

# EDUKAČNÍ MATERIÁL

## PŘEHLED INFORMACÍ O BEZPEČNOSTI

**Myozyme<sup>®</sup> (alglukosidáza alfa)**

**Informace pro zdravotnické pracovníky o rizicích spojených s podáním přípravku Myozyme<sup>®</sup>, klinickém managementu rizik a imunologických vyšetřeních**

*Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.*

*Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*

*Adresa pro zasilání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)*

*Pokud se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*

*Tato informace může být také hlášena společnosti sanofi-aventis, s.r.o.*

# OBSAH

ZKRATKY .....	4
SHRnutí .....	5
DŮLEŽITÉ KONTAKTNÍ INFORMACE .....	7
1. Popis rizik spojených s přípravkem Myozyme .....	8
1.1. Reakce související s infuzí, včetně hypersenzitivních a anafylaktických reakcí 8	
1.2. Imunitně zprostředkované reakce .....	9
1.3. Imunogenita .....	10
1.3.1. Protilátky proti rhGAA, včetně inhibičních protilátek .....	10
1.3.2. Anti-rhGAA protilátky třídy IgE .....	10
1.4. Rizika spojená se souběžnou imunomodulací .....	11
1.5. Akutní kardiopulmonální selhání spojené s přetížením krevního oběhu .....	11
2. Klinický management identifikovaných rizik (2,8–14) .....	12
2.1. Předinfuzní stadium .....	12
2.2. Stadium infuze přípravku Myozyme .....	12
2.2.1. Doporučená rychlost infuze .....	12
2.2.2. Mírné nebo středně těžké reakce (2,8,9) .....	13
2.2.3. Závažné reakce: hypersenzitivní / anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE (9,10,14) .....	14
2.3. Poinfuzní pozorování .....	16
3. Vyšetření .....	17
3.1. Popis (tabulka 4) .....	17
3.1.1. Program imunologického sledování: Vyšetření na IgG protilátky, včetně inhibičních protilátek .....	17
3.1.2. Imunologické vyšetření na infuzní reakce: IgE, aktivace komplementu a vyšetření sérové koncentrace tryptázy .....	18
3.1.3. Kožní vyšetření (11,12) .....	18
3.1.4. Vyšetření na cirkulující imunokomplexy .....	19
3.2. Postup vyšetření .....	21
4. Těhotenství a kojení .....	22
5. Registr pacientů s Pompeho nemocí .....	22
6. Literatura .....	23
7. Přílohy .....	25

Příloha 1. Příprava přípravku Myozyme.....	25
Příloha 2. Podání přípravku Myozyme .....	28
Příloha 3. Uchovávání přípravku Myozyme.....	29

## ZKRATKY

AE	Nežádoucí příhoda
ALT	Alaninaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
CIC	Cirkulující imunokomplex
CK	Kreatinkináza
CRIM	Zkříženě reagující imunologický materiál
ERT	Enzymová substituční terapie
GAA	Kyselá $\alpha$ -glukosidáza
HCP	Zdravotnický pracovník
IAR	Reakce spojená s infuzí
i.v.	Intravenózní
rhGAA	Rekombinantní lidská kyselá alfa glukosidáza
SIP	Přehled informací o bezpečnosti
SmPC	Souhrn údajů o přípravku

# SHRNUTÍ

## Cíl přehledu informací o bezpečnosti

Přehled informací o bezpečnosti přípravku Myozyme (alglukosidáza alfa) je doplňkový edukační materiál poskytovaný lékařům, kteří se podílejí na managementu pacientů s Pompeho nemocí léčených přípravkem Myozyme. Ošetřující lékař může tento materiál dát k dispozici ostatním zdravotnickým pracovníkům (HCP) podílejícím se na managementu tohoto onemocnění v souladu s potřebami (lékárníci, lékaři bez specializace, alergologové). Hlavním účelem tohoto dokumentu je:

1. Minimalizovat známá rizika související s léčbou přípravkem Myozyme
2. Poskytnout zdravotnickým pracovníkům vodítko pro klinický management těchto rizik
3. Poskytnout zdravotnickým pracovníkům vodítko pro imunologické vyšetření, které pomůže blíže charakterizovat potenciální mechanismus infuzních reakcí (IAR) a hypersenzitivních reakcí

Tento přehled dále obsahuje bezplatná doporučení a pokyny pro odběr, zpracování a odesílání vzorků na imunologické vyšetření.

## Myozyme a Pompeho nemoc

Pompeho nemoc je lyzozomální střídatavé onemocnění způsobené nedostatkem kyselého  $\alpha$ -glukosidázy (GAA), tj. enzymu, který degraduje lyzozomální glykogen na glukózu. Nedostatek GAA vede k akumulaci glykogenu a následně k ruptuře lyzosomů, což vede k buněčné dysfunkci v mnoha tělesných tkáních, zejména ve svalových vláknech.

Myozyme obsahuje účinnou látku alglukosidázu alfa (rekombinantní lidská kyselá  $\alpha$ -glukosidáza [rhGAA]). Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční terapii (ERT) u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci (nedostatek kyselého  $\alpha$ -glukosidázy). Myozyme je indikován u dospělých a dětských pacientů všech věkových kategorií. Doporučená dávka přípravku Myozyme činí 20 mg/kg tělesné hmotnosti a podává se jednou za 2 týdny.

## Popis identifikovaných rizik

Byla identifikována následující rizika spojená s podáním přípravku Myozyme (viz bod 1):



Tento dokument obsahuje úplný popis identifikovaných rizik spojených s infuzí přípravku Myozyme a poučení týkající se klinického managementu nežádoucích účinků (viz bod 2).

## Imunologické vyšetření

Společnost Genzyme zavedla program postmarketingového imunologického dohledu pro přípravek Myozyme s cílem stanovit rozsah tvorby protilátek při podání přípravku Myozyme a jejich případný klinický dopad (viz bod 3.1).

- Před zahájením první infuze se velmi doporučuje odběr počátečních vzorků séra.
- Doporučuje se pravidelně sledovat pacienty na vznik IgG protilátek (pro více informací o rutinním sledování IgG viz Souhrn údajů o přípravku).
- Ošetřujícím lékařům se důrazně doporučuje, aby provedli odběr vzorků pro vyšetření IgE, aktivaci komplementu a stanovení tryptázy u pacientů, kteří mají středně závažnou až závažnou nebo opakovanou IAR připomínající hypersenzitivní reakci.

Tento dokument poskytuje doporučení a úplné pokyny pro přístup k odběrovým a přepravním boxům pro usnadnění odběru vzorků krve a jeho zpracování, balení a přepravu na oddělení klinické imunologie společnosti Genzyme; tato služba je poskytována zdarma (viz bod 3.2).

V případě otázek ohledně odběrových a přepravních boxů ke stanovení protilátek nebo ohledně dalších testů týkajících se přípravku Myozyme prosím kontaktujte místní kontaktní osobu společnosti Genzyme, resp. sanofi-aventis, s.r.o (Mgr. Ondrej Križalkovič, tel: 00420 233 086 209, [ondrej.krizalkovic@genzyme.com](mailto:ondrej.krizalkovic@genzyme.com)) nebo oddělení Genzyme EU Medical Services ([eumedicalservices@genzyme.com](mailto:eumedicalservices@genzyme.com)).

## DŮLEŽITÉ KONTAKTNÍ INFORMACE

- *Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčěných osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz). Pokud se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*
- *Tato informace může být také hlášena společnosti sanofi-aventis, s.r.o.:*

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6,

tel.: 00420 233 086 111, Fax: 00420 233 086 222

E-mail: [PRG.CZ\\_PHV@sanofi.com](mailto:PRG.CZ_PHV@sanofi.com)

- **V případě otázek ohledně boxů pro odběr vzorků ke stanovení citlivosti na antibiotika nebo jiných otázek souvisejících s vyšetřením pro přípravky:**

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

E-mail: [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com)

- **Pro lékařské informace týkající se Pompeho nemoci nebo přípravku Myozyme:**

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

Telefon: + (31)35 699 1499

Fax: + (31)35 699 1403

E-mail: [eumedinfo@genzyme.com](mailto:eumedinfo@genzyme.com)

případně:

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6,

tel.: 00420 233 086 111, Fax: 00420 233 086 222

E-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)

Pro další informace prosím navštivte: [www.pompe.com](http://www.pompe.com) a [www.genzyme.cz](http://www.genzyme.cz)

# 1. Popis rizik spojených s přípravkem Myozyme

Mezi identifikovaná bezpečnostní rizika léčby přípravkem Myozyme (alglukosidáza alfa) patří rozvoj reakcí souvisejících s infuzí (IAR), včetně hypersenzitivity a život ohrožujícího anafylaktického šoku a/nebo srdeční zástava, imunitně zprostředkované reakce, imunitní odpověď a akutní kardiopulmonální selhání spojené s přetížením krevního oběhu.

