

# EDUKAČNÍ MATERIÁL

## PŘEHLED INFORMACÍ O BEZPEČNOSTI

**Myozyme® (alglukosidáza alfa)**

**Informace pro zdravotnické pracovníky o rizicích spojených s podáním přípravku Myozyme®, 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>. Protože se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*

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

*Tato informace může být také hlášena společnosti Sanofi.*

## 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 s tvorbou nebo bez tvorby IgG a IgE protilátek.....	8
1.2. Imunitně zprostředkované reakce.....	9
1.3. Imunogenita vede ke ztrátě odpovědi (vysoké titry IgG protilátek a/nebo neutralizačních protilátek) .....	10
1.3.1. Protilátky proti rhGAA, včetně neutralizačních protilátek .....	10
1.3.2. Imunomodulace u pacientů s IOPD: přínosy a rizika .....	11
2. Klinický management identifikovaných rizik <sup>(2,8-14)</sup> .....	13
2.1. Předinfuzní stadium.....	13
2.2. Stadium infuze přípravku Myozyme .....	13
2.2.1. Doporučená rychlost infuze .....	13
2.2.2. Mírné nebo středně těžké reakce* <sup>(2,16,,17)</sup> .....	14
2.2.3. Závažné reakce: hypersenzitivní / anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE <sup>(17, 18, 22.)</sup> .....	16
2.3. Poinfuzní pozorování .....	18
3. Vyšetření.....	19
3.1. Popis (tabulka 3).....	19
3.1.1. Program imunologického sledování: Vyšetření na IgG protilátky, včetně neutralizujících protilátek.....	19
3.1.2. Imunologické vyšetření pro středně těžké a závažné infuzní reakce: IgG, IgE, aktivace komplementu a vyšetření sérové koncentrace tryptázy .....	19
3.1.3. Kožní vyšetření .....	20
3.1.4. Vyšetření na cirkulující imunokomplexy .....	20
3.2. Postup vyšetření .....	22
4. Těhotenství a kojení.....	24
5. Registr pacientů s Pompeho nemocí .....	24

6. Literatura.....	25
7. Přílohy .....	27
Příloha 1. Příprava přípravku Myozyme.....	27
Příloha 2. Podání přípravku Myozyme .....	30
Příloha 3. Uchovávání přípravku Myozyme.....	31

## ZKRATKY

AE	Nežádoucí příhoda
ALT	Alaninaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
CIC	Cirkulující imunokomplexy
CK	Kreatinkináza
CRIM	Zkříženě reagující imunologický materiál
ERT	Enzymová substituční terapie
GAA	Kyselá $\alpha$ -glukosidáza
HCP	Zdravotnický pracovník
IAR	Reakce související s infuzí
IOPD	Infantilní forma Pompeho nemoci
i.v.	Intravenózní
LOPD	Pozdní forma Pompeho nemoci
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. Vzdělávat a, pokud je to možné, 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 informace o programu speciálního bezplatného testování vzácných onemocnění Sanofi na imunologické vyšetření.

Úplnou informaci o přípravku obsahuje Souhrn údajů o přípravku (SmPC). Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/.](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)

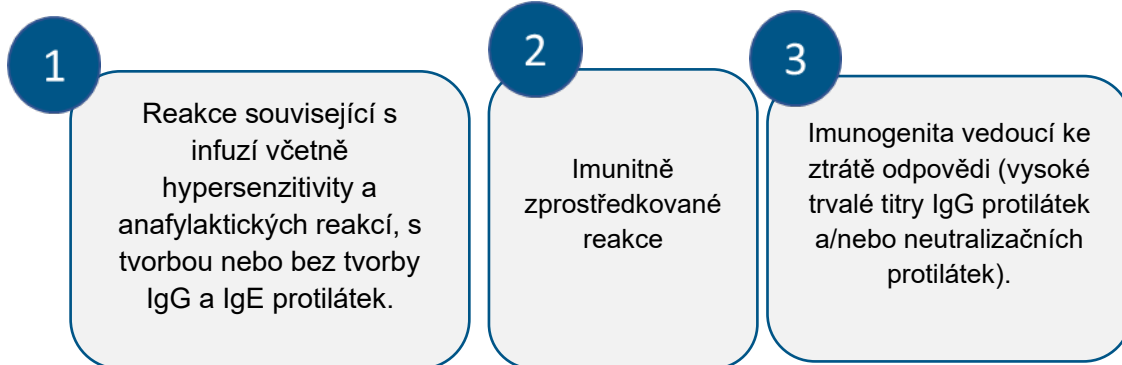
## Myozyme a Pompeho nemoc

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 lyzozomů, 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 pediatrických 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 důležitá 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 a doporučení

Společnost Sanofi zavedla program postmarketingového imunologického dohledu pro přípravek Myozyme s cílem stanovit rozsah tvorby protilátek vzniklých při podání, resp. proti přípravku Myozyme a jejich případný klinický dopad (viz bod 3). Níže uvedené shrnutí je podrobně popsáno v bodech 1 a 3.

