- Neki pacijenti lečeni lekom Myozyme imali su pozitivan nalaz na IgE antitela specifična za alglukozidazu alfa, a kod nekih od njih nastupila je anafilaksa.
- Pacijente kod kojih se razviju IgE antitela treba pažljivije pratiti tokom primene leka Myozyme jer se čini da kod njih postoji veći rizik od nastupanja reakcija povezanih sa infuzijom i/ili anafilaktičkih reakcija.

2. Kliničko zbrinjavanje identifikovanih rizika^(2,8-14)

2.1. Period pre primene infuzije

Pre uvođenja enzimske supstitucione terapije lekom Myozyme (alglukozidaza alfa), treba uzeti u obzir složene medicinske probleme povezane sa Pompeovom bolešću. Čini se da kod pacijenata koji u trenutku infuzije leka Myozyme imaju neku akutnu bolest postoji povećan rizik od reakcija povezanih sa infuzijom. Pre primene leka Myozyme treba pažljivo razmotriti klinički status pacijenta. Pre svake infuzije leka Myozyme treba napraviti kliničku procenu kod svih pacijenata kako bi se isključila moguća akutna ili postojeća bolest.

Potrebno je pažljivo razmotriti moguće kratkotrajne i dugotrajne efekte dugoročne ponovljene primene kortikosteroida, antihistaminika i antipiretika, posebno kod pedijatrijskih pacijenata. Preporuke za doziranje kod takvih terapija je da treba da budu u skladu sa Sažetkom karakteristika leka (SmPC) za te lekove.

Premedikacija kod pacijenata sa prethodnim reakcijama preosetljivosti u kojima je posredovao IgE

- **Ne preporučuje se premedikacija antihistaminicima kod pacijenata koji su u prošlosti imali reakciju preosetljivosti u kojoj je posredovao IgE.** Antihistaminici mogu prikriti rane simptome reakcije preosetljivosti (kožne reakcije) i tako medicinskom osoblju koje daje 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, primena antihistaminika nakon otpuštanja ili kao premedikacija neće biti u potpunosti efikasna u zbrinjavanju anafilaktičkih reakcija (13).
- **Izloženosť beta-blokatorima može pogoršati anafilaktičke reakcije pa se njihova primena smatra relativnom kontraindikacijom** kod pacijenata kod kojih postoji rizik od anafilakse. Primena beta-blokatora je relativna kontraindikacija i za primenu adrenalina (10,11,14).

2.2. Primena infuzije leka Myozyme

Sve preporuke služe isključivo kao smernice. Konačnu odluku o zbrinjavanju pojedinog pacijenta donosi lekar koji prati pacijenta.

2.2.1. Preporučena brzina infuzije

- Preporučuje se da početna brzina infuzije leka Myozyme ne bude veća od 1 mg/kg/h. Ako se utvrdi da pacijent 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 izmeriti vitalne znake. Potreban je oprez kada se Myozyme ponovo primenjuje kod pacijenata kod kojih su se pojavile reakcije povezane sa infuzijom.
- Ako se čini da reakcija povezana sa primenom infuzije zavisi od brzine infuzije, preporučuju se sledeće modifikacije u rasporedu postupnog povećanja brzine infuzije:
 - smanjite maksimalnu brzinu infuzije i/ili
 - produžite svaki korak postupnog povećanja brzine infuzije za 15-30 minuta

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

- Smanjite na pola brzinu infuzije ili privremeno prekinite njenu primenu do **poboljšanja ili povlačenja** simptoma.
 - Ako se **simptomi povuku**, sledećih 30 minuta nastavite sa primenom infuzije upola manjom brzinom od one pri kojoj se pojavila reakcija povezana sa primenom infuzije, a zatim postepeno povećavajte brzinu infuzije za 50% tokom 15 do 30 minuta.
 - Ako se **simptomi ne vrate**, povećajte brzinu infuzije na brzinu pri kojoj su se reakcije povezane sa primenom infuzije pojavile i razmotrite dalje postupno povećanje do maksimalne brzine.
- Ako **simptomi ne prolaze** uprkos privremenom prekidu primene infuzije, lekaru se preporučuje da pričeka još najmanje 30 minuta da se simptomi reakcije povezane sa primenom infuzije povuku pre nego što se donese odluka o potpunom prekidu primene infuzije za taj dan.

Primer:

Ako se kod pacijenata pojavi blaga ili umerena reakcija(e) povezana(e) sa primenom infuzije pri brzini infuzije od 5 mg/kg/h, smanjite brzinu na 2,5 mg/kg/h ili privremeno prekinite primenu infuzije i pričekajte da se simptomi povuku.

Ako se simptomi povuku, infuziju primenjujte brzinom od 2,5 mg/kg/h tokom 30 minuta. Ako pacijent dobro podnosi infuziju, povećajte njenu brzinu na 3,75 mg/kg/h i primenjujte je tom brzinom tokom najmanje 15 do 30 minuta.

Ako pacijent i dalje dobro podnosi infuziju, povećajte brzinu na 5 mg/kg/h i primenjujte je tom brzinom tokom 15 do 30 minuta.

Ako pacijent dobro podnosi i tu brzinu infuzije, povećajte je na maksimalnu preporučenu brzinu od 7 mg/kg/h i primenjujte infuziju tom brzinom do kraja, u skladu sa podnošljivošću pacijenta.

Na kraju svakog koraka povećanja treba izmeriti vitalne znake.