## 1.1. Reakce související s infuzí, včetně hypersenzitivních a anafylaktických reakcí

Reakce související s infuzí (IAR) je definována jako jakákoli nežádoucí příhoda (AE), k níž dojde během infuze nebo během několika hodin po aplikaci infuze a je vyhodnocena jako potenciálně kauzálně související s podáním přípravku (Myozyme). Související příhody, které nastanou po infuzi, mohou být klasifikovány jako IAR dle uvážení hodnotícího lékaře. Přesný mechanismus IAR není zcela objasněn. Seznam možných mechanismů je uveden v tabulce 1 (1,2):

**Tabulka 1. Potenciální mechanismy IAR, včetně hypersenzitivních a anafylaktických reakcí**



V klinických hodnoceních se IAR vyskytly přibližně u 50 % pacientů s infantilní formou nemoci léčených přípravkem Myozyme (během periody 52 týdnů) a u 28 % pacientů s pozdní formou nemoci (během periody 18 měsíců). Výskyt IAR není neočekávaný vzhledem ke klinickému výskytu imunogenních reakcí na rekombinantní lidské proteiny. Většina reakcí byla hodnocena jako mírné až středně závažné intenzity, některé reakce však byly závažné. U některých pacientů v klinických hodnoceních a při komerčním použití došlo k rozvoji anafylaktického šoku a/nebo srdeční zástavy během infuze přípravku Myozyme, které vyžadovaly opatření na podporu životních funkcí. Reakce se zpravidla objevily krátce po zahájení infuze. Byly provázeny souborem příznaků a projevů, zejména respirační, kardiovaskulární, edematózní a/nebo kožní povahy (tabulka 2).

**Tabulka 2. Pozorované příznaky a projevy hypersenzitivních / anafylaktických reakcí**

Respirační	Kardiovaskulární	Kožní	Nervový systém	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
bronchospasmus sípání respirační zástava respirační tíseň apnoe stridor dušnost snížení saturace kyslíkem pocit stažení hrdla	Srdeční zástava hypotenze bradykardie tachykardie cyanóza vazokonstrikce bledost návaly horka hypertenze	kopřivka kožní vyrážka erytém hyperhidróza	závrať neklid bolest hlavy parestézie	horečka nauzea chladná akra pocit horka hrudní dyskomfort bolest na hrudi edém v obličeji periferní edém angioedém

U některých pacientů léčených přípravkem Myozyme byly navíc pozorovány recidivující reakce, zahrnující onemocnění podobné chřipce nebo kombinaci různých stavů, jako jsou např. horečka, zimnice, bolesti svalů, bolesti kloubů, celková bolest nebo únava po aplikaci infuze, přetrvávající zpravidla několik dnů.



U pacientů, u nichž došlo k výskytu IAR (a zejména anafylaktických reakcí), je třeba při opakovaném podání přípravku Myozyme dbát na zvýšenou opatrnost. Další informace a pokyny ohledně podávání infuze naleznete v bodě 2. Další informace o přípravě, podání a uchování přípravku Myozyme naleznete v bodech 1, 2 resp. 3.

Tabulka 3 uvádí přehled pacientů se zvýšeným rizikem komplikací spojených s IAR.

**Tabulka 3. Pacienti se zvýšeným rizikem komplikací spojených s IAR**

- Pacienti s jakýmkoli souběžně se vyskytujícím akutním horečnatým onemocněním.
- Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršené srdeční a respirační funkce, které mohou predisponovat k vyššímu riziku závažných komplikací způsobených infuzními reakcemi.
- Pacienti, u nichž se vytvoří IgE protilátky proti přípravku Myozyme (mají vyšší riziko výskytu anafylaxe a závažných hypersenzitivních reakcí).
- Pacienti, kterým je přípravek Myozyme aplikován s vyšší rychlostí infuze.
- Pacienti s infantilní formou Pompeho nemoci, u nichž se vyvinou vysoké titry IgG protilátek.
- Pacienti, kteří mají v anamnéze předchozí výskyt IAR.
- Pacienti, kteří dočasně přerušili léčbu přípravkem Myozyme (např. během těhotenství).

## 1.2. Imunitně zprostředkované reakce

U některých pacientů léčených přípravkem Myozyme (<1/100 až ≥1/1000) byly hlášeny závažné imunitně zprostředkované kožní a systémové reakce. Potenciální mechanismus imunitně zprostředkovaných reakcí zahrnuje ukládání středně velkých cirkulujících imunokomplexů ve tkáních a cévním endotelu, které vede k zánětu a ke kombinaci heterogenních klinických příznaků a projevů, jako jsou glomerulonefritida, hematurie, proteinurie, papulární vyrážka, erupce podobné purpuře, artritida, serozitida a vaskulitida (3,4).

Reakce se obvykle vyvinou během 7 až 10 dnů po infuzi antigenu, počínaje některými konstitucionálními příznaky nemoci podobné chřipce: horečka, myalgie, bolest kloubů a vyrážka. Klinické zotavení se obvykle dostavuje po 7 až 28 dnech.

Po podání přípravku Myozyme byly hlášeny závažné, potenciálně imunitně zprostředkované kožní reakce, včetně ulcerativních a nekrotizujících kožních lézí. Biopsie kůže u jednoho pacienta prokázala ukládání anti-rhGAA protilátek v místě léze.

Po podání přípravku Myozyme byly pozorovány systémové imunitně zprostředkované reakce, včetně možných reakcí typu III založených na tvorbě imunokomplexů. Tyto nežádoucí účinky se objevily v době od několika týdnů do 3 let po zahájení infuzí přípravku Myozyme.

U několika pacientů s Pompeho nemocí léčených přípravkem Myozyme, kteří měli vysoké titry IgG protilátek (≥ 102 400), byl pozorován nefrotický syndrom. U těchto pacientů bylo pomocí renální biopsie prokázáno ukládání imunokomplexů. Po přerušení léčby došlo ke zlepšení stavu pacientů.

**Doporučení:** U pacientů s vysokými titry IgG protilátek se doporučuje provádět periodické vyšetření moči

Pacienty je třeba sledovat na vývoj systémových imunitně zprostředkovaných reakcí. Pokud dojde k výskytu imunitně zprostředkované reakce, je třeba zvážit přerušení aplikace přípravku Myozyme a zahájit odpovídající léčbu. Je třeba zvážit rizika a přínosy spojené s opakovaným podáním přípravku Myozyme po imunitně zprostředkované reakci. U některých pacientů byla léčba úspěšně opakována a pacienti mohli i nadále užívat Myozyme pod přísným klinickým dohledem.

### 1.3. Imunogenita

Myozyme má jako léčebný protein potenciál vyvolat imunologickou odpověď, zahrnující tvorbu protilátek proti rekombinantní lidské kyselé  $\alpha$ -glukosidáze (anti-rhGAA protilátky třídy IgG a anti-rhGAA protilátky třídy IgE) (5).

#### 1.3.1. Protilátky proti rhGAA, včetně inhibičních protilátek

V klinických studiích se vytvořily IgG protilátky proti  $\alpha$ -glukosidáze alfa u většiny pacientů s infantilní a pozdní formou Pompeho nemoci zpravidla do 3 měsíců od zahájení léčby (6,7). Anti-rhGAA protilátky třídy IgG se vytvořily i u podobného podílu pacientů léčených mimo klinické studie. U pacientů s infantilní formou nemoci, léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) přípravku Myozyme, byla pozorována tendence k tvorbě vyšších titerů IgG protilátek a k většímu výskytu IAR.