1. Před zahájením první infuze odeberte výchozí vzorky séra.
2. Pravidelně monitorujte pacienty na tvorbu IgG protilátek na základě jejich klinického fenotypu.
  - a. U pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci (IOPD) pravidelné sledování během prvního roku léčby (příklad: každé 3 měsíce) a následné sledování v závislosti na klinických výsledcích a hladinách titrů protilátek.
  - b. U pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci (LOPD) by měl být vývoj protilátek vyhodnocen do 6 měsíců od zahájení léčby a následné sledování by mělo být klinicky odůvodněné na základě bezpečnosti a účinnosti.
3. Odeberte vzorky pro testování inhibice absorpce nebo aktivity enzymu, pokud u pacientů dojde k poklesu klinického efektu navzdory pokračující léčbě přípravkem Myozyme.
4. Proveďte 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 informace o programu speciálního testování vzácných onemocnění Sanofi. Tento program poskytuje služby testování imunogenity protilátek IgG a nežádoucích účinků. Tyto služby jsou poskytovány zdarma (viz bod 3).

V případě otázek ohledně odběrových a přepravních boxů ke stanovení protilátek nebo ohledně dalších testů týkajících se přípravku Myozyme prosím kontaktujte společnost Sanofi s.r.o., e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com), tel.: 233 086 111.

## 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 zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz). Protože se hlášení týká biologického léčiva, je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.*
- *Tato informace může být také hlášena společnosti Sanofi s.r.o.:*

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6  
tel.: 233 086 111  
e-mail: [PRG.CZ.PHV@sanofi.com](mailto:PRG.CZ.PHV@sanofi.com)

- **Pro informace o tom, jak získat přístup ke službám programu speciálního testování vzácných onemocnění Sanofi nebo jiných otázek souvisejících s vyšetřením pro přípravku:**

Prosím kontaktujte: Sanofi s.r.o., tel.: 233 086 111, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com).

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

Prosím kontaktujte: Sanofi s.r.o., tel.: 233 086 111, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com).

# 1. Popis rizik spojených s přípravkem Myozyme

Mezi identifikovaná bezpečnostní rizika léčby přípravkem Myozyme (alglukosidáza alfa) patří:

- reakce související s infuzí (IAR), včetně hypersenzitivity a anafylaktických reakcí, s tvorbou nebo bez tvorby IgG a IgE protilátek,
- imunitně zprostředkované reakce,
- imunogenita vedoucí ke ztrátě odpovědi (vysoké titry IgG protilátek a/nebo neutralizačních protilátek).

## 1.1. Reakce související s infuzí, včetně hypersenzitivních a anafylaktických reakcí s tvorbou nebo bez tvorby IgG a IgE protilátek

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 ještě není zcela objasněn; existuje několik možných vysvětlení (tabulka 1)<sup>1,2</sup>:

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

- Reakce zprostředkované IgE
- Reakce zprostředkované IgG s aktivací komplementu
- Uvolnění cytokinů prostřednictvím neobjasněného mechanismu
- Nespecifické imunogenní mechanismy, které nejsou doposud známé
- Přímá stimulace žírných buněk způsobená lékem a spojená s uvolněním histaminu
- Vyšší rychlost infuze, tj. nálož bílkovin za kratší dobu

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)<sup>3,4,5,6</sup>. 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 známek a příznaků, zejména respirační, kardiovaskulární, edematózní a/nebo kožní povahy. Další informace o hypersenzitivitě a anafylaktických reakcích lze nalézt v souhrnu údajů o přípravku (SmPC), dostupném na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv, zde: [SÚKL - Přehled léčiv \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz)

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.



## IAR a imunogenita

V klinických studiích se u většiny pacientů s Pompeho nemocí (přibližně 90 %) vytvořily protilátky IgG proti přípravku Myozyme obvykle do 3 měsíců od zahájení léčby<sup>3,4,5,6</sup>. Protilátky se vytvořily u podobného podílu pacientů léčených v komerčním prostředí. U většiny pacientů byla pozorována tendence ke snižování titrů IgG protilátek v průběhu času.