Preporuke za lečenje blagih do umerenih reakcija

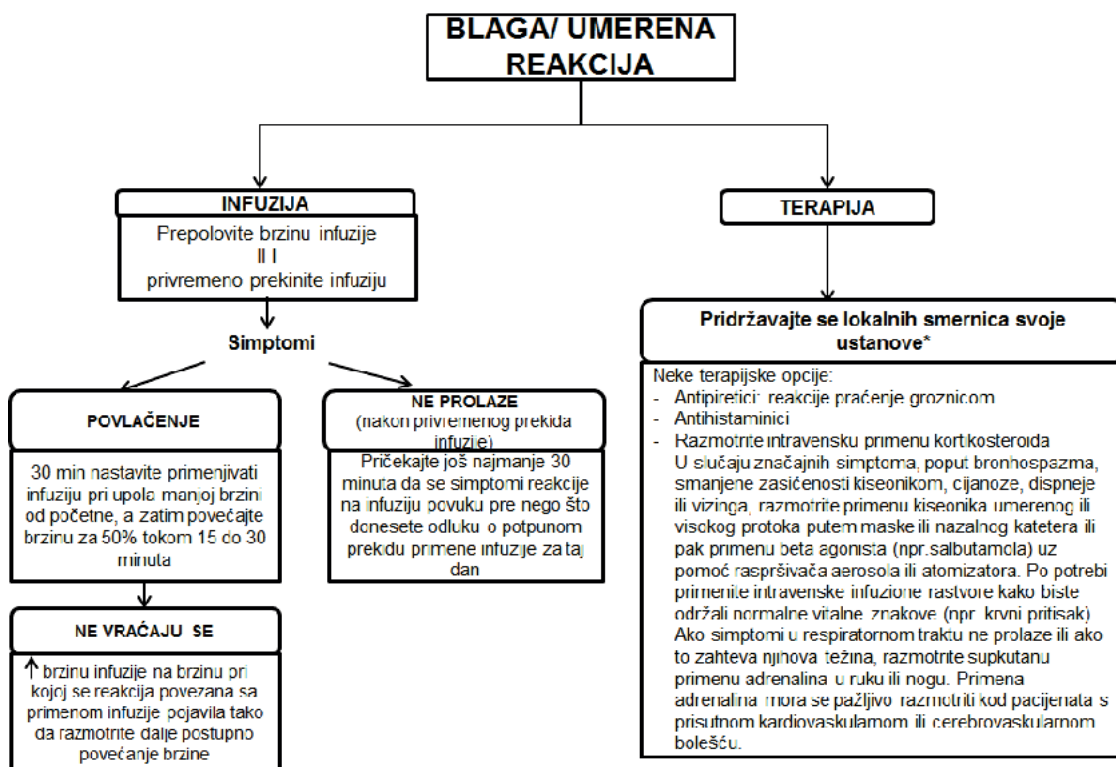
- U slučaju reakcija praćenih groznicom, primenite antipiretike.
- Primenite dozu antihistaminika [H1-blokatora] koja odgovara uzrastu pacijenata.
- Razmotrite intravensku primenu kortikosteroida.
- U slučaju značajnih simptoma, poput bronhospazma, smanjenja zasićenosti kiseonikom, cijanoze, dispneje ili vizinga, razmotrite primenu kiseonika umerenog ili visokog protoka putem maske ili nazalnog katetera ili primenu beta agonista (npr. salbutamola) uz pomoć inhalatora ili raspršivača (engl. *nebulizer*).
- Ako respiratorni simptomi ne prolaze ili ako to zahteva njihova težina, razmotrite supkutanu primenu adrenalina u ruku ili butinu. Primena adrenalina mora se pažljivo odmeriti kod pacijenata sa postojećom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću.
- Po potrebi primenite intravenske infuzione rastvore kako biste održali normalne vitalne znake (npr. krvni pritisak).

¹ Ove definicije služe isključivo kao smernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije procenjuje lekar:

Blaga: Vrsta neželjenog događaja koja je obično prolazna, a može zahtevati samo minimalnu terapiju ili terapijsku intervenciju. Taj događaj obično ne utiče na uobičajene svakodnevne aktivnosti.

Umerena: Vrsta neželjenog događaja koja se obično ublažava dodatnom specifičnom terapijskom intervencijom. Taj događaj utiče na uobičajene svakodnevne aktivnosti, izazivajući nelagodnost, ali ne postoji rizik da će značajno ili trajno naškoditi korisniku

Slika 1. Kliničko zbrinjavanje blagih do umerenih reakcija



*Kontraindikacije uvek treba odmeriti u odnosu na korist ili potrebu za primenom adrenalina kao spasonosnom merom u slučaju po život opasnih anafilaktičkih reakcija.

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

Upozorenje: Kod nekih pacijenata tokom infuzije leka Myozyme su primećene ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući po život opasne anafilaktičke reakcije, neke od njih uz posredovanje IgE. Kod nekih pacijenata su tokom infuzije leka Myozyme nastupili anafilaktički šok i/ili srčani zastoj koji su zahtevali primenu mera oživljavanja. Tokom primene leka Myozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuću opremu za medicinske potpore, uključujući **opremu za kardiopulmonalnu reanimaciju**.

- 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, neophodno je prepoznati mogućnost njihove progresije do teškog ili čak ireverzibilnog ishoda. Zbog mogućnosti pojave teških reakcija preosetljivosti ili anafilaktičkih reakcija, tokom primene leka Myozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuće mere medicinske potpore, uključujući opremu za kardiopulmonalnu reanimaciju.
- Rano otkrivanje znakova i simptoma preosetljivosti ili anafilaktičkih reakcija može doprineti efikasnom zbrinjavanju pacijenata i sprečavanju mogućih značajnih i ireverzibilnih ishoda.