**Doporučení:** Pacienty je třeba pravidelně monitorovat na tvorbu IgG protilátek.

Bylo pozorováno, že u některých pacientů, u nichž se tvoří vysoké a trvalé titry IgG protilátek, včetně pacientů negativních na zkříženě reagující imunologické materiály (CRIM; tj. pacientů, u nichž nebyl detekován endogenní GAA protein pomocí Western blot analýzy), může být snížena klinická účinnost léčby přípravkem Myozyme. Předpokládá se, že špatná klinická odpověď u těchto pacientů má multifaktoriální příčiny.

Někteří pacienti léčení přípravkem Myozyme v klinických hodnoceních a/nebo v postmarketingovém období měli pozitivní testy na inhibici enzymové aktivity a/nebo buněčné vychytávání. Klinický význam inhibice *in vitro* je nejasný. Pacienti s pozitivním výsledkem testu na inhibici vychytávání měli obecně vyšší titry IgG protilátek než pacienti, kteří zůstali negativní ve studiích zahrnujících pacienty s infantilní i pozdní formou. Doposud nebyl nalezen žádný vztah mezi stavem inhibice a nežádoucími účinky. Účinky vývoje inhibičních protilátek na dlouhodobou bezpečnost a účinnosti přípravku Myozyme nejsou plně objasněny.

Další informace o vyšetřeních na IgG protilátky a inhibiční protilátky jsou uvedeny v bodě 3.1.1.

#### 1.3.2. Anti-rhGAA protilátky třídy IgE

Někteří pacienti léčení přípravkem Myozyme, kteří byli hodnoceni v klinických studiích a v postmarketingovém období, měli pozitivní výsledek testu na přítomnost specifických IgE protilátek proti  $\alpha$ -glukosidáze alfa, a u některých těchto pacientů se vyvinula anafylaxe.

Testování bylo obvykle prováděno pro středně závažné nebo závažné či opakované infuzní reakce (IAR) připomínající reakce z přecitlivělosti. U některých pacientů byly rovněž provedeny kožní testy, které jsou citlivějším prostředkem pro detekci IgE protilátek. Všichni pacienti se z uvedených reakcí plně zotavili. Někteří pacienti úspěšně absolvovali opakovanou léčbu a pokračovali v léčbě přípravkem Myozyme při pomalejší rychlosti infuze a nižších počátečních dávkách (v souladu s pokyny pro desenzibilizaci), a pokračovali v léčbě pod pečlivým klinickým

dohledem. Pacienti, u nichž se vytvořily IgE protilátky proti alglukosidáze alfa, mají patrně vyšší riziko výskytu IAR a/nebo anafylaktické reakce.

**Doporučení:** Pacienti, u nichž dojde k tvorbě protilátek třídy IgE, mají být důkladněji sledováni během podávání přípravku Myozyme, protože je pravděpodobné, že je u nich přítomno vyšší riziko výskytu IAR a/nebo anafylaktických reakcí.

#### 1.4. Rizika spojená se souběžnou imunomodulací

Pacienti s Pompeho nemocí mají zvýšené riziko infekcí dýchacích cest vzhledem k progresivním účinkům nemoci na dýchací svaly. V experimentálním prostředí byly několika pacientům podávány imunosupresivní látky s cílem eliminovat nebo redukovat tvorbu protilátek proti alglukosidáze alfa. U některých z těchto pacientů byly pozorovány fatální a život ohrožující infekce dýchacích cest. Léčba pacientů s Pompeho nemocí imunosupresivy může prohloubit riziko vzniku závažných respiračních infekcí, a proto se doporučuje zvýšený dohled nad těmito pacienty.

#### 1.5. Akutní kardiopulmonální selhání spojené s přetížením krevního oběhu

U pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci, u nichž je současně přítomna hypertrofie srdce, bylo prokázáno zvýšené riziko. Pacienti, kteří mají akutní onemocnění při infuzní léčbě přípravkem Myozyme, mohou mít zvýšené riziko akutního kardiopulmonálního selhání. Dále bylo publikováno několik zpráv o přetížení tekutinami.

Akutní kardiopulmonální selhání vyžadující intubaci a inotropní podporu bylo pozorováno až do 72 hodin po infuzi přípravkem Myozyme u několika pacientů s infantilní formou nemoci a srdeční hypertrofií, potenciálně spojené s přetížením tekutinami při nitrožilním podání přípravků Myozyme.

##### *Hlavní body*

- IAR se mohou vyskytnout během infuze nebo během několika hodin po infuzi. Při zahájení infuze nebo krátce po zahájení infuze přípravku Myozyme se vyskytly nebo byly hlášeny hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, z nichž některé byly zprostředkovány IgE.
- V některých případech byly hlášeny imunitně zprostředkované reakce, včetně závažných kožních a systémových reakcí.
- Myozyme je terapeutický protein a po jeho podání proto existuje možnost imunologické odpovědi. IgG protilátky proti alglukosidáze alfa se zpravidla tvoří do 3 měsíců po zahájení léčby.
- Pacienti by měli být pravidelně monitorováni na tvorbu protilátek třídy IgG.
- Někteří pacienti léčení přípravkem Myozyme, kteří byli testováni, měli pozitivní výsledek testu na přítomnost specifických IgE protilátek proti alglukosidáze alfa, a u některých těchto pacientů se vyvinula anafylaxe.
- Pacienti, u nichž dojde k tvorbě protilátek třídy IgE, mají být důkladněji sledováni během podávání přípravku Myozyme, protože se zdá, že je u nich přítomno vyšší riziko výskytu IAR a/nebo anafylaktických reakcí.

## 2. Klinický management identifikovaných rizik (2,8–14)

### 2.1. Předinfuzní stadium

Před zahájením enzymové substituční léčby (ERT) a léčby přípravkem Myozyme (αglukosidáza alfa) je třeba vzít v úvahu aktuální zdravotní stav pacientů s Pompeho nemocí. Zdá se, že u pacientů, kteří mají akutní základní onemocnění v době infuze přípravku Myozyme, existuje větší riziko IAR. Před podáním přípravku Myozyme je proto třeba pečlivě posoudit klinický stav pacienta. Všichni pacienti by měli být klinicky vyšetřeni před každou infuzí přípravku Myozyme, aby se vyloučila možnost akutního nebo základního onemocnění.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat možným krátkodobým a dlouhodobým účinkům dlouhodobého opakovaného užívání kortikosteroidů, antihistaminik a antipyretik, zejména u pediatrických pacientů. Doporučené dávkování u těchto léků by mělo být v souladu s jednotlivými souhrny údajů o přípravku (SmPC).

#### Předlécení u pacientů, kteří mají v anamnéze předchozí výskyt hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE

- **Použití antihistaminik k předlécení se nedoporučuje u pacientů s předchozím výskytem hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE.** Antihistaminika mohou maskovat rané symptomy alergické reakce (kožní reakce), a tím znesnadňují zdravotnickým pracovníkům rozpoznat počáteční varovné příznaky a potřebu snížit rychlost infuze a/nebo jiné intervence. V případech, kdy dojde k uvolnění značného množství histaminu, by navíc podání antihistaminika po uvolnění histaminu nebo v rámci premedikace nebylo plně účinné při zvládnutí anafylaktických reakcí (13).
- **Expozice betablokátory může zhoršit anafylaktickou reakci a představuje tedy relativní kontraindikaci léčby,** pokud je u pacienta přítomno riziko anafylaxe. Beta-blokátory představují rovněž relativní kontraindikaci pro podání adrenalinu (epinefrinu). (10,11,14).

### 2.2. Stadium infuze přípravku Myozyme

Veškerá uvedená doporučení jsou pouze orientační. Konečné rozhodnutí týkající se managementu u jednotlivých pacientů má učinit ošetřující lékař.