Nebyla pozorována korelace mezi nástupem IAR a dobou tvorby IgG protilátek. IAR se mohou vyskytovat ve všech hladinách titrů protilátek, nicméně byl pozorován trend častějšího výskytu IAR s vyššími titry IgG protilátek<sup>3,4,7</sup>. U pacientů s IOPD léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) byla pozorována tendence k tvorbě vyšších titrů IgG protilátek. Zdá se, že u pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci, u nichž se vyvinou vysoké titry protilátek, je vyšší riziko častějšího vzniku IAR (5). Ve studii LOPD však nebyla zjištěna zjevná souvislost mezi vyššími titry IgG a výskytem IAR<sup>3,4</sup>.

U pacientů, u nichž se vyvinuly IgE protilátky proti přípravku Myozyme, je zřejmě vyšší riziko výskytu IAR a/nebo anafylaktických reakcí při opětovném podání přípravku Myozyme. Proto by tito pacienti měli být během podávání přípravku Myozyme pečlivěji sledováni. Některým IgE pozitivním pacientům byl úspěšně znovu podán přípravek Myozyme s použitím pomalejší infuze při nižších počátečních dávkách a nadále dostávali přípravek Myozyme pod přísným klinickým dohledem<sup>8,9</sup>.

U pacientů se středně závažnými až závažnými a opakujícími se IAR by měly být vyšetřeny specifické IgG a IgE protilátky proti přípravku Myozyme a také kožní testy, které jsou citlivější opatření k detekci IgE protilátek, které se doporučuje u pacientů, u nichž se vyskytly významné reakce přecitlivělosti (viz bod 3). Není známo, u koho se vyvinou bezprostřední reakce přecitlivělosti (IgE pozitivní) na přípravek Myozyme.

U pacientů, u nichž došlo k výskytu závažných hypersenzitivních reakcí (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 2 uvádí přehled pacientů se zvýšeným rizikem komplikací spojených s IAR.

**Tabulka 2. 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 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 známek a příznaků, jako jsou glomerulonefritida, hematurie, proteinurie, papulózní vyrážka, erupce podobné purpře, artritida, serozitida a vaskulitida <sup>10,11</sup>.

Reakce se obvykle vyvinou během 7 až 10 dnů po infuzi antigenu, počínaje některými příznaky podobnými 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 ( $\geq 102\,400$ ), 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 vede ke ztrátě odpovědi (vysoké titry IgG protilátek a/nebo neutralizačních protilátek)

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) <sup>5</sup>.

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

Vliv tvorby IgG protilátek na účinnost přípravku Myozyme byl hodnocen v klinických studiích a během let zkušeností po uvedení přípravku na trh. V klinických studiích se u většiny pacientů vytvořily protilátky IgG proti  $\alpha$ -glukosidáze alfa a sérokonverze se obvykle objevila do 3 měsíců od zahájení léčby.

Klinický dopad IgG protilátek na účinnost přípravku Myozyme je multifaktoriální, avšak k němu přispívá vývoj vysokých a trvalých titrů IgG (HSAT).

1. Pokud jde o **IOPD**, byla u pacientů léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) pozorována tendence k vyššímu titru IgG protilátek <sup>5</sup>.
  - U pacientů léčených přípravkem Myozyme byl prokázán špatný výsledek vývoje HSAT. HSAT byly definovány jako titry  $\geq 51\ 200$  ve 2 nebo více časových bodech po 6 měsících léčby přípravkem Myozyme, které od sebe dělilo nejméně 12 týdnů.
  - Dále je rizikovým faktorem pro vznik HSAT stav CRIM (zkřížený reaktivní imunologický materiál: endogenní protein GAA). Toto riziko je vyšší u CRIM negativních pacientů ve srovnání s CRIM pozitivními pacienty a přispívá ke špatnému výsledku. Takto prodloužená HSAT by mohla mít za následek suboptimální dávkování léku pacientům v důsledku tvorby imunitního komplexu. HSAT se vyskytla také u omezeného počtu CRIM pozitivních pacientů <sup>13,14,15</sup>.
2. Pokud jde o pacienty s **LOPD**, u většiny z nich se titry protilátek v průběhu času buď stabilizovaly, nebo klesaly. Pacienti s LOPD produkují endogenní enzym a jsou považováni za CRIM pozitivní. Tito pacienti obecně nejsou ohroženi rozvojem HSAT a jen velmi málo z nich vytváří vysoké titry ADA, které pak v průběhu času klesají. Vliv IgG protilátek je tedy u pacientů s LOPD omezenější <sup>3,7</sup>.

Malý počet pacientů s pozitivním IgG, kteří byli léčeni přípravkem Myozyme v klinických studiích a/nebo po uvedení přípravku na trh, byl při testování in vitro pozitivní na inhibici aktivity enzymu a/nebo absorpci. Klinický význam inhibice in vitro je nejasný. Pacienti s pozitivní inhibicí vychytávání měli obecně vyšší titry IgG protilátek než pacienti, kteří zůstali negativní na inhibici vychytávání ve studiích s časným a pozdním nástupem. Dosud nebyl zjištěn žádný vztah mezi stavem inhibice a nežádoucími účinky. Vliv vzniku inhibičních protilátek na dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme není zcela objasněn.