² Ove definicije služe isključivo kao smernice, a temelje se na CDSIC SDTM standardnoj terminologiji v3.1.1. Ukupnu težinu reakcije procenjuje lekar:

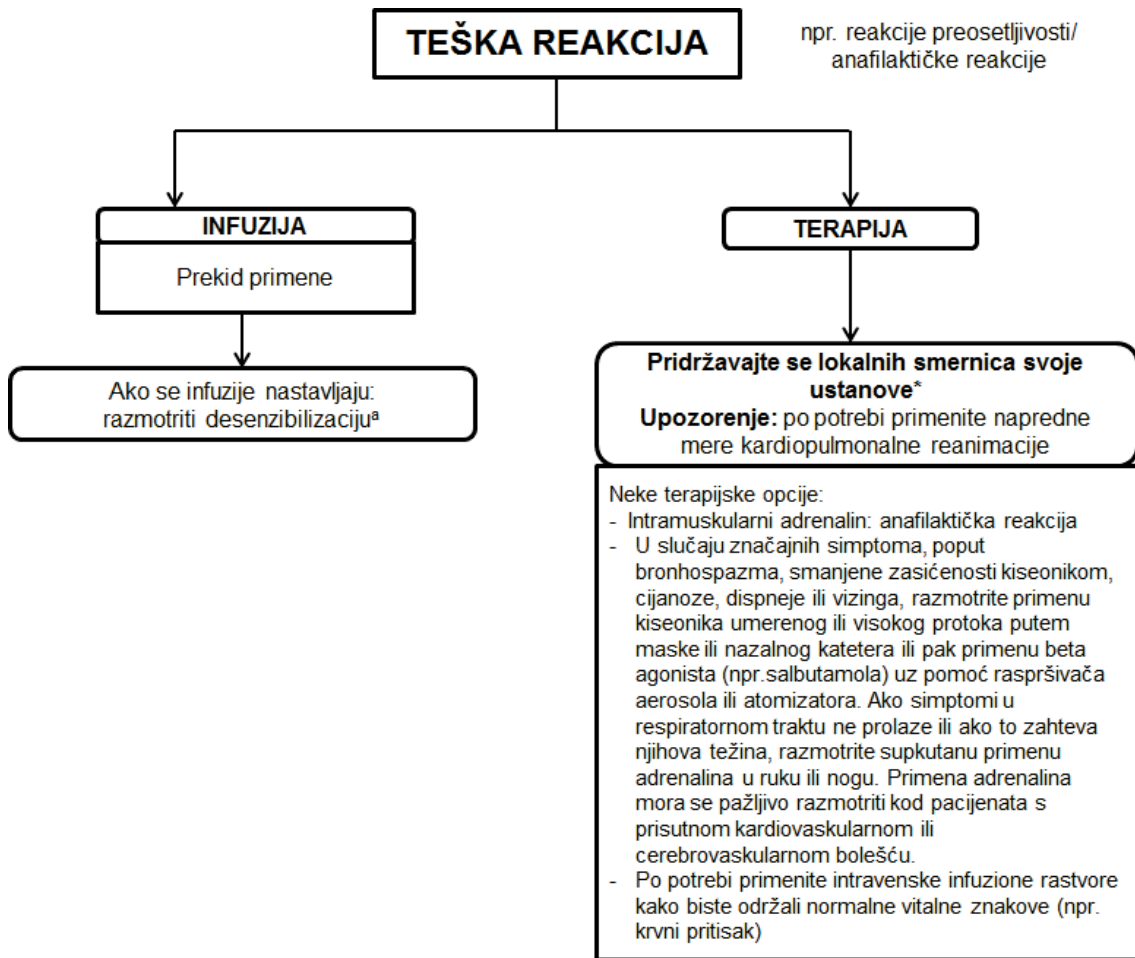
Teška: Vrsta neželjenog događaja koja onemogućuje uobičajene svakodnevne aktivnosti ili značajno utiče na klinički status ili može zahtevati intenzivnu terapijsku intervenciju.

- Važno je rano prepoznati alergijski fenomen kako bi se infuzija mogla privremeno prekinuti, smanjiti njena brzina i/ili sprovesti neka druga korektivna intervencija.
- Treba razmotriti rizike i koristi ponovljene primene leka Myozyme nakon anafilaktičke reakcije ili teške reakcije preosetljivosti. Neki pacijenti su ponovo bili izloženi leku Myozyme tako da su nastavili da ga primaju pod strogim kliničkim nadzorom. Ako se donese odluka o ponovnoj primeni leka, potreban je oprez i dostupnost odgovarajućih mera za reanimaciju.