#### 2.2.1. Doporučená rychlost infuze

- Doporučená počáteční rychlost infuze přípravku Myozyme by neměla být více než 1 mg/kg/h. Rychlost infuze může být každých 30 minut zvýšena o 2 mg/kg/hod, po určení tolerance pacienta na rychlosti infuze, dokud nebude dosaženo doporučené maximální rychlosti infuze 7 mg/kg/h. Na konci každého kroku je třeba zjistit vitální funkce. U pacientů, kteří již v minulosti prodělali infuzní reakci, je při opakovaném podání přípravku Myozyme zapotřebí zvýšená opatrnost.
- Pokud je výskyt IAR závislý na rychlosti infuze, navrhuje se použít následující úpravy plánované rychlosti infuze u uvedených léků:
  - snížení maximální rychlosti infuze a/nebo
  - prodloužení každého kroku na infuzní pumpě o 15 až 30 minut

### 2.2.2. Mírné nebo středně těžké reakce (2,8,9)

- Zpomalte infuzi na poloviční rychlost nebo dočasně zastavte infuzi až do **zlepšení nebo ustoupení** symptomů.
  - Pokud **symptomy ustoupí**, obnovte infuzi a po dobu 30 minut pokračujte poloviční rychlostí ve srovnání s rychlostí, při které došlo k výskytu IAR, a následně zvyšte rychlost infuze o 50 % na 15-30 minut.
  - Pokud **nedojde k recidivě symptomů**, zvyšte rychlost infuze na rychlost, při které došlo k výskytu IAR, a zvažte možnost postupného zvyšování, až do dosažení maximální rychlosti.
- Pokud **symptomy přetrvávají** i přes dočasné přerušení infuze, navrhuje se, aby ošetřující lékař vyčkal alespoň dalších 30 minut, zda symptomy IAR nevyjmizí, než případně rozhodne o zastavení infuze po zbytek dne.

#### **Příklad:**

Pokud se u pacienta vyskytne mírná nebo středně těžká IAR při rychlosti infuze 5 mg/kg/h, snižte rychlost infuze na 2,5 mg/kg/h nebo dočasně zastavte infuzi a vyčkejte, dokud symptomy neodezní.

Pokud symptomy ustoupí, aplikujte infuzi rychlostí 2,5 mg/kg/h po dobu 30 minut. Pokud bude tato rychlost tolerována, zvyšte rychlost infuze na 3,75 mg/kg/h po dobu alespoň 15 až 30 minut.

Pokud je infuze dobře tolerována, zvyšte rychlost na 5 mg/kg/h a aplikujte infuzi 15 až 30 minut.

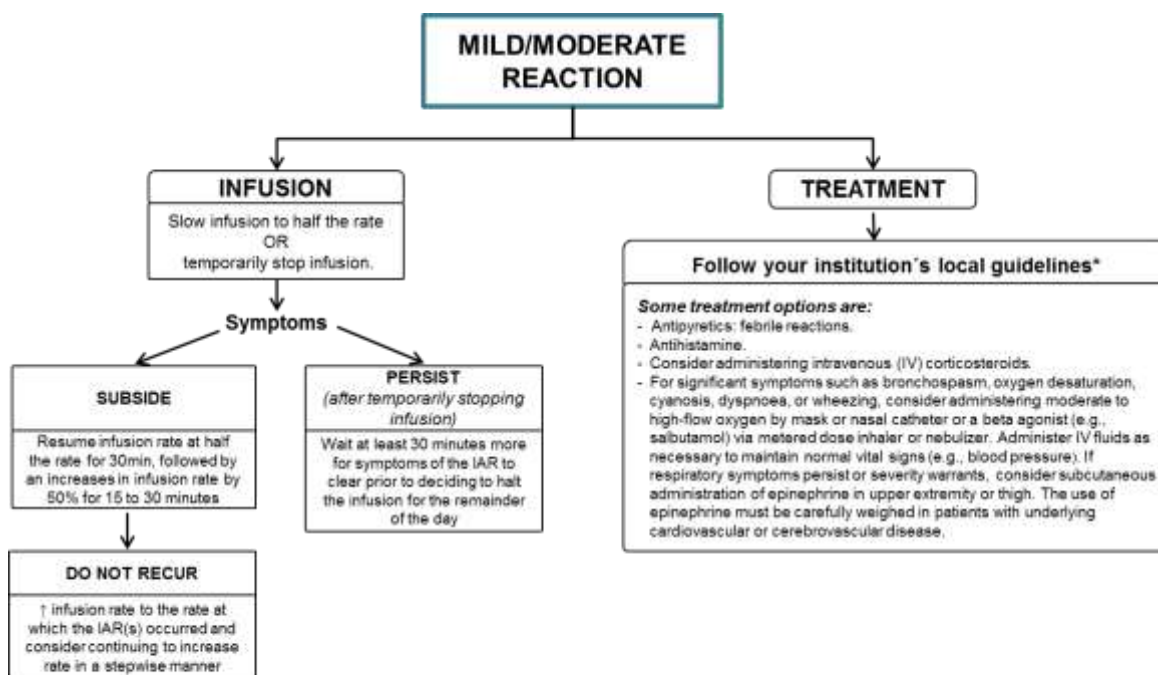
Pokud je infuze dobře tolerována, zvyšte rychlost na maximální doporučenou infuzní rychlost 7 mg/kg/h a pokračujte v aplikaci touto rychlostí po zbývající dobu infuze dle tolerance.

Na konci každého kroku je třeba zjistit vitální funkce.

#### **Doporučená léčba pro mírné až středně těžké reakce**

- V případě febrilních reakcí podávejte antipyretika.
- Aplikujte dávku antihistaminika [H1-blokátoru] podle věku.
- Zvažte podání nitrožilních (i.v.) kortikosteroidů.
- U významných symptomů, jako jsou bronchospasmus, desaturace kyslíku, cyanóza, dušnost, nebo sípání, zvažte podání kyslíku o středně vysokém až vysokém průtoku prostřednictvím obličejové masky nebo nosním katétretem nebo podání beta agonistů (např. salbutamol) pomocí dávkovacího inhalátoru nebo nebulizátoru.
- Pokud respirační symptomy přetrvávají nebo pokud je tak zapotřebí v důsledku závažnosti zdravotního stavu, zvažte podkožní podání adrenalinu do horní končetiny nebo stehna. Použití adrenalinu je třeba pečlivě zvážit u pacientů se základním kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Podejte i.v. tekutiny dle potřeby pro udržení normálních vitálních funkcí (např. krevního tlaku).

Obrázek 1. Klinický management mírných až středně závažných reakcí



\*Contraindications should always be weighed against the benefit or need to use epinephrine as a life-saving measure in case of life-threatening anaphylactic reactions.

### 2.2.3. Závažné reakce: hypersenzitivní / anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE (9,10,14)

**Varování:** Během infuze přípravku Myozyme byly u pacientů pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně život ohrožujících anafylaktických reakcí, z nichž některé byly zprostředkované IgE. U některých pacientů se během infuze přípravku Myozyme vyvinul anafylaktický šok a/nebo srdeční zástava, které vyžadovaly opatření na podporu životních funkcí. Při podávání přípravku Myozyme je nutné mít dispozici vhodné prostředky na podporu životních funkcí, včetně **zařízení pro kardiopulmonální resuscitaci**.