U některých pacientů s IOPD léčených přípravkem Myozyme se vyvinuly zejména ty neutralizační protilátky, které inhibují buněčné vstřebávání léčiva, a které byly obecně spojeny s vysokými titry ADA. U CRIM negativních pacientů s IOPD existuje riziko vzniku HSAT a neutralizačních protilátek s dokumentovanou ztrátou klinické odpovědi <sup>13,14,15</sup>.

Další informace o vyšetřeních na IgG protilátky a inhibiční protilátky jsou uvedeny v bodě 3.

### 1.3.2. Imunomodulace u pacientů s IOPD: přínosy a rizika

Údaje o imunogenitě z klinických studií a publikované literatury u pacientů s CRIM negativním pediatrickým onemocněním (IOPD) naznačují, že podávání v režimu indukce imunitní tolerance (ITI) pacientům naivním na přípravek Myozyme (profylaktická ITI) může být účinné v prevenci nebo snížení rozvoje vysokého titru přetrvávajících protilátek (HSAT) proti přípravku Myozyme. Údaje od malého počtu pacientů s HSAT, s neutralizační aktivitou nebo bez ní, ukázaly omezený účinek léčby ITI. Lepší léčebné odpovědi byly pozorovány u mladších pacientů s méně pokročilým onemocněním, kteří dostali profylakticky ITI před rozvojem HSAT, což naznačuje, že časná zahájení léčby ITI může vést ke zlepšení klinických výsledků <sup>13,14,15</sup>. Režimy ITI lze přizpůsobit individuálním potřebám pacientů (viz SmPC, bod 5.1).

Pacienti s Pompeho nemocí jsou ohroženi respiračními infekcemi v důsledku postupného postižení dýchacích svalů. U pacientů s Pompeho nemocí léčených imunosupresivou se může dále zvyšovat riziko vzniku závažných infekcí a doporučuje se ostražitost. U některých z těchto pacientů byly pozorovány smrtelné a život ohrožující respirační infekce.

### ***Hlavní body***

- Vzhledem k tomu, že Myozyme je terapeutický protein, existuje možnost imunologické reakce. Protilátky IgG proti alglukosidáze alfa se obvykle vytvoří do 3 měsíců od zahájení léčby.
- IAR s a/nebo bez rozvoje IgG nebo IgE protilátek, 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.
- Pacienti, u kterých se objeví IgE protilátky, by měli být během podávání přípravku Myozyme pečlivěji sledováni, protože se zdá, že je u nich 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 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 vyšší 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 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).

Expozice beta-blokátorům může zhoršit anafylaktické reakce a je relativní kontraindikací, pokud je pacient ohrožen anafylaxií. Beta-blokátory jsou rovněž relativní kontraindikací pro podání epinefrinu/adrenalinu <sup>18,19,22</sup>.

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

**Použití antihistaminik k předlčení 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 zvládnání anafylaktických reakcí <sup>21</sup>.

### 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. 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, doporučuje 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\* (2,16.,17)

- 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, doporučuje 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 změřit vitální funkce.**