Preporuke za lečenje teških reakcija

- Treba razmotriti momentalni prekid primene leka Myozyme i sprovesti odgovarajuće lečenje, kao što je opisano u nastavku.
 - Za zbrinjavanje po život opasnih anafilaktičkih reakcija uopšteno je indikovana intramuskularna primena adrenalina u ruku ili butinu. Generalno pažljivo treba razmotriti kontraindikacije za primenu adrenalina. Kontraindikacije uvek treba razmotriti u odnosu na korist ili potrebu za primenom adrenalina kao spasonosnom merom u slučaju po život opasnih anafilaktičkih reakcija. Za više informacija pročitajte Sažetak karakteristika leka za adrenalin.
 - U slučaju značajnih simptoma, poput bronhospazma, smanjene zasićenosti kiseonikom, cijanoze, dispneje ili vizinga, razmotrite primenu kiseonika umerenog ili visokog protoka putem maske ili nazalnog katetera ili pak primenu beta agonista (npr. salbutamola) uz pomoć inhalatora ili raspršivača (engl. *nebulizer*).
 - Po potrebi primenite intravenske infuzione rastvora kako biste održali normalne vitalne znake (npr. krvni pritisak). Razmotrite intravensku primenu kortikosteroida. Kod pacijenata sa hipertrofičnom kardiomiopatijom treba razmotriti primenu alfa-adrenergičkih lekova i hipertenziva koji nemaju ili imaju minimalno beta-adrenergičko delovanje, a u svrhu maksimiziranja inotropije i minimiziranja hronotropije.
 - Po potrebi primenite napredne mere kardiopulmonalne reanimacije.
- Ako se to smatra prikladnim, kod pacijenata koji su prethodno imali reakciju preosetljivosti posredovanu IgE-om svaku sledeću infuziju treba započeti postupkom desenzibilizacije, obično bez premedikacije.
- Detaljna uputstva o postupcima desenzibilizacije će biti dostupne lekarima na zahtev. Za smernice o desenzitizaciji obratite se lokalnoj medicinskoj službi kompanije Sanofi. Kontakt podaci navode se u delu '**GLAVNI KONTAKT PODACI**'.
- Ovde navedene preporuke za zbrinjavanje IgE pozitivnih pacijenata služe isključivo kao smernice. Konačnu odluku o zbrinjavanju svakog pacijenata ponaosob donosi lekar.

Slika 2. Kliničko zbrinjavanje teških reakcija



*Kontraindikacije uvek treba odmeriti u odnosu na korist ili potrebu za primenom adrenalina kao spasonosnom merom u slučaju po život opasnih anafilaktičkih reakcija.

^a za smernice o desenzibilizaciji obratite se lokalnoj medicinskoj službi kompanije Sanofi. Kontakt podaci navode se u delu '**GLAVNI KONTAKT PODACI**'

2.3. Praćenje pacijenta nakon infuzije

Preporučuje se da zbog bezbednosnih razloga kvalifikovano medicinsko osoblje upoznato s Pompeovom bolešću i mogućim reakcijama na Myozyme prati pacijente tokom svake intravenske infuzije leka Myozyme i nakon njenog završetka. U kliničkim ispitivanjima pacijenti su praćeni tokom 2 sata po završetku infuzije leka Myozyme. Prikladno praćenje pacijenata nakon infuzije određuje lekar na osnovu kliničkog statusa svakog pacijenta ponaosob i njegove anamneze povezane sa primenom infuzije.

3. Testiranje

3.1. Opis (tabela 4)

3.1.1. Program imunološkog praćenja: Testiranje na IgG antitela, uključujući inhibitorna antitela

U kliničkim ispitivanjima kod većine pacijenata su se razvila IgG antitela na alglukozidazu alfa, obično unutar 3 meseca nakon početka lečenja (6,7,15). Stoga se kod većine pacijenata lečenih lekom Myozyme (alglukozidaza alfa) očekuje serokonverzija. Razvoj antitela na rekombinantni protein dobro je poznata pojava, koja je primećena i kod drugih enzimskih supstitucionih terapija (5). Kod pacijenata sa infantilnim oblikom bolesti lečenim većim dozama primećena je sklonost razvoju višeg titra IgG antitela. Čini se da ne postoji korelacija između nastupanja reakcija povezanih sa primenom infuzije i vremena nastanka IgG antitela. Efekat nastanka antitela na dugotrajnu efikasnost i bezbednost alglukozidaze alfa nije u potpunosti jasan.

U kliničkim ispitivanjima uzorci pozitivni na anti-rhGAA IgG antitela su bili testirani i na *in vitro* inhibiciju enzimske aktivnosti i ćelijskog preuzimanja. Nakon stavljanja leka u promet, isto testiranje je sprovedeno i kod pacijenata koji su pokazivali kliničko pogoršanje i/ili kod kojih je uvedena invazivna mehanička ventilacija. Klinički značaj razvoja inhibitorskih antitela kod pacijenata lečenih lekom Myozyme nije poznat. Kod CRIM-negativne novorođenčadi (pacijenti kod kojih Western blot analizom nije otkriven endogeni GAA protein) primećen je smanjen klinički efekat u prisustvu visokog i postojanog titra IgG antitela sa inhibitornim delovanjem (16–18).

Da bi se izmerila inhibicija aktivnosti enzima rhGAA uzrokovana antitelima u serumu pacijenata, uzorci koji su imali procenat inhibicije veći od 20% pri bilo kojem razređenju seruma smatrali su se pozitivnim na inhibitorna antitela (enzimska aktivnost). Razvijen je test kojim se metodom protočne citometrije ocenjuje utiču li pacijentova antitela na preuzimanje rhGAA u kulturi ljudskih fibroblasta. Prema testu metodom protočne citometrije, uzorci s inhibicijom enzimskog preuzimanja većom od 20% u dva ili više razređenja seruma smatrali su se pozitivnim u toj vremenskoj tački. Pacijenti se smatraju pozitivnim na inhibiciju preuzimanja ako pokazuju pozitivnu aktivnost u razređenju od $>1/20$ u jednoj ili više vremenskih tačaka.

Kao deo opšeg praćenja bezbednosti nakon dobijanja odobrenja, Sanofi Genzyme je pokrenuo program imunološkog praćenja leka Myozyme kako bi utvrdio stepen stvaranja antitela kod primene leka Myozyme i njegov eventualni klinički učinak. Trenutno na tržištu nema testova za određivanje antitela na alglukozidazu alfa; međutim, kompanija Sanofi nudi uslugu testiranja. Obratite se lokalnom predstavniku kompanije Sanofi, Medicinskoj službi kompanije Sanofi, sektor Genzyme, na e-mail adresu aleksandar.petrov@sanofi.com za informacije o testiranju i nabavci kutije za prikupljanje uzoraka. Pogledajte deo 3.2 za informacije o prikupljanju, obradi, pakovanju i slanju uzoraka krvi.

Preporuka:

- Treba redovno određivati titre IgG antitela.
- Lečene pacijente treba testirati na inhibiciju enzimskog preuzimanja ili aktivnosti ako se primeti smanjenje kliničke koristi uprkos neprekidnom lečenju lekom Myozyme.
- Snažno se podstiče prikupljanje uzoraka seruma na početku lečenja, pre prve infuzije pacijenta.

3.1.2. Imunološko testiranje na reakcije povezane sa primenom infuzije: testiranje na IgE, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu

Testiranje se obično sprovodilo u slučaju umerenih, teških ili rekurentnih reakcija povezanih sa primenom infuzije koje su ukazivale na reakcije preosetljivosti. Neki pacijenti su imali pozitivan nalaz na IgE antitela specifična za alglukozidazu alfa, a kod nekih od njih javile su se anafilaktičke reakcije.

Neki pacijenti uspešno su ponovo izloženi leku Myozyme pri manjoj brzini infuzije i u manjim početnim dozama tako da su nastavili terapiju pod strogim kliničkim nadzorom.

Preporuka: Kako bi se dodatno okarakterisao mogući mehanizam kod reakcija povezanih sa primenom infuzije, uzorci za testiranje na aktivaciju komplementa i triptazu u serumu moraju se prikupiti 1-3 sata nakon nastupanja reakcije povezane sa primenom infuzije. Uzorci za testiranje na IgE moraju se prikupiti najmanje 72 sata nakon završetka infuzije.

Obratite se lokalnom predstavniku kompanije Sanofi ili Medicinskoj službi - kompanije Sanofi, sektor Genzyme na e-mail adresu aleksandar.petrov@sanofi.com za informacije o testiranju i dobijanje kutije za prikupljanje uzoraka. Pogledajte deo 3.2 za informacije o prikupljanju, obradi, pakovanju i slanju uzoraka krvi.

3.1.3. Kožni testovi (11,12)

Lekar može odlučiti da sprovede kožne testove kod pacijenata koji su imali reakcije povezane sa primenom infuzije i koji ispunjavaju sledeće kriterijume (tabela 4):

- Reakcija povezana sa primenom infuzije upućuje na reakciju posredovanu IgE-om praćenu dugotrajnim simptomima poput bronhospazma, hipotenzije i/ili urtikarije koji zahtevaju intervenciju ILLI bilo kojim drugim znakovima i simptomima koje lekar smatra značajnima.
- Kožni testovi mogu se koristiti kao dodatan pokazatelj reakcija u kojima posreduje IgE tako da se mogu razmotriti kao potvrda nalaza drugih testova na IgE.

Ako se donese odluka da se izvrše kožni testovi, preporučuje se odlaganje infuzije leka Myozyme dok se kožno testiranje ne završi i dok lekar ne pregleda rezultate.

Napomena: Određeni lekovi (npr. antihistaminici, adrenergički lekovi) mogu uticati na rezultate testova. Pre kožnih testova treba razmotriti koje sve lekove pacijent primenjuje kako bi se utvrdilo mogu li oni uticati na rezultate testova ili ne.

Preporučuje se da kožne testove izvrši kvalifikovani alergolog ili zdravstveni radnik kvalifikovan za sprovođenje kožnih testova i to najmanje 48 sati nakon infuzije leka Myozyme, a po mogućnosti >3 nedelje nakon anafilaktičke epizode, zbog prolazne desenzibilizacije.

Postupak uključuje samo *prick* testiranje. Ako je nalaz *prick* testa negativan, možda će biti potrebno da se sprovede intradermalno testiranje. Testiranje obuhvata Myozyme pozitivne i negativne kontrolne rastvore. Detaljna uputstva o postupcima za kožno testiranje biće dostupne lekarima na zahtev. Za smernice o postupcima za kožno testiranje obratite se Medicinskoj službi - kompanije Sanofi, sektor Genzyme na e-mail adresu: aleksandar.petrov@sanofi.com. Kontakt podaci navode se u delu **GLAVNI KONTAKT PODACI**.

3.1.4. Testiranje na cirkulišuće imune komplekse

Ako pacijent tokom lečenja alglukozidazom alfa pokazuje znake ili simptome koji ukazuju na sistemske imunološki posredovane reakcije koje zahvataju kožu i druge organe, prikupljaju se uzorci seruma radi utvrđivanja moguće prisutnosti cirkulišućih imunih kompleksa. Potrebno je pratiti pacijente zbog mogućih dugotrajnih simptoma povezanih sa imunim kompleksima i po potrebi prikupiti dodatne uzorke seruma za testiranje. Odluku o daljoj proceni 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 lekar.

Ako kutija za prikupljanje uzoraka još nije isporučena u ustanovu gde se lečenje sprovodi, uzorci prikupljeni na početku lečenja i svi dalji uzorci mogu se čuvati u obliku zamrznutog seruma dobijenog centrifugiranjem i poslati kasnije. Preporuke su da se slede navedene instrukcije jer će nepravilno označeni uzorci ili uzorci kojima se nije pravilno rukovalo možda biti neupotrebljivi ili dati netačne rezultate.

Tabela 4. Klinička imunologija i karakteristike kožnog testiranja

Test ^a	Indikacija za testiranje	Vrsta uzorka	Učestalost	Vreme prikupljanja ^b
Kožno testiranje	Reakcije povezane sa primenom infuzije koje upućuju na reakciju u kojoj posreduje IgE, praćene dugotrajnim simptomima ili potvrđivanje nalaza testova na IgE	Ubodno (engl. <i>prick</i>) testiranje	<i>Ad hoc</i> (nakon reakcije povezane sa primenom infuzije)	Najmanje 48 sati nakon infuzije, a po mogućnosti > 3 nedelje nakon anafilaktičke epizode
IgG^c	Rutinsko praćenje	Zamrznut serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	Rutinsko praćenje	Uzorak treba prikupiti pre infuzije ili ≥3 dana nakon infuzije
IgG/ inhibitorna antitela	Smanjen odgovor na lečenje ili nedostatak efekta	Zamrznut serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	Uzorak treba prikupiti pre infuzije ≥3 dana nakon infuzije
IgG/ IgE antitela	Umerene/ teške ili rekurentne reakcije povezane sa primenom infuzije koje upućuju na reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznut serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	Pre infuzije ili najmanje ≥3 dana nakon infuzije
Triptaza u serumu	Umerene/ teške ili rekurentne reakcije povezane sa primenom infuzije koje upućuju na reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznut serum	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	1-3 sata nakon nastupa reakcije povezane sa primenom infuzije
Aktivacija komplemenata	Umerene/ teške ili rekurentne reakcije povezane sa primenom infuzije koje upućuju na reakcije preosetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznuta plazma (EDTA)	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	1-3 sata nakon nastupanja reakcije povezane sa primenom infuzije
Cirkulišući imuni kompleksi i IgG antitela	Reakcije koje upućuju na sistemske imunološki posredovane reakcije	Zamrznut serum	<i>Ad hoc</i> (prema potrebi)	1-3 sata nakon infuzije (testiranje nazorku za IgG)

^aSanofi Genzyme sektor nudi besplatnu uslugu za prikupljanje, obradu, pakovanje i slanje uzoraka krvi u svojoj centralni laboratoriji. Ta usluga se odnosi na sve testove koji se sprovode u sklopu istraživanja reakcija povezanih sa primenom infuzije (uključujući IgG antitela, IgE antitela, inhibitorna antitela, aktivaciju komplemenata, cirkulišuće imune komplekse i triptazu u serumu) i sve kliničke uzorke za rutinsko praćenje IgG antitela. Kožno testiranje se obično sprovodi lokalno.

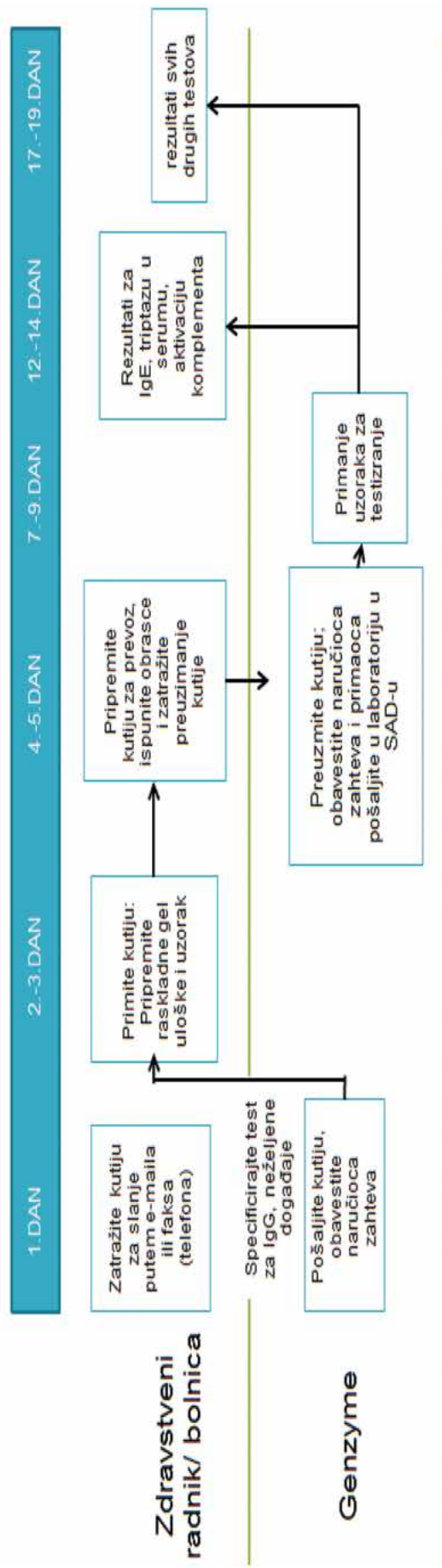
^bZabeležite vreme i datum kada je uzorak uzet.

^cAko rezultati pokazuju visoke titre IgG antitela, preporučuje se periodična analiza urina.

3.2. Procedura za testiranje

Ova procedura se odnosi na sve testove koji se sprovedu u sklopu istraživanja reakcije povezane sa primenom infuzije (uključujući IgG antitela, IgE antitela, inhibitorna antitela, aktivaciju komplementa, cirkulišuće imune komplekse i triptazu u serumu) i sve kliničke uzorke za rutinsku analizu i prijavljivanje nakon stavljanja leka u promet (slika 3).

Slika 3. Procedura za testiranje i prijavljivanje uzoraka povezanih s neželjenim događajima i uzoraka za rutinsko određivanje antitela



Procenjeni rokovi za isporuku rezultata:
5 kalendarskih dana: IgE, triptaza u serumu, aktivacija komplementa
10 kalendarskih dana: svi ostali testovi

Obratite se Medicinskoj službi kompanije Sanofi za informacije o prikupljanju, obradi, pakovanju i slanju uzoraka krvi. Kontakt podaci nalaze se u delu **GLAVNI KONTAKT PODACI**.

4. Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa procene koristi i rizika leka.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Myozyme.

Lek Myozyme® (alglukozidaza alfa), spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka (Myozyme) i broj primenjene serije.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lek:

Sanofi-Aventis d.o.o. Beograd,

Španskih boraca 3/VI, 11070 Beograd

e-mail: Pharmacovigilance.Serbia@sanofi.com

telefon: 011 44 22 900; fax: 011 44 22 924

5. Trudnoća i dojenje

Primena leka Myozyme (alglukozidaza alfa) kod trudnica nije ispitivana. Jedini podaci za procenu rizika za reproduktivni sistem kod primene leka Myozyme su podaci iz pretkliničkih ispitivanja. Myozyme se u trudnoći sme primenjivati samo ako je to neophodno (videti deo 4.6 'Trudnoća i dojenje' u Sažetku karakteristika leka).

Moguće je da se alglukozidaza alfa izlučuje u majčino mleko. Budući da nema dostupnih podataka o efektima na novorođenčad izloženih alglukozidazi alfa putem majčinog mleka, preporučuje se prekid dojenja tokom lečenja lekom Myozyme.

Kako bi se identifikovali agensi štetni za plod u razvoju, neophodno je nosiocu dozvole za lek kompaniji Sanofi prijaviti sve podatke o izloženosti leku tokom trudnoće. S druge strane, podaci o izloženosti leku tokom trudnoće mogu pokazati i da je toksičnost leka za plod ograničena. Kako bi prikupila, pregledala i prosledila informacije o bezbednosti primene leka tokom trudnoće i kako bi ponudila što tačnije informacije, kompanija Sanofi će pratiti sve prijavljene slučajeve trudnoće. Sanofi snažno podstiče lekare i druge zdravstvene radnike da prijave sve slučajeve trudnoće i ishode trudnoća kod pacijentkinja izloženih leku Myozyme, nezavisno od toga da li je ta izloženost povezana sa nekim neželjenim događajem ili ne. Kompletne kontaktne podatke za prijavljivanje trudnoće možete pronaći u delu **GLAVNI KONTAKT PODACI**.

6. Registar obolelih od Pompeove bolesti

Lekare i zdravstvene radnike treba podsticati da pacijente sa dijagnozom Pompeove bolesti registruju na internet adresi www.PompeRegistry.com. U tom registru će se podaci o pacijentima prikupljati anonimno. Svrha Registra obolelih od Pompeove bolesti je da unapredi razumevanje Pompeove bolesti i praćenje pacijenata i njihov odgovor na enzimsku supstitucionu terapiju tokom vremena, sa krajnjim ciljem poboljšanja kliničkog ishoda za te pacijente.

7. 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 leku.

8. Dodaci

Dodatak 1. Priprema leka Myozyme

Pri pripremi leka primenite aseptičnu tehniku.

Za pripremu i primenu leka Myozyme® (aglukoziđaza alfa) potrebno je sledeće:

- potreban broj boćica leka Myozyme određen na osnovu doze pacijenta
- set za intravensku primenu sa *in-line* filterom sa slabim vezivanjem proteina promera 0,2 µm
- sterilna voda za injekcije, za rekonstituciju
- rastvori natrijum hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), za razblaživanje
- špic za rekonstituciju i razblaživanje
- igle promera najviše 20 G za rekonstituciju i razblaživanje
- dodatni pribor propisan protokolom ustanove



Napomena: Tokom pripreme leka Myozyme se ne smeju koristiti igle sa filterima.

1. Odredite broj boćica potrebnih za rekonstituciju na osnovu telesne mase svakog pacijenta ponaosob i preporučene doze od 20 mg/kg. Zaokružite broj boćica na sledeći celi broj. Izvadite potreban broj boćica iz frižidera i prićekajte da se ugreju na sobnoj temperaturi pre rekonstitucije. Boćice bi trebalo da dostignu sobnu temperaturu za oko 30 minuta.



Proračun doze:

Telesna masa (kg) x doza (mg/kg) = doza za pacijenta (u mg)

Doza za pacijenta (u mg) ÷ 50 mg/bočica = broj bočica za rekonstituciju. Ako dobijeni broj bočica uključuje decimalni broj, zaokružite ga na sledeći celi broj.

Primeri:

A. Infantilni oblik Pompeove bolesti: telesna masa pacijenta (16 kg) x doza (20 mg/kg) = doza za pacijenta (320 mg)

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

B. Kasni oblik Pompeove bolesti: telesna masa pacijenta (68 kg) x doza (20 mg/kg) = doza za pacijenta (1360 mg)

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

2. Rekonstituišite svaku bočicu leka Myozyme od 50 mg sa 10,3 ml sterilne vode za injekcije koristeći špric sa iglom promera najviše 20 G. U svakoj bočici se dobija 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 bi izbegli stvaranje pene. To ćete učiniti laganim kapanjem vode za injekciju niz unutrašnju stranu bočice, a ne direktno na liofilizovan kolačić. Blago nagnite i nežno zaokrenite svaku bočicu. Bočicu nemojte okretati, vrteti ni tresti.
3. Odmah vizuelno pregledajte rekonstituisane bočice i proverite da li sadrže vidljive čestice i da li je sadržaj promenio boju. Ako neposrednim pregledom uočite tamne čestice ili ako je rastvor promenio boju, nemojte ga upotrebiti i obratite se Odeljenju za medicinske informacije kompanije Sanofi na broj + (381)11 4422900.
Nakon početnog pregleda ponekad možete primetiti da rekonstituisani rastvor sadrži nekoliko čestica alglukozidaze alfa (obično manje od 10 u jednoj bočici) u obliku tankih belih niti ili prozirnih vlakana. To se može dogoditi i nakon razblaženja 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 promera 0,2 µm sa niskim vezanjem proteina, bez merljivog uticaja na čistoću ili jačinu leka.
4. Myozyme treba razrediti u rastvoru natrijum hlorida za injekcije od 9 mg/mL (0,9%) neposredno nakon rekonstitucije do konačne koncentracije leka Myozyme od 0,5 do 4 mg/mL. Videti Tabelu 1 za preporučeni ukupan volumen infuzije na osnovu telesne mase pacijenta. Odložite adekvatno sve bočice sa neupotrebljenom rekonstituisanim rastvorom.

Doza za pacijenta (u mg) ÷ 5 mg/mL = broj mL rekonstituisanog leka Myozyme potrebnih za dozu pacijenta.

Primeri:

Doza za pacijenta = 320 mg

320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml leka Myozyme

Tabela 1. Proračunat ukupni volumena infuzije

Raspon mase pacijenta (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) <small>(dok se ne primeni celi volumen)</small>
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 rekonstituisani rastvor iz svake bočice iglom promera do 20 G. Izbegavajte stvaranje pene u špricu.
6. Uklonite vazduh iz kesice za infuziju kako biste minimizirali stvaranje čestica uzrokovanih osetljivošću leka Myozyme na kontakt između vazduha i rastvora.
7. Izvucite i jednak volumen rastvora natrijum hlorida za injekciju od 9 mg/mL (0,9%), koji ćete nadoknaditi rekonstituisanim lekom Myozyme.
8. Rekonstituisani rastvor leka Myozyme polako dodajte direktno u rastvor natrijum hlorida. Lek nemojte ubrizgavati direktno u prostor unutar kesice za infuziju u kojem je možda preostalo vazduha. Izbegavajte stvaranje pene u kesici za infuziju.
9. Polako okrenite ili lagano pritiskajte infuzijsku kesicu kako biste promešali rastvor. Kesicu nemojte tresti.
10. Bočice su namenjene isključivo za jednokratnu upotrebu. Neupotrebljen lek se mora baciti.

Dodatak 2. Primena leka Myozyme

Napomena: Myozyme® (alglukozidaza alfa) se ne sme primeniti putem infuzije u istoj intravenskoj liniji sa drugim lekovima. Razblaženi rastvor treba tokom primene filtrirati kroz *in-line* filter promera 0,2 µm sa niskim vezivanjem proteina kako bi se uklonile sve vidljive čestice. *In-line* filter uklanja vidljive čestice (nakupljene enzime i proizvode razgradnje) bez značajnog uticaja na čistoću ili jačinu leka Myozyme.

Čini se da kod pacijenata koji u trenutku infuzije leka Myozyme imaju akutnu bolest postoji povećan rizik od reakcija povezanih sa primenom infuzije. Pre primene leka Myozyme mora se pažljivo razmotriti klinički status pacijenata.

1. Objasnite postupak primene leka pacijentu.
2. Pre infuzije izmerite vitalne znake, uključujući krvni pritisak, puls, brzinu disanja i telesnu temperaturu.
3. Omogućite intravenski pristup. Pristup se može omogućiti kroz vene u lakatnoj jami, na ručnom zglobu ili na šaci. Pristup je moguć i putem centralnog katetera.
4. Ako je potrebno, uzmite uzorak krvi za laboratorijske analize krvi pa isperite liniju rastvorom natrijum hlorida za injekcije od 9 mg/mL (0,9%).
5. Preporučuje se da se primarna infuzija rastvora natrijum hlorida za injekcije od 9 mg/mL (0,9%) započne brzinom koju odredi lekar, kako bi se održala prohodnost intravenskog puta. Ako je moguće, za kontrolu brzine infuzije koristite pumpu za intravensku infuziju koja se može programirati.
6. Pripremite set za infuziju i proverite njegovu prohodnost rastvorom leka Myozyme za infuziju. Budite oprezni kako biste sprečili stvaranje vazdušnih mehurića u cevčicama. Da biste mogli precizno da kontrolišete brzinu infuzije, preporučuje se primena infuzije uz pomoć pumpe za intravensku infuziju koja se može programirati.
7. Spojite set za infuziju rastvora leka Myozyme sa *in-line* filtrom promera 0,2 µm sa niskim vezanjem proteina pa proverite prohodnost linije.
8. Spojite liniju kojom se primenjuje rastvor leka Myozyme na najniži otvor za unos leka na primarnom setu za infuziju pacijenta.
9. Infuziju treba primenjivati postupno uz pomoć pumpe za infuziju.
10. Kada završite sa primenom infuzije, cevčice isperite rastvorom natrijum hlorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) (istom brzinom kojom je završena primena infuzije) kako biste bili sigurni da je pacijent primio celu dozu leka Myozyme.
11. Uklonite set za infuziju, a s njim i sav neiskorišćen lek ili otpadni materijal, pa ih odložite u skladu sa lokalnim propisima.

Dodatak 3. Čuvanje leka Myozyme

Nerekonstituisane bočice leka Myozyme® (alglukozidaza alfa) čuvajte u frižideru na temperaturi od 2° do 8°C. Ne smete upotrebiti Myozyme nakon isteka roka upotrebe navedenog na bočici.

Preporučuje se primena leka odmah nakon razblaživanja. Međutim, dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog leka tokom 24 sata na temperaturi od 2° do 8°C, kada se čuva zaštićen od svetlosti. Ne preporučuje se čuvanje rekonstituisanog i razblaženog rastvor na sobnoj temperaturi. **NE ZAMRZAVATI NITI TRESTI.**

Videti Sažetak karakteristika leka za kompletne informacije o leku.