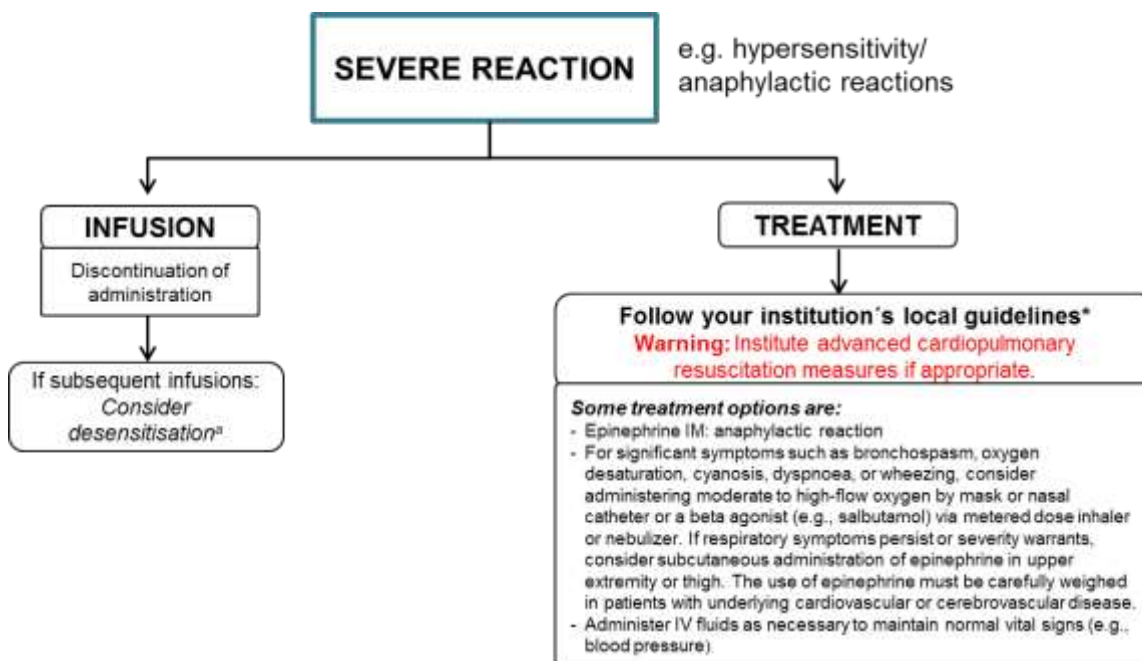
- Anafylaktické reakce jsou často život ohrožující, s akutním nástupem během několika minut nebo až několika hodin po zahájení infuze. I přes počáteční výskyt mírných symptomů je třeba neustále mít na paměti možnost progresu na závažné nebo dokonce nevratné poškození. Vzhledem k možnosti závažné hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí musí být při podávání přípravku Myozyme k dispozici snadno dostupné podpůrné prostředky, včetně zařízení pro kardiopulmonální resuscitaci.
- Včasné odhalení příznaků a projevů hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí může pomoci při efektivním managementu pacientů a předcházet možným významným nebo nevratným výsledkům.

- Je důležité rozpoznat alergickou příhodu včas, již během jejích počátků, aby bylo možné infuzi přerušit, snížit rychlost infuze a/nebo provést jiné nápravné intervence.
- U pacientů po prodělané anafylaktické nebo závažné alergické reakci je třeba zvážit rizika a přínosy opakovaného podání přípravku Myozyme. Někteří pacienti byli opětovně exponováni přípravku Myozyme a/nebo i nadále užívají přípravek Myozyme pod přísným klinickým dohledem. V případě rozhodnutí o opětovné aplikaci přípravku je třeba postupovat s mimořádnou opatrností, a před vlastní aplikací musí být k dispozici vhodné prostředky pro resuscitační opatření.

### **Doporučená léčba pro závažné reakce**

- Je třeba zvážit okamžité přerušení aplikace přípravku Myozyme a zahájit odpovídající léčbu, jak je popsáno níže.
  - Pro anafylaktické, život ohrožující reakce je obecně indikováno intramuskulární (i.m.) podání adrenalinu v oblasti horní končetiny nebo stehna. Obecně je však třeba pečlivě zvážit kontraindikace podání adrenalinu. Kontraindikace je třeba vždy zvážit v porovnání s prospěchem nebo s potřebou použít adrenalin jako život zachraňující opatření v případě život ohrožující anafylaktické reakce. Bližší informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro adrenalin.
  - U významných symptomů, jako jsou bronchospazmus, desaturace kyslíku, cyanóza, dušnost, nebo sípání, zvažte podání kyslíku o středně vysokém až vysokém průtoku prostřednictvím obličejové masky nebo nosního katétru nebo podání beta agonistů (např. salbutamol) pomocí dávkovacího inhalátoru nebo nebulizátoru.
  - Podávejte nitrožilní (i.v.) tekutiny dle nutnosti pro udržení normálních životních funkcí (např. krevního tlaku). Zvažte i.v. podání kortikosteroidů. Dále je třeba zvážit blokátory alfa-adrenergních receptorů a vazopresory s nulovým nebo minimálním beta-adrenergním účinkem pro maximalizaci inotropické podpory a minimalizaci chronotropie u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií.
  - V případě potřeby proveďte pokročilou kardiopulmonální resuscitaci.
- Je-li to považováno za vhodné, je třeba u pacientů s předchozím výskytem hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE zahájit infuze a desenzibilizační postupy, obvykle bez předléčení. Podrobný návod k desenzibilizaci bude k dispozici ošetřujícím lékařům na vyžádání. Prosím kontaktujte sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 00420 233 086 111, Fax: 00420 233 086 222, E-mail: cz-info@sanofi.com
- Doporučení pro management IgE pozitivních pacientů uvedená v tomto dokumentu mají pouze orientační charakter. Konečné rozhodnutí o managementu u jednotlivých pacientů náleží ošetřujícímu lékaři.

Obrázek 2. Klinický management závažných reakcí



\*Contraindications should always be weighed against the benefit or need to use epinephrine as a life-saving measure in case of life-threatening anaphylactic reactions.

<sup>a</sup> Please contact Genzyme Global Pharmacovigilance and Epidemiology for desensitization guidelines.

### 2.3. Poinfuzní pozorování

Doporučuje se, aby byli pacienti sledováni z bezpečnostních důvodů příslušnými zdravotnickými pracovníky, dobře obeznámenými s Pompeho nemocí a možnými reakcemi na přípravek Myozyme, a to v průběhu každé nitrožilní infuze přípravku Myozyme i po jejím ukončení. V klinických hodnoceních byli pacienti sledováni po dobu 2 hodin po ukončení infuze přípravku Myozyme. Vhodnou délku sledování po infuzi určí ošetřující lékař na základě klinického stavu a infuzní historie jednotlivých pacientů.



## 3. Vyšetření

### 3.1. Popis (tabulka 4)

#### 3.1.1. Program imunologického sledování: Vyšetření na IgG protilátky, včetně inhibičních protilátek

V klinických hodnoceních se u většiny pacientů vytvořily protilátky IgG proti alglukosidáze alfa, zpravidla do 3 měsíců od zahájení léčby (6,7,15). Sérokonverze se tedy očekává u většiny pacientů léčených přípravkem Myozyme (alglukosidáza alfa). Tvorba protilátek proti rekombinantním proteinům je dobře známá a byla prokázána u jiných enzymových substitučních terapií (5). U pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci léčených vyšší dávkou byla pozorována tendence k vyšším titrům IgG protilátek. Zdá se, že tato skutečnost nekoreluje s nástupem IAR a dobou tvorby IgG protilátek. Vliv vývoje protilátek na dlouhodobou účinnost a bezpečnost alglukosidázy alfa není plně objasněn.

V klinických studiích byly vzorky testované jako pozitivní na anti-IgG rhGAA protilátky testovány *in vitro* také na inhibici enzymatické aktivity a buněčného vychytávání. Podobné testování bylo provedeno i v prostředí postmarketingového používání, a to u pacientů, u nichž bylo prokázáno zhoršení klinického stavu a/nebo u nichž byla zapotřebí invazivní ventilace. Klinický význam rozvoje inhibičních protilátek u pacientů léčených přípravkem Myozyme není znám. U kojenců negativních na CRIM (tj. u nichž nebyl detekován endogenní GAA protein technikou Western blot), byl prokázán snížený klinický účinek v přítomnosti vysokých trvalých titrů IgG protilátek s inhibiční aktivitou (16–18).