### Doporučená léčba pro mírné až středně těžké reakce

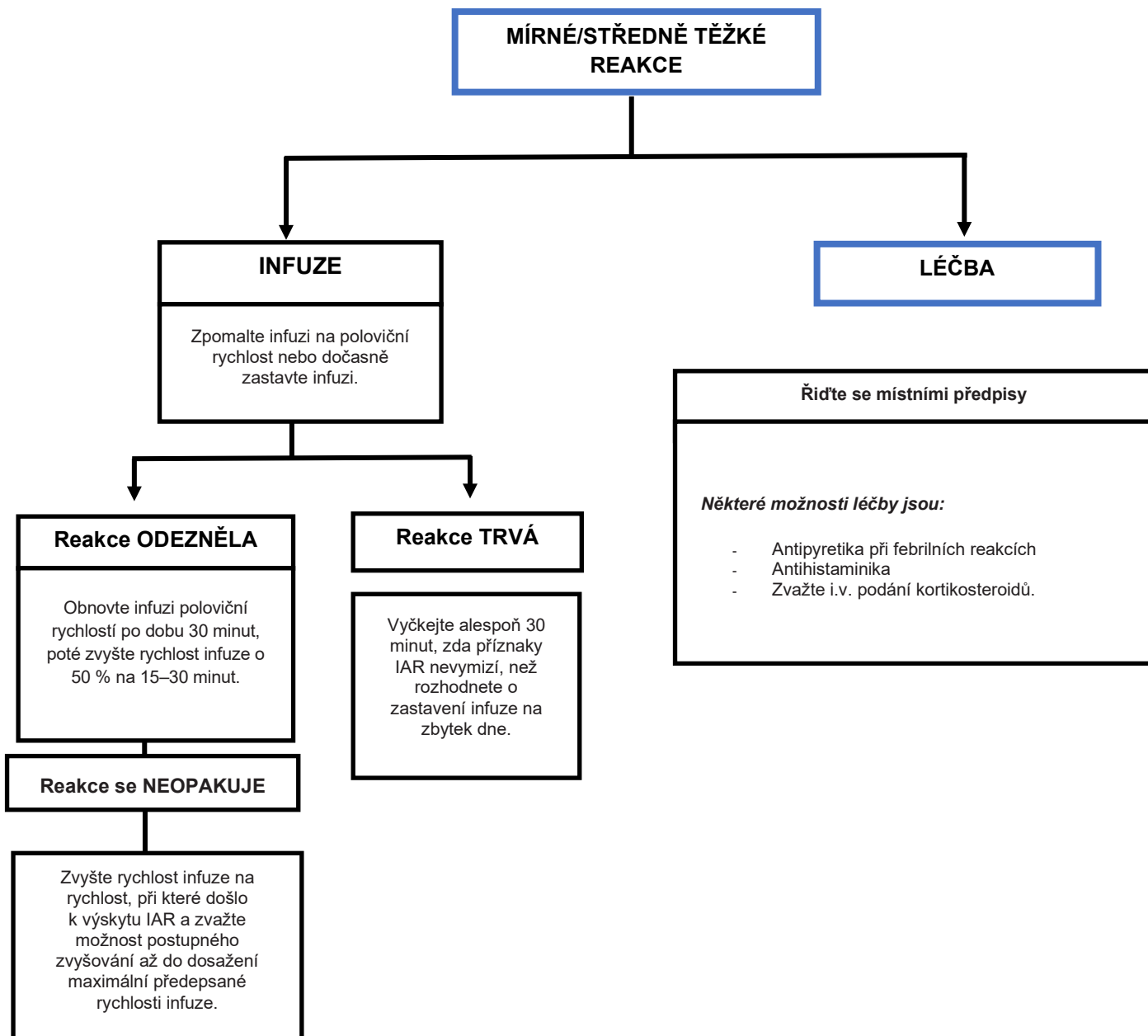
- V případě febrilních reakcí podávejte antipyretika.
- Aplikujte dávku antihistaminika [H1-blokátoru] podle věku.
- Zvažte podání nitrožilních (i.v.) kortikosteroidů.
- Podejte i.v. tekutiny dle potřeby pro udržení normálních vitálních funkcí (např. krevního tlaku).

*\*Tyto definice slouží pouze jako vodítko založené na standardní terminologii CDSIC SDTM v 3.1.1. Celkové posouzení závažnosti je na uvážení ošetřujícího lékaře*

*Mírná: AE typu A, která je obvykle přechodná a může vyžadovat pouze minimální léčbu nebo terapeutický zákrok. Událost obecně nenarušuje běžné každodenní činnosti.*

*Středně těžká: AE typu A, která se obvykle zmírňuje dodatečnou specifickou terapeutickou intervencí. Příhoda narušuje běžné každodenní činnosti, což způsobuje nepříjemné pocity, ale nepředstavuje žádné významné nebo trvalé riziko poškození účastníků výzkumu.*

Obrázek 1. Klinický management mírných až středně těžkých reakcí



### 2.2.3. Závažné reakce: hypersenzitivní / anafylaktické reakce, včetně anafylaktického šoku a hypersenzitivní reakce zprostředkované IgE (17, 18, 22,)

**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 k 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 mít neustále 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 známek a příznaků hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí může pomoci při efektivním managementu pacientů a předcházet možným významným nebo nezvratným 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**