V rámci stanovení inhibice enzymatické aktivity rhGAA protilátkami přítomnými v séru pacientů byly považovány za pozitivní v testu na inhibiční protilátky (enzymatickou aktivitu) vzorky pacientů, které měly procento inhibice vyšší než 20 % při jakémkoli ředění séra. Bylo vyvinuto vyšetření na bázi průtokové cytometrie s cílem posoudit, zda protilátky pacienta interferují s vychytáváním rhGAA v linii lidských fibroblastů v kultuře. Vzorky, které vykazovaly inhibici vychytávání enzymu větší než 20 % při dvou nebo více ředěních séra, byly považovány za pozitivní v daném časovém bodu analýzy na bázi průtokové cytometrie. Pacienti jsou považováni za pozitivní z hlediska inhibice vychytávání, pokud mají pozitivní aktivitu > 1/20 ředění v jednom nebo více časových bodech.

V rámci všeobecného peregistračního dohledu nad bezpečností společnost Genzyme zahájila program imunologického dohledu pro přípravek Myozyme, s cílem stanovit rozsah tvorby protilátek proti přípravku Myozyme a zjistit jejich případný klinický význam. V současné době nejsou na trhu k dispozici žádné testy na protilátky proti alglukosidáze alfa; nicméně společnost Genzyme zajišťuje testovací službu. V případě zájmu o další informace ohledně testování a pro objednání odběrových a přepravních boxů se obraťte na místního zástupce společnosti Genzyme, resp. sanofi-aventis, s.r.o (Mgr. Ondřej Křižalkovič, 233 086 209, [ondrej.krizalkovic@genzyme.com](mailto:ondrej.krizalkovic@genzyme.com)) nebo na oddělení Genzyme Medical Services prostřednictvím e-mailu na adresu [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com). Informace o odběru, zpracování, balení a expedici vzorků krve jsou uvedeny v kapitole 3.2.

#### Doporučení:

- Titry IgG protilátek je třeba pravidelně monitorovat.
- Léčení pacienti jsou testováni na inhibici vychytávání enzymu nebo enzymatické aktivity v případě, že dojde k poklesu klinického přínosu i přes pokračující léčbu přípravkem Myozyme.
- Důrazně se doporučuje provést odběr výchozího vzorku séra před první infuzí.

### 3.1.2. Imunologické vyšetření na infuzní reakce: IgE, aktivace komplementu a vyšetření sérové koncentrace tryptázy

Testování bylo obvykle prováděno u středně těžkých či závažných nebo recidivujících infuzních reakcí (IAR) připomínajících hypersenzitivní reakce. Někteří pacienti byli pozitivní na specifické IgE protilátky proti alglukosidáze alfa, a u některých z nich se vyskytly anafylaktické reakce.

U některých pacientů byla úspěšně provedena opakovaná léčba při použití nižších infuzních rychlostí a/nebo nižších počátečních dávek, a tito pacienti pokračovali v léčbě přípravkem Myozyme pod přísným klinickým dohledem.

**Doporučení:** Pro další charakteristiku potenciálního mechanismu IAR je třeba odebrat vzorky pro vyšetření aktivace komplementu a stanovení koncentrace tryptázy v séru 1-3 hodiny po nástupu infuzní reakce. Vzorky pro vyšetření IgE musí být odebrány nejpozději 72 hodin po ukončení infuze.

V případě zájmu o další informace ohledně testování a pro objednání odběrových a přepravních boxů se obraťte na místního zástupce společnosti Genzyme (Mgr. Ondřej Křižalkovič, 233 086 209, [ondrej.krizalkovic@genzyme.com](mailto:ondrej.krizalkovic@genzyme.com)) nebo na oddělení Genzyme Medical Services prostřednictvím e-mailu na adresu [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com). Informace o odběru, zpracování, balení a expedici vzorků krve jsou uvedeny v kapitole 3.2..

### 3.1.3. Kožní vyšetření (11,12)

Kožní vyšetření lze provést na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře u pacientů, u nichž došlo k infuzní reakci (IAR) a kteří splňují následující kritéria (tabulka 4):

- Reakce související s infuzí připomínají reakci zprostředkovanou IgE, a současně jsou přítomny přetrvávající projevy, jako jsou bronchospasmus, hypotenze a/nebo kopřivka, které vyžadují intervenci NEBO jakékoliv jiné příznaky nebo projevy, které ošetřující lékař považuje za relevantní
- Kožní vyšetření může být dalším prediktorem reakcí zprostředkovaných IgE a může být zapotřebí z hlediska ověření výsledků IgE.

V případě rozhodnutí provést kožní vyšetření se doporučuje odložit infuze přípravku Myozyme, dokud nebudou kožní testy provedeny a jejich výsledky přezkoumány ošetřujícím lékařem.

**Poznámka:** Určité léky (např. antihistaminika, adrenergní léky) mohou interferovat s výsledky kožního vyšetření. Před kožním vyšetřením proto zkontrolujte, jaké léky pacient užívá, a rozhodněte, zda mohou či nemohou interferovat s výsledky vyšetření a testů.

Doporučuje se, aby kožní vyšetření provedl vyškolený alergolog nebo zdravotnický pracovník školený v alergologickém vyšetření kůže a aby vyšetření bylo provedeno minimálně 48 hodin po infuzi přípravku Myozyme a přednostně > 3 týdny po anafylaktické příhodě vzhledem k přechodné desenzibilizaci.

Kožní vyšetření zahrnuje pouze skin prick test. Pokud bude prick test negativní, může být vhodné intradermální vyšetření. Vyšetření zahrnuje aplikaci přípravku Myozyme a pozitivní a negativní kontroly. Podrobné pokyny pro vyšetření kůže budou na požádání poskytnuty ošetřujícímu lékaři. V případě zájmu o pokyny pro kožní vyšetření se obraťte na:

### 3.1.4. Vyšetření na cirkulující imunokomplexy

V případě, že pacient během aplikace alglukosidázy alfa vykazuje příznaky nebo projevy naznačující systémové, imunitně zprostředkované reakce s postižením kůže a dalších orgánů, je třeba odebrat vzorky séra pro hodnocení cirkulujících imunokomplexů. Pacienty je třeba monitorovat na pokračující symptomy provázející výskyt imunokomplexů a v případě potřeby se odeberou další vzorky séra. Další vyšetření na možná onemocnění z imunokomplexů, včetně biopsie z orgánů se suspektním postižením (např. vyšetření kůže pro posouzení vaskulitidy a biopsie ledvin pro posouzení ukládání imunokomplexů v glomerulární bazální membráně) se ponechávají na uvážení ošetřujícího lékaře.

Počáteční a veškeré následné vzorky připravené například centrifugací séra, mohou být zmrazeny a odeslány k pozdějšímu datu, pokud pracoviště provádějící odběr dosud neobdrželo odběrový a přepravní box. Doporučuje se dodržovat stanovené pokyny, protože nesprávně označené vzorky a vzorky vystavené nesprávnému zacházení mohou být nepoužitelné nebo poskytovat nepřesné výsledky.

**Tabulka 4. Charakteristiky klinického imunologického a kožního vyšetření.**

Test/vyšetření <sup>a</sup>	Indikace k vyšetření	Typ vzorku	Četnost	Doba odběru <sup>b</sup>
<b>Kožní vyšetření</b>	IAR naznačující reakci zprostředkovanou IgE s přetrvávajícími symptomy nebo pro potvrzení výsledků IgE	Kožní prick test	Ad hoc (po infuzní reakci)	Min. 48 h po aplikaci infuze a přednostně > 3 týdny po anafylaktické příhodě
<b>IgG<sup>c</sup></b>	Rutinní sledování	Sérum – zmrazené Plná krev (dodaná do 24 hodin po odběru)	Rutinní sledování	Odběr vzorků před infuzí nebo ≥ 3 dny po aplikaci infuze
<b>IgG/inhibiční protilátky</b>	Snížená odpověď na léčbu nebo nedostatečný účinek	Sérum – zmrazené Plná krev (dodaná do 24 hodin po odběru)	Ad hoc (dle potřeby)	Odběr vzorků před infuzí nebo ≥ 3 dny po aplikaci infuze
<b>IgG/IgE protilátky</b>	Středně závažné/závažné nebo recidivující IAR připomínající hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce	Sérum – zmrazené Plná krev (dodaná do 24 hodin po odběru)	Ad hoc (dle potřeby)	Odběr vzorků před infuzí nebo alespoň ≥ 3 dny po aplikaci infuze
<b>Sérová koncentrace tryptázy</b>	Středně závažné/závažné nebo recidivující IAR připomínající hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce	Sérum – zmrazené	Ad hoc (dle potřeby)	1-3 hodiny po infuzní reakci
<b>Aktivace komplementu</b>	Středně závažné/závažné nebo recidivující IAR připomínající hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce	EDTA plazma - zmrazená	Ad hoc (dle potřeby)	1-3 hodiny po infuzní reakci
<b>Cirkulující imunokomplexy a IgG protilátky</b>	Reakce naznačující podezření na systémové imunitně zprostředkované reakce	Sérum – zmrazené	Ad hoc (dle potřeby)	1-3 hodiny po aplikaci infuze (vyšetření provedeno na vzorku pro stanovení IgG)