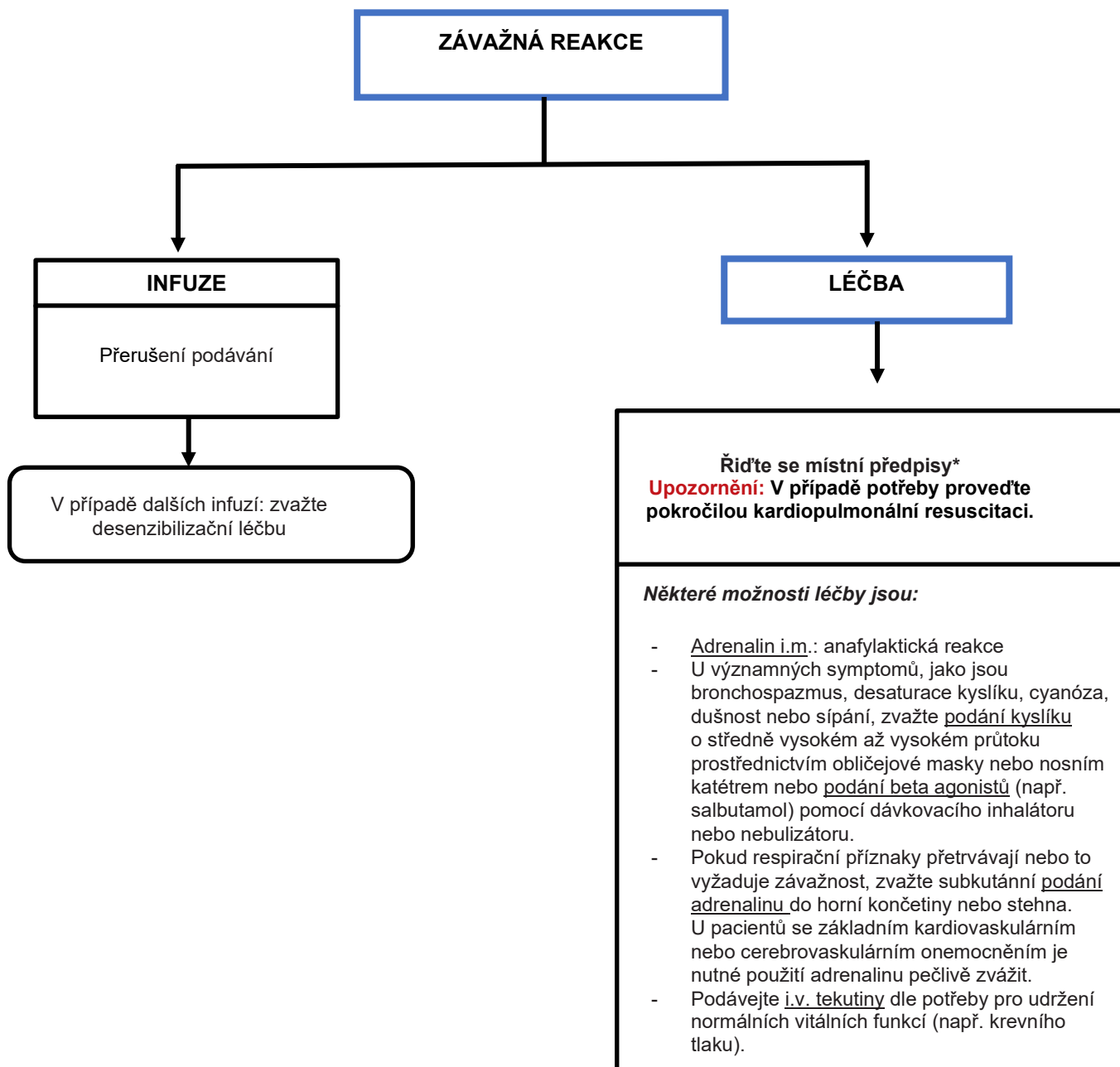
1. Aplikace přípravku Myozyme by měla být okamžitě přerušena a zahájena odpovídající léčba, jak je popsáno níže.
  - Pro anafylaktické, život ohrožující reakce je obecně indikováno intramuskulární (i.m.) podání **adrenalinu** v oblasti horní končetiny nebo stehna, při respektování kontraindikací adrenalinu.
  - 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 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-adrenergických receptorů a vazopresory** s nulovým, nebo minimálním beta-adrenergickým účinkem pro maximalizaci inotropické podpory a minimalizaci chronotropie u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií.
  - V případě potřeby proveďte pokročilou **kardiopulmonální resuscitaci**.



2. 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.

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**



### 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 3)

V rámci obecného peregistračního sledování bezpečnosti zahájila společnost Sanofi program imunologického sledování přípravku Myozyme s cílem zjistit rozsah tvorby protilátek proti přípravku Myozyme a pochopit případný klinický dopad. V současné době nejsou na trhu k dispozici žádné testy na protilátky proti přípravku Myozyme; společnost Sanofi však poskytuje bezplatnou službu testování (viz tabulka 3).

Pro informace o tom, jak získat přístup k tomuto testování se obraťte na: Sanofi s.r.o., tel.: 233 086 111, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com).

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

Jak je popsáno v části 1, vývoj IgG může být u některých pacientů spojen s IAR a vývoj HSAT byl spojen se špatnými výsledky účinnosti, zejména u pacientů s infantilním začátkem. Proto jsou navržena níže uvedená doporučení pro testování IgG.