<sup>a</sup> Společnost Genzyme nabízí bezplatně služby zahrnující odběr, zpracování, balení a expedici vzorků krve do své centrální laboratoře. Tato služba se vztahuje na všechny testy provedené v rámci vyšetření IAR (včetně IgG, IgE protilátek, inhibiční protilátek, aktivace komplementu, CIC a koncentrace tryptázy v séru) a na všechny klinické vzorky pro rutinní sledování IgG. Kožní testy se obvykle provádí lokálně.

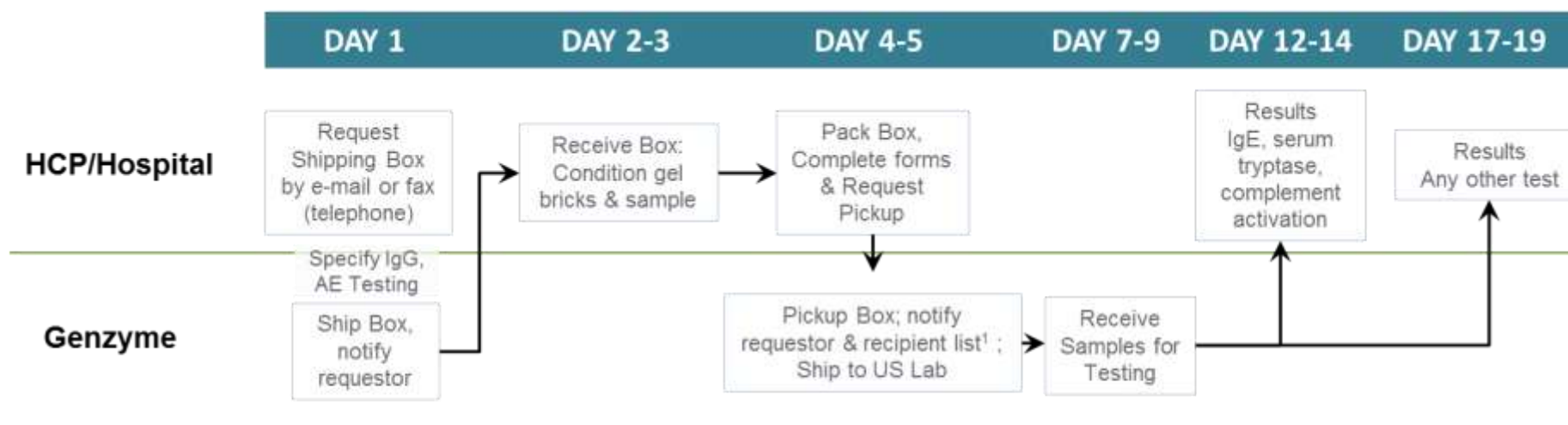
<sup>b</sup> Při převzetí vzorku zdokumentujte čas a datum.

<sup>c</sup> Pokud výsledky prokáží vysoké titry IgG protilátek, doporučuje se pravidelná analýza moči.

### 3.2. Postup vyšetření

Tento postup se týká všech testů provedených v rámci vyšetření na IAR (včetně IgG, IgE protilátek, inhibičních protilátek, aktivace komplementu, CIC a sérové koncentrace tryptázy) a všech klinických vzorků pro rutinní post-marketingové analýzy a hlášení (obrázek 3).

**Obrázek 3. Postup pro vyšetření a hlášení výsledků vzorků souvisejících s nežádoucími účinky a vzorků pro rutinní postmarketingové stanovení protilátek**



Estimated timelines for results reception:

5 calendar days: IgE, serum tryptase, complement activation

10 calendar days: any other test(s)

Kontaktujte prosím Genzyme Medical Services pro odběr, zpracování, balení a expedici vzorků krve. Kontaktní údaje jsou uvedeny v části **DŮLEŽITÉ KONTAKTNÍ INFORMACE**.

*Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.*

*Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*

*Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).*

*Pokud se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*

*Tato informace může být také hlášena společnosti sanofi-aventis, s.r.o.*

## 4. Těhotenství a kojení

Použití přípravku Myozyme® (alglukosidáza alfa) u těhotných žen nebylo zkoumáno. Jediné údaje hodnotící reprodukční rizika při použití přípravku Myozyme pocházejí z neklinických studií. Přípravek Myozyme by neměl být používán během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné (Souhrn údajů o přípravku, bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Alglukosidáza alfa může být vylučována do mateřského mléka. Jelikož nejsou k dispozici žádné údaje o účincích na novorozence vystavené působení alglukosidázy alfa prostřednictvím mateřského mléka, doporučuje se po dobu použití přípravku Myozyme přerušit kojení.

Informace o expozici léku během těhotenství je nutno hlásit místnímu oddělení farmakovigilance společnosti sanofi-aventis, s.r.o za účelem identifikace agens škodlivých pro vyvíjející se plod. Údaje o expozici v průběhu těhotenství mohou rovněž vést ke zjištění, že fetální toxicita přípravku je nízká. Společnost Genzyme, člen skupiny Sanofi, bude sledovat všechny hlášené případy těhotenství, aby mohla získat, přezkoumat a sdělovat informace o bezpečnosti v těhotenství a zpracovat více přesných informací. Genzyme proto důrazně vyzývá lékaře a další zdravotnické pracovníky, aby hlásili všechny případy těhotenství a jejich výsledky u pacientů vystavených účinkům přípravku Myozyme, bez ohledu na to, zda je tato expozice spojena s výskytem nežádoucích příhod či nikoli. Úplné kontaktní údaje pro hlášení případů těhotenství naleznete v části **DŮLEŽITÉ KONTAKTNÍ INFORMACE**.

## 5. Registr pacientů s Pompeho nemocí

Lékaři a zdravotničtí pracovníci by měli registrovat pacienty s diagnostikovanou Pompeho nemocí na stránkách [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Údaje o pacientech budou v tomto registru shromažďovány anonymně. Cílem „Pompe registru“ je rozšířit vědomosti o Pompeho nemoci a sledovat pacienty a jejich odpověď na enzymatickou substituční léčbu v čase, s konečným cílem zlepšit klinické výsledky u těchto pacientů.

## 6. Literatura

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther*. 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy*. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 1999;83(6):665–700.

15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.



## 7. Přílohy

### Příloha 1. Příprava přípravku Myozyme

Během přípravy používejte aseptickou techniku.

K přípravě a podání přípravku Myozyme® (alglukosidáza alfa) jsou zapotřebí následující položky:

- Potřebné množství lahviček přípravku Myozyme podle předepsané dávky
- Set pro nitrožilní podání opatřený filtrem o velikosti pórů 0,2  $\mu\text{m}$  s nízkou vazbou proteinů
- Sterilní voda na injekce pro rekonstituci
- Roztok chloridu sodného na injekce o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), pro účely ředění
- Stříkačky pro rekonstituci a ředění
- Jehly o průměru maximálně 20 G pro rekonstituci a ředění
- Další potřebný materiál dle zvyklostí daného pracoviště



*Poznámka:* Jehly opatřené filtrem se nemají používat k přípravě přípravku Myozyme.

1. Určete počet lahviček, které je třeba rekonstituovat, podle hmotnosti konkrétního pacienta a doporučené dávky 20 mg/kg. Zaokrouhlete nahoru na nejbližší počet celých lahviček. Vyměňte potřebný počet lahviček z chladničky a před naředěním je nechte vytemperovat na pokojovou teplotu. Lahvičky by se měly ohřát na pokojovou teplotu přibližně za 30 minut.