##### Doporučení:

- 1) Odběr základního vzorku séra před první infuzí.
- 2) Pravidelné sledování tvorby IgG protilátek na základě klinického fenotypu pacientů.
  - a) U pacientů s IOPD pravidelné sledování během prvního roku léčby (příklad: každé 3 měsíce) a následné sledování v závislosti na klinických výsledcích a hladinách titru protilátek.
  - b) U pacientů s LOPD tvorba protilátek během 6 měsíců po zahájení léčby a následné sledování podle klinických důvodů na základě bezpečnosti a účinnosti. Testování na inhibiči absorpce nebo aktivity enzymu, pokud u pacientů dojde ke snížení klinického přínosu navzdory pokračující léčbě přípravkem Myozyme.

#### 3.1.2. Imunologické vyšetření pro středně těžké a závažné infuzní reakce: IgG, IgE, aktivace komplementu a vyšetření sérové koncentrace tryptázy

Testování IgG a IgE protilátek je obvykle prováděno u středně těžkých či závažných nebo recidivujících infuzních reakcí (IAR) připomínajících hypersenzitivní reakce. Někteří pacienti byli pozitivní na specifické IgE protilátky proti přípravku Myozyme 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 IgG a IgE protilátek, aktivaci komplementu a stanovení koncentrace tryptázy v séru:

- Vzorky pro aktivaci komplementu a vyšetření sérové tryptázy musí být odebrány 1-3 hodiny po začátku infuzní reakce.
- Vzorky pro vyšetření IgE musí být odebrány nejméně 72 hodin po ukončení infuze.
- Vzorky pro IgG by měly být v ideálním případě odebrány v době nejnižší úrovně, tedy před další infuzí.

Pro informace o tom, jak získat přístup ke službám programu speciálního testování pro vzácná onemocnění společnosti Sanofi se obraťte na: Sanofi s.r.o., tel.: 233 086 111, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)

### 3.1.3. Kožní vyšetření

Kožní vyšetření lze provést na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře u pacientů, u nichž došlo k infuzní reakci (IAR), a kteří splňují následující kritéria (tabulka 3):

- A.** IAR připomínají reakci zprostředkovanou IgE a současně jsou přítomny přetrvávající příznaky, jako jsou bronchospasmus, hypotenze a/nebo kopřivka, které vyžadují intervenci NEBO jakékoliv jiné známky a příznaky, které ošetřující lékař považuje za relevantní.
- B.** 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.

### 3.1.4. Vyšetření na cirkulující imunokomplexy

V případě, že pacient během aplikace přípravku Myozyme vykazuje známky a příznaky 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.

**Tabulka 3. 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>IgGneutralizující 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

<sup>a</sup> Program speciálního testování vzácných onemocnění společnosti Sanofi se společností LabCorp nabízí bezplatně služby zahrnující odběr, balení a expedici vzorků krve do centrální laboratoře společnosti LabCorp. Tato služba se vztahuje na všechny testy provedené v rámci vyšetření IAR (včetně IgG, IgE protilátek, neutralizujících protilátek, aktivace komplementu a koncentrace tryptázy v séru) a na všechny klinické vzorky pro rutinní sledování IgG. Kožní testy se obvykle provádí lokálně.

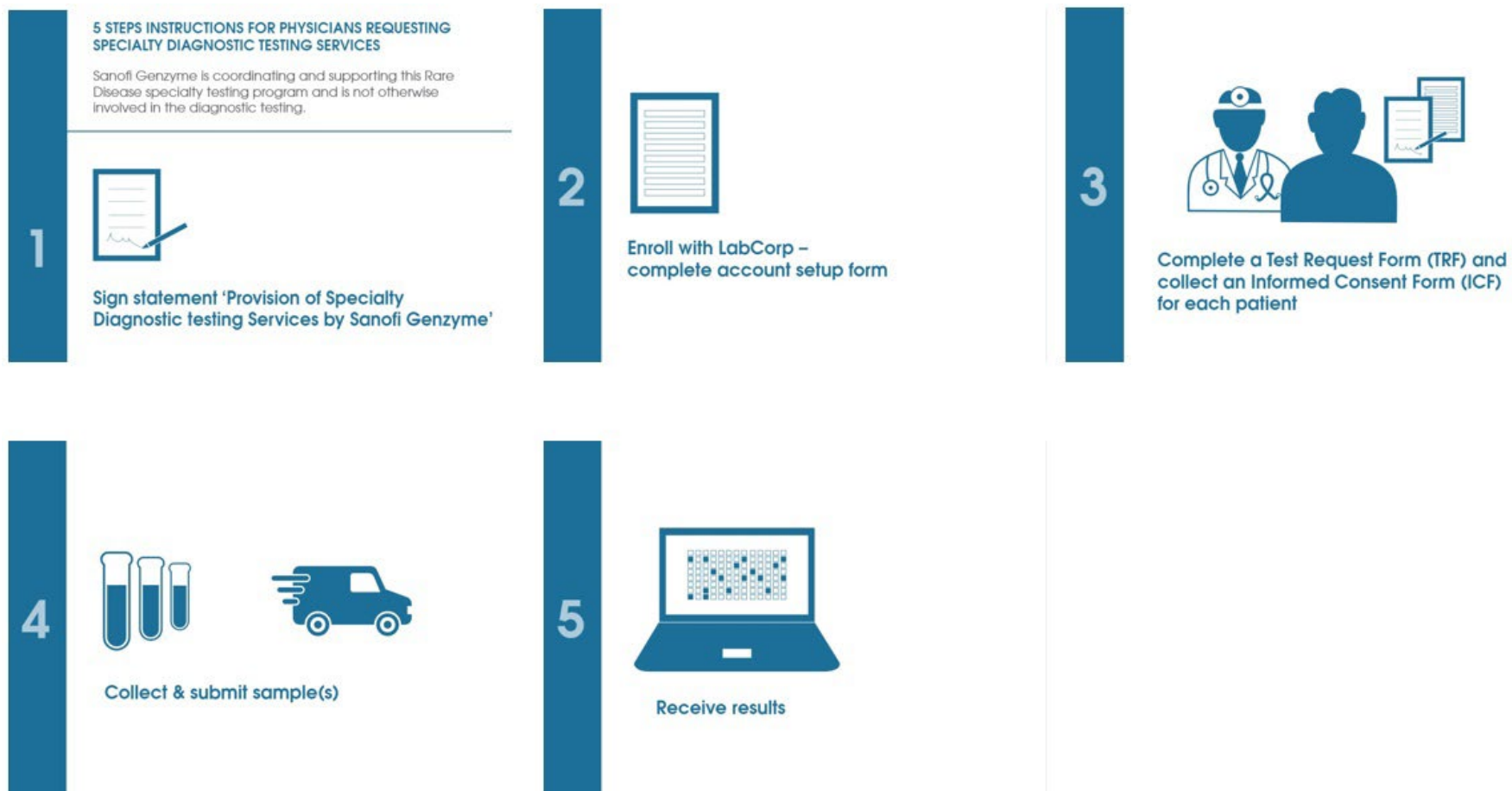
<sup>b</sup> Zdokumentujte čas a datum odebrání vzorku.

<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, neutralizujících protilátek, aktivace komplementu 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**



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

## 4. Těhotenství a kojení

Údaje o použití přípravku Myozyme u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (SmPC bod 5.3). Přípravek Myozyme by se neměl používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu přípravkem Myozyme (SmPC bod 4.6).

Omezené údaje naznačují, že se Myozyme vylučuje do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích. U kojeného dítěte se neočekává žádný klinický účinek vzhledem k nízkému přestupu do mateřského mléka a nízké biologické dostupnosti. Kojení během léčby přípravkem Myozyme lze proto zvážit. Jako preventivní opatření lze zvážit přerušení kojení na prvních 24 hodin po léčbě.

Informace o expozici léku během těhotenství je nutno hlásit místnímu oddělení farmakovigilance společnosti Sanofi 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 Sanofi bude sledovat všechny hlášené případy těhotenství, aby mohla získat, přezkoumat a sdělovat informace o bezpečnosti v těhotenství. Společnost 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 <https://www.registrynxt.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. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406.
4. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
8. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease [published online ahead of print, 2023 Jan 9]. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
9. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmey SM, Milleson C, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE.* 2013;8(6): e67052.
14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015 Jul;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.

15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight*. 2017 Aug;2(16):94328.
16. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
17. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
19. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
20. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
22. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 1999;83(6):665–700.
23. 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:**

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



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

#### Postup přípravy:

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. Vyjměte 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 společnost Sanofi s.r.o., tel.: 233 086 111.**  
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 a 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 zjištěného 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

- Pomalou 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.
- Odstraňte vzduch z infuzního vaku, aby se minimalizovala tvorba částic v důsledku citlivosti přípravku Myozyme na rozhraní vzruchu a kapaliny.
- Poté odeberte příslušný objem roztoku chloridu sodného na injekci o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Myozyme.
- 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.
- Promíchejte obsah infuzního vaku opatrným převrácením nebo jemným promnutím. Infuzním vakem netřepejte.
- Lahvičky jsou určeny na jedno použití. Nespotebovaný výrobek zlikvidujte.

## Příloha 2. Podání přípravku Myozyme

*Poznámka:* Přípravek Myozyme (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 vyšší 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 (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). *Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).*