**Výpočet dávky:**

Hmotnost pacienta (kg) x Dávka (mg/kg) = Dávka pro daného pacienta (v mg)  
Dávka pro daného pacienta (v mg) / 50 mg/lahvičku = počet lahviček, které je třeba rekonstituovat. Pokud vypočtená dávka nevychází na celý počet lahviček, zaokrouhlete nahoru na nejbližší celý počet lahviček.

*Příklad:*

**A. Infantilní forma:** Hmotnost pacienta (16 kg) x Dávka (20 mg/kg) = Dávka pro daného pacienta (320 mg)

320 mg / 50 mg/lahvičku = 6,4 lahviček; tj. je třeba rekonstituovat 7 lahviček.

**B. Dospělá forma:** Hmotnost pacienta (68 kg) x Dávka (20 mg/kg) = Dávka pro daného pacienta (1360 mg)

1360 mg / 50 mg/lahvičku = 27,2 lahviček; tj. je třeba rekonstituovat 28 lahviček.

2. Každou lahvičku Myozyme 50 mg rekonstruuje s 10,3 ml vody na injekci za použití injekční stříkačky s průměrem jehly maximálně 20 G. Každá lahvička poskytne výtěžek 5 mg/ml. Celková extrahovatelná dávka na lahvičku je 50 mg v 10 ml. Dbejte na to, aby voda na injekce při rekonstrukci nedopadala prudce na prášek a nedocházelo k tvorbě pěny. Vodu na injekci proto přidávejte pomalu po kapkách, aby stékala po stěně lahvičky a nikoli přímo na lyofilizát. Lahvičku jemně naklápějte a otáčejte s ní. Lahvičku neobracejte, nekružte s ní, ani s ní netřepejte.
3. Proveďte ihned vizuální kontrolu, zda lahvičky s rekonstituovaným enzymem neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jsou-li při okamžité kontrole zjištěny cizorodé částice nebo dojde-li ke změně barvy roztoku, přípravek nepoužívejte a kontaktujte oddělení Genzyme Medical Information na čísle + (31)35 699 1499.  
Rekonstituovaný roztok může obsahovat částice alglukosidázy alfa (zpravila v počtu méně než 10 částic na lahvičku) ve formě tenkých bílých proužků nebo průsvitných vláken po počáteční kontrole. K tomuto jevu může rovněž dojít po naředění pro infuzi. Bylo prokázáno, že tyto částice obsahují alglukosidázu alfa, mohou se objevit po počátečním kroku rekonstrukce a postupem času se mohou zvětšovat. Ve studiích bylo prokázáno, že částice lze odstranit pomocí in-line filtru s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 µm, a to bez zjizitelného vlivu na čistotu nebo sílu.
4. Myozyme se ředí pomocí roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) ihned po rekonstrukci tak, aby konečná koncentrace přípravku Myozyme činila 0,5 až 4 mg/ml. Doporučený celkový infuzní objem na základě hmotnosti pacienta je uveden v tabulce 1. Zlikvidujte všechny lahvičky s nepoužitým rekonstituovaným roztokem.

Dávka pro pacienta (v mg) / 5 mg/ml = objem rekonstituovaného přípravku Myozyme (v ml) potřebný k aplikaci dávky pacientovi.

*Příklady:*

Dávka pro pacienta = 320 mg    320 mg / 5 mg/ml = 64 ml přípravku Myozyme

**Tabulka 1. Výpočet celkového infuzního objemu**

Patient Weight Range(kg)	Total infusion volume	Infusion rates			
		Step 1 1 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 2 3 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 3 5 mg/kg/hr (mL/hr)	Step 4 7 mg/kg/hr (mL/hr) (until total volume has been infused)
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. Pomalu odeberte rekonstituovaný roztok z každé lahvičky pomocí stříkačky s jehlou o průměru maximálně 20 G. Dbejte na to, aby ve stříkačce nedocházelo k tvorbě pěny.
6. Odstraňte vzduch z infuzního vaku, aby se minimalizovala tvorba částic v důsledku citlivosti přípravku Myozyme na rozhraní vzruchu a kapaliny.
7. Poté odeberte příslušný objem roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Myozyme.
8. Přidejte rekonstituovaný roztok přípravku Myozyme pomalu a přímo na roztok chloridu sodného. Nepřidávejte roztok přímo na vzduchovou bublinu, která mohla případně zůstat uvnitř infuzního vaku. Zabraňte tvorbě pěny v infuzním vaku.
9. Promíchejte obsah infuzního vaku opatrným převrácením nebo jemným promnutím. Infuzním vakem netřepejte.
10. Lahvičky jsou určeny na jedno použití. Nespotřebovaný výrobek zlikvidujte.

## Příloha 2. Podání přípravku Myozyme

*Poznámka:* Přípravek Myozyme<sup>®</sup> (alglukosidáza alfa) se nemá podávat ve stejné infuzní lince s jinými přípravky. Zředěný roztok je třeba filtrovat přes 0,2 µm in-line filtr se slabou vazbou proteinů, který odstraní všechny viditelné částice. Viditelné částice (agregovaný enzym a produkty rozkladu) se odstraní in-line filtrem bez zjiitelného vlivu na čistotu nebo sílu přípravku Myozyme.

Je pravděpodobné, že u pacientů s akutním přidruženým onemocněním v době infuze přípravku Myozyme je přítomno větší riziko infuzních reakcí. Před podáním přípravku Myozyme je proto třeba pečlivě posoudit klinický stav pacienta.

1. Vysvětlíte pacientovi postup aplikace.
2. Před infuzí stanovte vitální funkce pacienta, včetně krevního tlaku, srdečního pulzu, frekvence dýchání a tělesné teploty.
3. Zajistěte nitrožilní (i.v.) přístup. K zajištění přístupu lze použít žílu na předloktí, zápěstí, nebo ruce. Centrální přístup je rovněž možností volby.
4. V případě potřeby proveďte odběr na krevní testy a propláchněte linku roztokem chloridu sodného na injekce o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
5. Doporučuje se zahájit infuzi 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekce přes primární infuzní linku rychlostí, kterou určí lékař, aby bylo možné udržet průchodnost i.v. přístupu. Je-li to možné, použijte ke kontrole rychlosti infuze programovatelnou infuzní pumpu pro nitrožilní podání.
6. Připravte aplikační set a propláchněte jej infuzním roztokem přípravku Myozyme. Dbejte na to, aby v hadičkách setu nedocházelo k tvorbě vzduchových bublin. Pro zajištění přesné kontroly nad rychlostí infuze se doporučuje provést infuzi pomocí programovatelné intravenózní infuzní pumpy.
7. Připojte aplikační set pro podání infuzního roztoku Myozyme k in-line filtru s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 µm a infuzní linku naplňte.
8. Připojte linku s roztokem přípravku Myozyme k nejnižšímu přidavnému portu na primárním aplikačním setu pacienta.
9. Infuze se aplikují postupně pomocí infuzní pumpy.
10. Po dokončení infuze propláchněte hadičky 9 mg/ml (0,9 %) roztokem chloridu sodného na injekce (stejnou rychlostí jako při poslední infuzi), aby se zajistila aplikace celé dávky přípravku Myozyme pacientovi.
11. Odpojte aplikační set a zlikvidujte jej společně s nespotebovaným přípravkem a odpadním materiálem v souladu s místními požadavky.

### **Příloha 3. Uchovávání přípravku Myozyme**

Lahvičky s nerekonstituovaným přípravkem Myozyme<sup>®</sup> (alglukosidáza alfa) je třeba uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C. Nepoužívejte přípravek Myozyme po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na lahvičce.

Po naředění se doporučuje okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita používaného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud je roztok chráněn před světlem. Uchovávání rekonstituovaného a naředěného roztoku při pokojové teplotě se nedoporučuje. **NEZMRAZOVAT A NETŘEPAT.**

Úplné preskripční informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC).