

BROȘURĂ CU INFORMAȚII PRIVIND SIGURANȚA

Myozyme (alfa alglucozidază)

Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind riscurile asociate cu administrarea medicamentului Myozyme, gestionarea clinică a riscurilor și testarea imunologică

Sunteți încurajat să raportați orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare și toți pacienții sunt încurajați să se înscrie în Registrul pacienților cu boala Pompe

Versiune aprobată de ANMMDR în februarie 2022

CUPRINS

ABREVIERI.....	3
REZUMAT.....	4
1. Descrierea riscurilor asociate cu utilizarea medicamentului Myozyme	7
1.1. Reacții adverse asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice	7
1.2. Reacții mediate imun.....	8
1.3. Imunogenitate.....	9
1.3.1. Anticorpi de tip IgG anti-AGAur, inclusiv anticorpi inhibitori.....	9
1.3.2. Anticorpi de tip IgE anti-AGAur.....	10
1.4. Riscuri asociate cu administrarea concomitentă de imunomodulatoare.....	10
1.5. Insuficiență cardio-respiratorie acută asociată cu supraîncărcarea cu fluide.....	10
2. Abordarea terapeutică clinică a riscurilor identificate (2, 8–14).....	12
2.1. Etapa anterioară administrării perfuziei	12
2.2. Etapa de administrare a perfuziei de Myozyme	12
2.2.1. Viteza de perfuzie recomandată	12
2.2.2. Reacții adverse ușoare sau moderate (2, 8, 9)	13
2.2.3. Reacții grave: reacții de hipersensibilitate/anafilactice, inclusiv șoc anafilactic și reacție de hipersensibilitate mediată prin anticorpi de tip IgE (9, 10, 14)	15
2.3. Monitorizarea după terminarea administrării perfuziei	17
3. Testare	18
3.1. Descriere (tabelul 4)	18
3.1.1. Programul de imunosupraveghere: testarea prezenței anticorpilor de tip IgG, inclusiv a anticorpilor inhibitori	18
3.1.2. Testarea imunologică pentru reacții adverse asociate perfuziei: IgE, activarea complementului și testarea triptazei serice	19
3.1.3. Testarea cutanată (11, 12).....	19
3.1.4. Testarea prezenței complexelor imune circulante	19
3.2. Procedura de testare.....	22
4. Apel la raportarea de reacții adverse	24
5. Sarcina și alăptarea.....	24
6. Registrul Pompe	25
7. Referințe.....	26
8. Anexe	27
Anexa 1. Prepararea medicamentului Myozyme.....	27
Anexa 2. Administrarea medicamentului Myozyme.....	30
Anexa 3. Păstrarea medicamentului Myozyme	31

ABREVIERI

EA	Eveniment advers
ALT	Alanin aminotransferază
AST	Aspartat aminotransferază
CIC	Complex imun circulant
CK	Creatinkinază
CRIM	<i>Cross Reactive Immunologic Material</i> (material imunologic cu reacție încrucișată)
TSE	Tratament de substituție enzimatică
AGA	α -glucozidază acidă
FG	Farmacovigilență globală
PDS	Profesionist din domeniul sănătății
RAP	Reacție adversă asociată perfuziei
i.v.	Intravenos
AGAUr	Alfa-glucozidază acidă umană recombinată
BIS	Broșură cu informații privind siguranța
RCP	Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMAT

Scopul broșurii cu informații privind siguranța

Broșura cu informații privind siguranța (BIS) pentru medicamentul Myozyme (alfa alglucozidază) este un material educațional suplimentar, destinat medicilor implicați în tratamentul pacienților cu boala Pompe, cărora li se administrează Myozyme. Medicii curanți pot pune acest material la dispoziția altor profesioniști din domeniul sănătății (PDS) implicați în tratamentul bolii, după caz (farmaciști, medici din alte specialități, alergologi, asistente medicale). Principalele scopuri ale BIS sunt:

1. Să reducă la minimum riscurile asociate tratamentului cu Myozyme
2. Să îndrume PDS în privința abordării terapeutice a acestor riscuri
3. Să îndrume PDS să efectueze teste imunologice care vor ajuta la caracterizarea suplimentară a mecanismului posibil pentru apariția reacțiilor adverse asociate perfuziei (RAP) și a reacțiilor de hipersensibilitate.

De asemenea, BIS oferă informații despre Programul de Testare Specializată a Bolilor Rare al companiei Sanofi-Genzyme care este gratuit pentru testarea imunologică.

Medicamentul Myozyme și boala Pompe

Boala Pompe face parte din tulburările de teaurizare lizozomală, deoarece este cauzată de o deficiență a α -glucozidazei acide (AGA), o enzimă care degradează glicogenul lizozomal la glucoză. Deficiența de AGA determină acumulare de glicogen și, în final, o rupere a lizozomilor, ceea ce duce la disfuncții celulare în numeroase țesuturi ale organismului, în special în fibrele musculare.

Myozyme conține substanța activă alfa alglucozidază [α -glucozidază acidă umană recombinată (AGAur)]. Myozyme este indicat în terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de α -glucozidază acidă). Myozyme este indicat la pacienții adulți, adolescenți și copii, indiferent de vârstă. Doza recomandată pentru Myozyme este de 20 mg/kg corp, administrată o dată la 2 săptămâni.

Descrierea riscurilor identificate

Au fost identificate următoarele riscuri asociate cu administrarea de Myozyme (citiți punctul 1 al BIS):



BIS furnizează o descriere completă a riscurilor identificate, asociate cu perfuzia de Myozyme, și îndrumări privind abordarea clinică a reacțiilor adverse (citiți punctul 2 al BIS).

Testarea imunologică

Compania Genzyme a implementat pentru Myozyme un program de supraveghere imunologică după punerea pe piață a medicamentului, pentru a determina amploarea formării anticorpilor la Myozyme și influența clinică a acestora, în cazul în care există (citiți punctul 3.1 al BIS).

- Se recomandă cu fermitate recoltarea de probe din plasmă la momentul inițial, înainte de administrarea primei perfuzii.
- Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați, în mod regulat, pentru apariția anticorpilor de tip IgG (citiți rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații suplimentare privind monitorizarea de rutină a anticorpilor de tip IgG).

- Se recomandă cu fermitate medicilor curanți să recolteze probe pentru testarea anticorpilor de tip IgE, activării complementului și triptazei de la pacienții care prezintă RAP moderate până la grave sau recurente, sugestive pentru reacții de hipersensibilitate.

BIS oferă informații despre Programul de Testare Specializată a Bolilor Rare al companiei Sanofi-Genzyme. Aceste servicii sunt disponibile gratuit (citiți punctul 3.2 al BIS).

Vă rugăm să vă adresați persoanei de contact a reprezentanței locale a companiei Sanofi-Genzyme sau Departamentului European de Servicii Medicale al companiei Sanofi-Genzyme (eumedicalservices@sanofi.com) pentru informații despre cum să accesați serviciile de Testare Specializată a Bolilor Rare ale companiei Sanofi-Genzyme sau pentru alte întrebări legate de efectuarea testului în cazul administrării Myozyme.

DATE CHEIE DE CONTACT

- **Pentru raportarea unui(unor) eveniment(e) advers(e) asociat(e) cu utilizarea de Myozyme și/sau pentru raportarea apariției unei sarcini în timpul utilizării Myozyme:**

Vă rugăm să vă adresați Departamentului Global de Farmacovigilență al Genzyme, o companie Sanofi:

Fax: +33 (0)1 60 49 70 70

E-mail: cl-cpv-receipt@sanofi.com

- **Pentru informații despre cum să accesați serviciile de Testare Specializată a Bolilor Rare ale companiei Sanofi-Genzyme sau pentru alte întrebări legate de efectuarea testului în cazul administrării Myozyme:**

Vă rugăm să vă adresați Departamentului de Servicii Medicale, al Genzyme Europe B.V.:

E-mail: EUMedicalServices@Sanofi.com

- **Pentru informații medicale despre boala Pompe sau referitoare la medicamentul Myozyme:**

Vă rugăm să vă adresați Departamentului pentru Informații Medicale, al Genzyme Europe B.V.:

Tel: + (31)35 699 1499

Fax: + (31)35 699 1403

E-mail: eumedinfo@genzyme.com

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să vizitați website-ul www.pompe.com.

- **Pentru orice informații referitoare la acest medicament**, vă rugăm să vă adresați reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele detalii de contact:

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Persoana de contact: Dr. Andrei Teodorescu

1. Descrierea riscurilor asociate cu utilizarea medicamentului Myozyme

Riscurile identificate privind siguranța în cazul tratamentului cu Myozyme (alfa alglucozidază) includ apariția reacțiilor adverse asociate perfuziei (RAP), inclusiv reacții de hipersensibilitate și șoc anafilactic care pune viața în pericol și/sau stop cardiac, reacții mediate imun, răspuns imunologic și insuficiență cardio-respiratorie acută asociată cu supraîncărcarea cu fluide.

1.1. Reacții adverse asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice

RAP este definită ca fiind orice eveniment advers (EA) care apare în timpul perfuziei sau în decurs de câteva ore după perfuzie și care este evaluată ca având o posibilă relație de cauzalitate cu administrarea medicamentului (Myozyme). Evenimentele asociate care apar în perioada de după administrarea perfuziei pot fi considerate RAP, după cum consideră raportorul. Mecanismul exact al RAP nu este complet înțeles. Tabelul 1 prezintă o listă cu posibilele mecanisme (1, 2):

Tabelul 1. Posibile mecanisme pentru RAP, inclusiv reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice

- Mediată de anticorpi de tip IgE
- Mediată de anticorpi de tip IgG, cu activarea complementului
- Eliberare de citokine, fără un mecanism clar
- Mecanism imunogen nespecific
- Stimulare directă a celulelor mastocitare de către medicament, cu eliberarea de histamină

În studiile clinice, apariția RAP a fost de aproximativ 50% la pacienții cu debut infantil al bolii, tratați cu Myozyme (administrat o perioadă de 52 de săptămâni), și de 28% la pacienții cu debut tardiv al bolii (administrat o perioadă de 18 luni). Se anticipează apariția RAP, având în vedere tabloul clinic al răspunsurilor imunogene la proteinele umane recombinat. În timp ce majoritatea reacțiilor au fost evaluate ca fiind ușoare până la moderate, unele reacții au fost grave. Anumiți pacienți din studiile clinice și anumiți pacienți care au utilizat medicamentul după punerea pe piață au dezvoltat șoc anafilactic și/sau stop cardiac în timpul perfuziei cu Myozyme, care au necesitat măsuri de susținere a funcțiilor vitale. În general, reacțiile apar în scurt timp de la inițierea perfuziei. Pacienții au prezentat un grup de semne și simptome, în special de tip respirator, cardiovascular, edematos și/sau cutanat (Tabelul 2).

Tabelul 2. Semne și simptome de hipersensibilitate/reacții anafilactice observate

Respiratorii	Cardiovasculare	Cutanate	La nivelul sistemului nervos	Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
bronhospasm, wheezing, stop respirator, detresă respiratorie, apnee, stridor, dispnee, scăderea saturației în oxigen, senzație de constricție la nivelul gâtului.	stop cardiac, hipotensiune arterială, bradicardie, tahicardie, cianoză, vasoconstricție, paloare, hiperemie facială, hipertensiune arterială.	urticarie, erupție cutanată tranzitorie, eritem, hiperhidroză.	amețeli, neliniște, cefalee, parestezii.	febră, greață, răcirea extremităților, senzație de căldură, disconfort toracic, durere în piept, edem facial, edem periferic, angioedem.

În plus, la unii pacienți tratați cu Myozyme, au fost observate reacții recurente care au constat în simptome asemănătoare gripei sau într-o asociere de evenimente, cum sunt febră, frisoane, mialgie, artralgie, durere sau fatigabilitate, care au apărut după administrarea perfuziei și au persistat, de obicei, câteva zile.

Pacienții care au prezentat RAP (și, în special, reacții anafilactice) trebuie tratați cu prudență atunci când se reia administrarea Myozyme. Pentru mai multe informații și îndrumări referitoare la administrarea perfuziei, vă rugăm să citiți punctul 2. Pentru mai multe informații referitoare la prepararea, administrarea și păstrarea Myozyme, vă rugăm să citiți anexele 1, 2 și, respectiv, 3.

Tabelul 3 prezintă o listă a pacienților care au un risc crescut de apariție a complicațiilor RAP.

Tabelul 3. Pacienți cu risc crescut de apariție a complicațiilor asociate cu RAP

<ul style="list-style-type: none"> • Pacienți cu o boală acută febrilă preexistentă. • Pacienți cu boala Pompe severă (pot avea funcția cardiacă și respiratorie compromisă, ceea ce poate predispuce la un risc mai mare de complicații grave ca urmare a reacțiilor asociate perfuziei). • Pacienți care dezvoltă anticorpi de tip IgE la Myozyme (au risc mai mare de apariție a anafilaxiei și a reacțiilor de hipersensibilitate grave). • Pacienți la care Myozyme se administrează cu viteză de perfuzie mai mare. • Pacienți cu debut infantil al bolii Pompe, care dezvoltă titruri mari de anticorpi de tip IgG. • Pacienți care au prezentat anterior RAP. • Pacienți care au întrerupt temporar tratamentul cu Myozyme (de exemplu, în timpul sarcinii).

1.2. Reacții mediate imun

La unii pacienți tratați cu Myozyme, au fost raportate reacții sistemice și cutanate grave, mediate imun ($<1/100$ și $\geq 1/1000$). Mecanismul potențial pentru apariția reacțiilor mediate imun constă în depunerea complexelor imune circulante de dimensiuni intermediare la nivelul țesuturilor și al endoteliului vascular, ceea ce determină inflamație și duce la apariția mai multor

semne și simptome clinice heterogene, cum sunt glomerulonefrită, hematurie, proteinurie, erupție cutanată papuloasă, erupții asemănătoare purperei, artrită, serozită și vasculită (3, 4).

Reacțiile sunt autolimitante și, de obicei, se manifestă în decurs de 7 până la 10 zile de la administrarea în perfuzie a antigenului, la început prin anumite simptome constituționale asemănătoare gripei: febră, mialgie, artralgie și erupție cutanată tranzitorie. Recuperarea clinică devine evidentă, de obicei, după 7 până la 28 zile.

La administrarea Myozyme, a fost raportată apariția de reacții cutanate grave, inclusiv leziuni cutanate ulcerative și necrozante, posibil mediate imun. Biopsia cutanată, efectuată la un pacient, a demonstrat depunerea anticorpilor anti-AGAur la nivelul leziunii.

La administrarea Myozyme, au fost observate reacții sistemice mediate imun, inclusiv posibile reacții de hipersensibilitate de tip III, mediate prin complexe imune. Aceste reacții au apărut după câteva săptămâni până la 3 ani de la inițierea perfuziilor de Myozyme.

La câțiva pacienți cu boala Pompe tratați cu Myozyme, care aveau titruri mari ale anticorpilor de tip IgG (≥ 102400), a fost observată apariția sindromului nefrotic. La acești pacienți, biopsia renală a evidențiat depuneri de complexe imune. Starea pacienților s-a ameliorat după întreruperea tratamentului.

Recomandare: La pacienții cu titruri mari de anticorpi de tip IgG, se recomandă efectuarea periodică a sumarului de urină.

1.3. Imunogenitate

Fiind o proteină utilizată în scop terapeutic, Myozyme are potențialul de a declanșa un răspuns imunologic, care implică formarea de anticorpi împotriva α -glucozidazei acide umane recombinante (anticorpi de tip IgG anti-AGAur și anticorpi de tip IgE anti-AGAur) (5).

1.3.1. Anticorpi de tip IgG anti-AGAur, inclusiv anticorpi inhibitori

În studiile clinice, majoritatea pacienților cu boala Pompe cu debut infantil sau cu debut tardiv au dezvoltat anticorpi de tip IgG la alfa alglucozidază, în general, în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului (6, 7). Procente similare de pacienți tratați cu Myozyme după punerea pe piață a medicamentului, au dezvoltat anticorpi de tip IgG anti-AGAur. La pacienții cu debut infantil, tratați cu o doză mai mare de Myozyme (40 mg/kg) a fost observată tendința de a dezvolta titruri mai mari de anticorpi de tip IgG și de a manifesta mai multe RAP.

Recomandare: Pacienții trebuie supravegheați, în mod regulat, pentru formarea anticorpilor de tip IgG.

S-a observat că anumiți pacienți care au dezvoltat titruri mari și susținute de anticorpi de tip IgG, inclusiv pacienți cu rezultat negativ pentru material imunologic cu reacție încrucișată (*Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM) (pacienți la care nu s-a detectat proteina endogenă AGA prin analiza Western blot), pot prezenta o diminuare a eficacității clinice a tratamentului cu Myozyme. La acești pacienți, cauza unui răspuns clinic slab este considerată a fi multifactorială.

Unii pacienți tratați cu Myozyme în cadrul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață a medicamentului au avut rezultate pozitive pentru inhibarea activității enzimice și/sau

absorbției. Nu este clară relevanța clinică a inhibării *in vitro*. Pacienții cu rezultate pozitive pentru inhibarea absorbției au avut, în general, titruri de anticorpi de tip IgG mai mari decât pacienții care au rămas negativi pentru inhibarea absorbției în cadrul studiilor efectuate la pacienți cu debut infantil și cu debut tardiv. Până în prezent, nu a fost stabilită o relație între statusul inhibării și apariția evenimentelor adverse. Influența dezvoltării de anticorpi inhibitori asupra siguranței și eficacității Myozyme pe termen lung nu a fost complet înțeleasă.

Vă rugăm să citiți punctul 3.1.1 pentru testarea anticorpilor de tip IgG și anticorpilor inhibitori.

1.3.2. Anticorpi de tip IgE anti-AGAur

Unii pacienți tratați cu Myozyme în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului, la care s-a efectuat evaluarea, au avut rezultate pozitive la testarea prezenței anticorpilor IgE specifici împotriva alfa alglucozidazei acide, dintre care unii au prezentat anafilaxie.

Testarea a fost efectuată, în mod obișnuit, în cazul apariției de RAP moderate, grave sau recurente, sugestive pentru reacțiile de hipersensibilitate. Testarea cutanată, o metodă mult mai sensibilă pentru detectarea de anticorpi de tip IgE, a fost, de asemenea, efectuată la anumiți pacienți. Toți pacienții s-au recuperat complet după apariția reacțiilor adverse. La unii dintre pacienți, tratamentul s-a reluat cu succes și s-a continuat administrarea de Myozyme utilizând o viteză de perfuzie mai mică și doze inițiale mai mici (în linie cu ghidurile de desensibilizare) și s-a continuat administrarea tratamentului sub supraveghere clinică atentă. Pacienții care dezvoltă anticorpi de tip IgE la alfa alglucozidază par să aibă un risc mai mare de apariție a RAP și/sau a reacțiilor anafilactice.

Recomandare: Pacienții care dezvoltă anticorpi de tip IgE trebuie supravegheați cu mai multă atenție în timpul administrării Myozyme, deoarece par să aibă un risc mai mare de apariție a RAP și/sau a reacțiilor anafilactice.

1.4. Riscuri asociate cu administrarea concomitentă de imunomodulatoare

Pacienții cu boala Pompe prezintă risc de apariție a infecțiilor respiratorii, din cauza efectelor progresive ale bolii asupra mușchilor respiratori. La câțiva pacienți, au fost administrate medicamente imunosupresoare, în condiții experimentale, în încercarea de a diminua sau preveni dezvoltarea de anticorpi la alfa alglucozidază. La unii dintre acești pacienți, a fost observată apariția de infecții respiratorii letale și care au pus în pericol viața. Prin urmare, tratamentul cu medicamente imunosupresoare la pacienții cu boala Pompe poate crește suplimentar riscul de apariție a unor infecții respiratorii grave și se recomandă prudență.

1.5. Insuficiență cardio-respiratorie acută, asociată cu supraîncărcarea cu fluide

Pacienții cu debut infantil și hipertrofie cardiacă preexistentă sunt expuși riscului. Pacienții cu o afecțiune preexistentă acută la momentul administrării perfuziei de Myozyme pot avea un risc mai mare de apariție a insuficienței cardio-respiratorii acute. S-au primit câteva raportări de supraîncărcare cu fluide.

La câțiva pacienți cu debut infantil și cu hipertrofie cardiacă preexistentă, s-a observat apariția insuficienței cardio-respiratorii acute, care a necesitat intubare și suport inotrop până la 72 ore de la administrarea perfuziei cu Myozyme, , posibil asociată cu supraîncărcarea cu fluide la administrarea intravenoasă de Myozyme.

Puncte cheie

- RAP pot apărea în timpul perfuziei sau pe parcursul orelor de după perfuzie. Reacțiile de hipersensibilitate/anafilactice, dintre care unele mediate de anticorpi de tip IgE, au fost raportate și, în general, au apărut, în timpul sau la scurt timp după începerea administrării perfuziei de Myozyme.
- În unele cazuri, au fost raportate reacții mediate imun, inclusiv reacții cutanate și sistemice grave.
- Deoarece Myozyme este o proteină cu scop terapeutic, există potențialul de a declanșa un răspuns imunologic. Anticorpii de tip IgG la alfa alglucozidază apar, în general, în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului.
- Pacienții trebuie supravegheați, în mod regulat, pentru formarea anticorpilor de tip IgG.
- Unii dintre pacienții tratați cu Myozyme, la care s-a efectuat evaluarea, au avut rezultate pozitive la testarea prezenței anticorpilor de tip IgE specifici împotriva alfa alglucozidazei, dintre care unii au prezentat anafilaxie.
- Pacienții care dezvoltă anticorpi de tip IgE trebuie supravegheați cu mai multă atenție în timpul administrării Myozyme, deoarece par să aibă un risc mai mare de apariție a RAP și/sau a reacțiilor anafilactice.

2. Abordarea terapeutică clinică a riscurilor identificate (2, 8–14)

2.1. Etapa anterioară administrării perfuziei

Înainte de inițierea TSE cu Myozyme (alfa alglucozidază), trebuie avute în vedere problemele medicale subiacente complexe ale bolii Pompe. Pacienții cu o afecțiune preexistentă acută în momentul administrării perfuziei de Myozyme par să aibă un risc mai mare de apariție a RAP. Înainte de administrarea Myozyme, trebuie evaluată cu atenție starea clinică a pacientului. Toți pacienții trebuie evaluați din punct de vedere clinic înainte de fiecare perfuzie cu Myozyme, pentru a exclude existența oricărei boli acute sau preexistente.

Trebuie evaluate cu atenție potențialele efecte pe termen scurt și lung ale administrării repetate, de lungă durată, de corticosteroizi, antihistaminice și antipiretice, în special, la copii și adolescenți. Recomandările privind dozele pentru astfel de tratamente trebuie să fie în linie cu rezumatele caracteristicilor produsului (RCP-urile) fiecărui medicament în parte.

Tratament prealabil la pacienții care au avut anterior reacții de hipersensibilitate mediate de anticorpi de tip IgE

- **La pacienții care au avut anterior o reacție de hipersensibilitate mediată de anticorpi de tip IgE, nu este recomandată utilizarea antihistaminicelor pentru tratamentul prealabil.** Antihistaminicele pot masca simptomele precoce ale unei reacții de hipersensibilitate (reacție cutanată), ceea ce face dificilă recunoașterea de către personalul medical implicat în efectuarea perfuziei a semnelor inițiale de avertizare și a necesității de a scădea viteza de perfuzie și/sau de a interveni în alt mod. În plus, în cazurile în care se eliberează cantități semnificative de histamină, administrarea de antihistaminice după eliberare sau ca premedicație nu va fi complet eficace în tratarea reacțiilor anafilactice (13).
- **Expunerea la blocante beta-adrenergice poate accentua reacțiile anafilactice și reprezintă o contraindicație relativă** atunci când un pacient prezintă risc de apariție a anafilaxiei. De asemenea, blocantele beta-adrenergice au o contraindicație relativă în cazul administrării de epinefrină/adrenalină (10, 11, 14).

2.2. Etapa de administrare a perfuziei de Myozyme

Orice recomandări trebuie utilizate numai orientativ. Deciziile finale privind tratamentul fiecărui pacient în parte aparțin medicului curant.

2.2.1. Viteza de perfuzie recomandată

- Se recomandă ca viteza inițială de perfuzie a Myozyme să nu fie mai mare de 1 mg/kg/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută cu câte 2 mg/kg/oră la interval de 30 de minute, după ce se stabilește toleranța pacientului la viteza de perfuzie, până la atingerea vitezei maxime de perfuzie recomandată de 7 mg/kg/oră. Semnele vitale trebuie măsurate la sfârșitul fiecărei trepte. Pacienții care au prezentat RAP trebuie tratați cu precauție în cazul reluării administrării de Myozyme.
- În cazul în care RAP pare a fi legată de viteza de perfuzie, se propun următoarea(e) modificare(ări) a(ale) schemei de administrare a perfuziei:
 - reduceți viteza maximă de perfuzie și/sau
 - prelungiți fiecare treaptă a vitezei de perfuzie cu 15-30 de minute

2.2.2. Reacții adverse ușoare sau moderate¹ (2, 8,9)

- Încetiniți viteza de perfuzie la jumătate din viteză sau opriți temporar perfuzia până la **ameliorarea sau dispariția** simptomelor.
 - Dacă **simptomele dispar**, reluați administrarea perfuziei la jumătate din viteza la care s-a produs RAP, timp de 30 de minute, urmată de creșterea vitezei de perfuzie cu câte 50% timp de 15 până la 30 de minute.
 - Dacă **simptomele nu reapar**, creșteți viteza de perfuzie la viteza la care a avut loc RAP și aveți în vedere creșterea în continuare a vitezei de perfuzie într-o manieră treptată, până se atinge viteza maximă.
- Dacă **simptomele persistă** în ciuda opririi temporare a perfuziei, se recomandă ca medicul curant să aștepte încă cel puțin 30 de minute pentru ca simptomele de RAP să se remită înainte de a decide să oprească perfuzia pentru restul zilei.

Exemplu:

În cazul în care pacientul prezintă RAP ușoare sau moderate, la o viteză de perfuzie de 5mg/kg/oră, reduceți viteza de perfuzie la 2,5 mg/kg/oră sau opriți temporar perfuzia și așteptați ca simptomele să dispară.

Dacă simptomele dispar, administrați perfuzia la o viteză de 2,5 mg/kg/oră timp de 30 de minute. Dacă este bine tolerată, creșteți viteza de perfuzie până la 3,75 mg/kg/oră pentru cel puțin 15 până la 30 de minute.

Dacă este bine tolerată, creșteți viteza de perfuzie la 5 mg/kg/oră și administrați timp de 15 până la 30 de minute.

Dacă este bine tolerată, creșteți viteza de perfuzie la viteza maximă de perfuzie recomandată, de 7 mg/kg/oră, și administrați la această viteză restul perfuziei, în funcție de tolerabilitate.

Semnele vitale trebuie măsurate la sfârșitul fiecărei trepte.

¹ Aceste definiții au numai scop orientativ, pe baza terminologiei standard din versiunea 3.1.1 a Study Data Tabulation Model (SDTM), elaborată de Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC). Evaluarea globală a severității rămâne la latitudinea medicului curant:

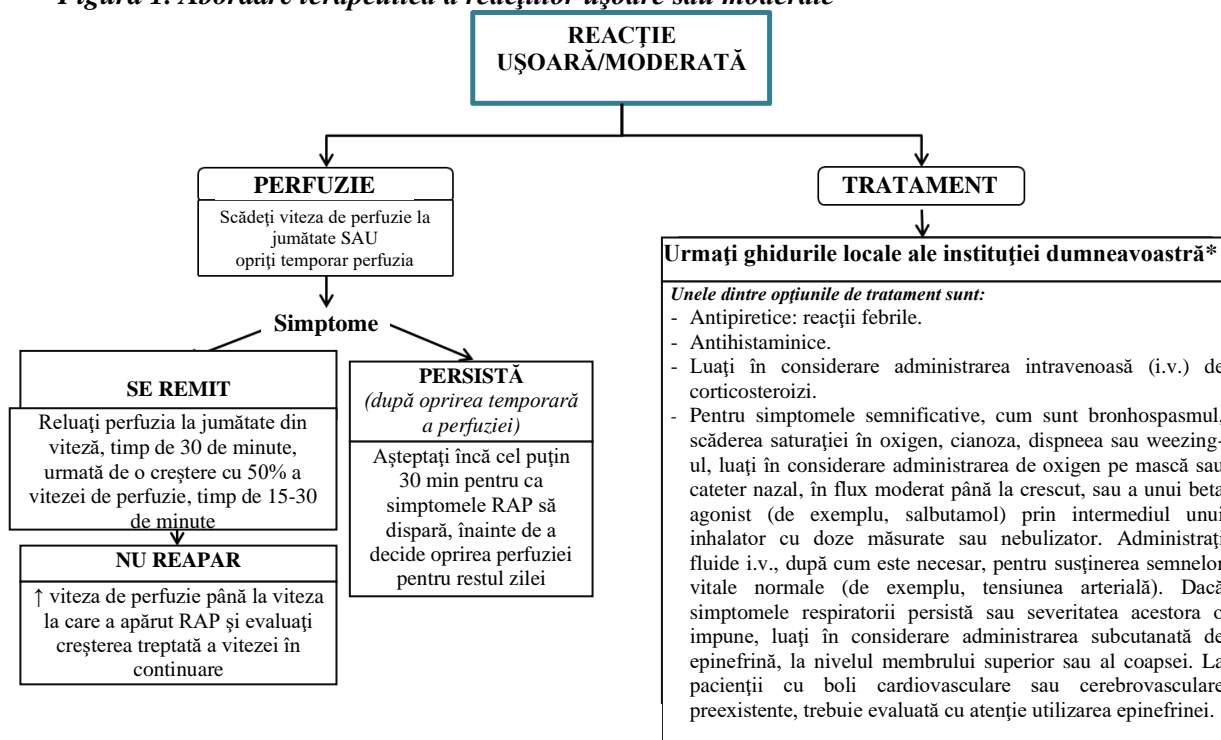
Ușoară: Un tip de EA care, de obicei, este tranzitoriu și poate necesita numai tratament sau intervenție terapeutică minime. În general, evenimentul nu influențează activitățile obișnuite, de zi cu zi.

Moderată: Un tip de EA care, de obicei, este ameliorat printr-o intervenție terapeutică specifică suplimentară. Evenimentul influențează activitățile obișnuite, de zi cu zi, provocând disconfort, dar nu prezintă un risc semnificativ sau permanent de a fi dăunător pentru participantul la studiu.

Recomandări pentru tratamentul reacțiilor ușoare până la moderate

- Administrați antipiretice pentru reacțiile febrile.
- Administrați doza de antihistaminice [blocante H1] adecvată vârstei.
- Luați în considerare administrarea intravenoasă (i.v.) de corticosteroizi.
- Pentru simptome semnificative, precum bronhospasm, scăderea saturației în oxigen, cianoză, dispnee sau wheezing, luați în considerare administrarea de oxigen în flux moderat până la crescut prin mască de oxigen sau cateter nazal, ori administrarea unui beta agonist (de exemplu, salbutamol), prin intermediul unui inhalator cu doze măsurate sau nebulizator.
- Dacă simptomele respiratorii persistă sau dacă severitatea o impune, luați în considerare administrarea subcutanată de epinefrină, la nivelul membrelor superioare sau a coapsei. Utilizarea de epinefrină trebuie evaluată cu multă atenție la pacienții cu boli cardiovasculare sau cerebrovasculare preexistente.
- Administrați fluide intravenos, în funcție de necesități, pentru menținerea semnelor vitale normale (de exemplu, tensiunea arterială).

Figura 1. Abordare terapeutică a reacțiilor ușoare sau moderate



* Contraindicațiile trebuie întotdeauna evaluate comparativ cu beneficiul sau necesitatea utilizării epinefrinei ca măsură de salvare a vieții, în cazul reacțiilor anafilactice care pun viața în pericol.

2.2.3. Reacții grave²: reacții de hipersensibilitate/anafilactice, inclusiv șoc anafilactic și reacție de hipersensibilitate mediată prin anticorpi de tip IgE (9, 10, 14)

Atenționare: În timpul administrării perfuziei de Myozyme la pacienți, a fost observată apariția de reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții anafilactice care pun viața în pericol, dintre care unele au fost mediate de anticorpi de tip IgE. Unii pacienți au dezvoltat șoc anafilactic și/sau stop cardiac în timpul administrării perfuziei de Myozyme, care au impus măsuri de susținere a funcțiilor vitale. În timpul administrării Myozyme, trebuie să fie ușor accesibile măsuri de suport medical, inclusiv **echipamente de resuscitare cardio-pulmonară**.

- Reacțiile anafilactice pun deseori viața în pericol, au debut acut, în decurs de câteva minute până la mai multe ore de la inițierea perfuziei. Chiar și în situația în care apar simptome ușoare inițial, trebuie recunoscută posibila progresie către un rezultat grav și chiar ireversibil. Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor grave de hipersensibilitate sau anafilactice, în timpul administrării Myozyme trebuie să fie ușor accesibile măsuri adecvate de suport medical, inclusiv echipamente de resuscitare cardio-pulmonară.
- Depistarea precoce a semnelor și simptomelor de hipersensibilitate sau reacții anafilactice poate contribui la abordarea terapeutică eficientă a pacienților și la prevenirea posibilelor rezultate semnificative sau ireversibile.

² Această definiție are numai scop orientativ, pe baza terminologiei standard din versiunea 3.1.1 a Study Data Tabulation Model (SDTM), elaborată de Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC). Evaluarea globală a severității rămâne la latitudinea medicului curant:

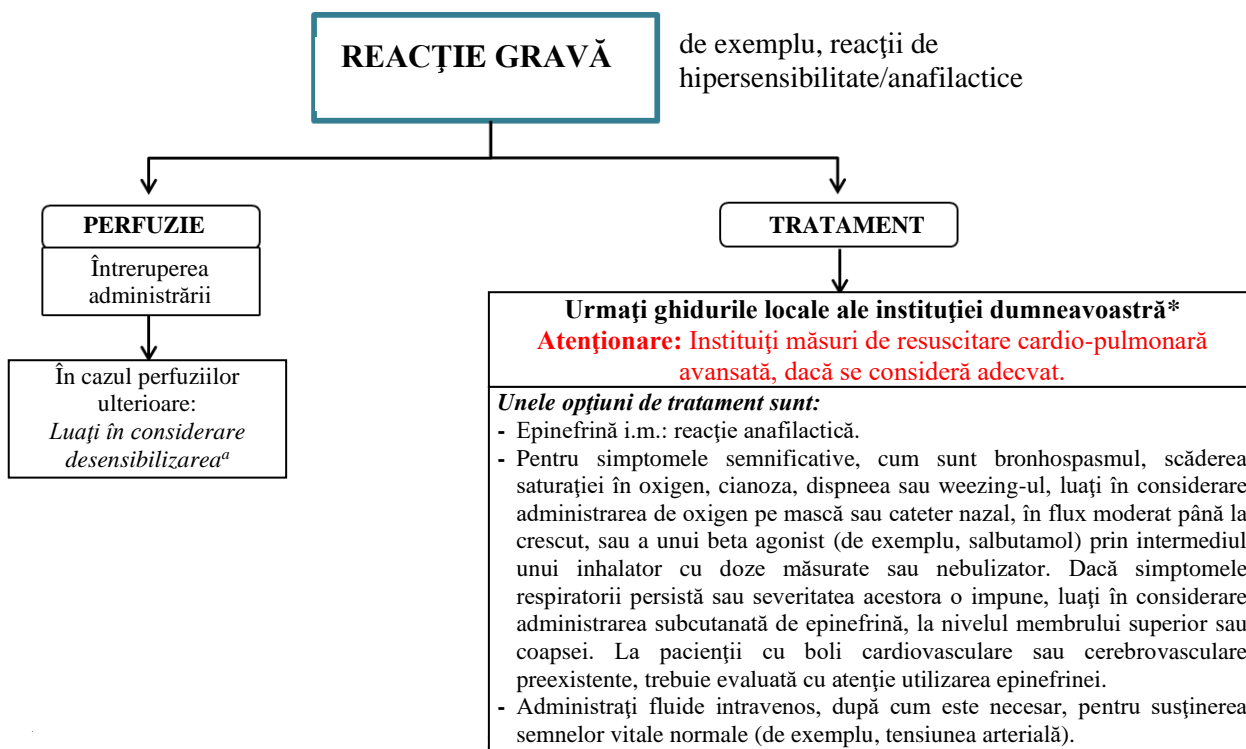
Grav: Un tip de EA care perturbă activitățile cotidiene sau afectează, în mod semnificativ, starea clinică sau poate necesita intervenție terapeutică intensivă.

- Este important să se recunoască fenomenul alergic cât mai devreme, astfel încât perfuzia să poată fi întreruptă, viteza să poată fi redusă și/sau să se ia o altă măsură corectivă.
- Trebuie evaluate riscurile și beneficiile reluării administrării de Myozyme după o reacție anafilactică sau o reacție de hipersensibilitate gravă. La unii pacienți s-a reluat și continuat administrarea de Myozyme sub supraveghere clinică atentă. În cazul în care se decide reluarea administrării medicamentului, se impun precauții speciale, având la dispoziție măsuri adecvate de resuscitare.
- Pacienții trebuie supravegheați pentru apariția reacțiilor sistemice mediate imun. Dacă apar reacții mediate imun, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Myozyme și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile reluării administrării Myozyme după o reacție mediată imun. La anumiți pacienți, reluarea tratamentului a fost efectuată cu succes și s-a continuat administrarea Myozyme sub supraveghere clinică strictă.

Recomandări privind tratamentul reacțiilor grave

- Trebuie avute în vedere întreruperea imediată a administrării de Myozyme și inițierea tratamentului medical adecvat, după cum este descris mai jos.
 - În cazul reacțiilor anafilactice care pun viața în pericol este indicată, în general, administrarea intramusculară de epinefrină, la nivelul membrului superior sau coapsei. Cu toate acestea, în general, trebuie acordată atenție contraindicațiilor de utilizare a epinefrinei. Contraindicațiile trebuie întotdeauna analizate comparativ cu beneficiul sau necesitatea de utilizare a epinefrinei ca măsură de salvare a vieții în cazul unei reacții anafilactice care pune viața în pericol. Pentru informații detaliate, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului epinefrinei.
 - Pentru simptome semnificative, precum bronhospasmul, scăderea saturației în oxigen, cianoza, dispneea sau wheezing-ul, luați în considerare administrarea de oxigen în flux moderat până la crescut, prin mască de oxigen sau cateter nazal, ori administrarea unui beta agonist (de exemplu, salbutamol) prin intermediul unui inhalator cu doze măsurate sau nebulizator.
 - Administrați fluide intravenos, după cum este necesar, pentru menținerea semnelor vitale normale (de exemplu, tensiunea arterială). Luați în considerare administrarea intravenoasă de corticosteroizi. Medicamentele alfa-adrenergice și medicamentele presoare cu acțiune beta-adrenergică inexistentă sau minimă trebuie luate în considerare pentru creșterea efectului inotrop și reducerea efectului cronotrop la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.
 - Instituți măsuri avansate de resuscitare cardio-pulmonară, dacă este cazul.
- La pacienții cu reacții anterioare de hipersensibilitate mediate de anticorpi de tip IgE, dacă se consideră adecvat, perfuziile ulterioare trebuie inițiate cu o procedură de desensibilizare, de obicei fără tratament prealabil.
- Instrucțiuni detaliate pentru procedura de desensibilizare vor fi puse la dispoziția medicului curant la cerere. Vă rugăm să vă adresați *Departamentului Global de Farmacovigilență al companiei Genzyme* pentru ghidurile de desensibilizare. Detaliile de contact sunt furnizate la **DATE CHEIE DE CONTACT**.
- Recomandările pentru tratamentul pacienților cu anticorpi de tip IgE pozitivi, furnizate în acest chenar, trebuie utilizate numai ca îndrumări. Decizia finală privind tratamentul fiecărui pacient în parte aparține medicului curant.

Figura 2. Abordare terapeutică a reacțiilor grave



* Contraindicațiile trebuie întotdeauna evaluate comparativ cu beneficiul sau necesitatea utilizării epinefrinei ca măsură de salvare a vieții, în cazul reacțiilor anafilactice care pun viața în pericol.

^a Vă rugăm să contactați Departamentul Global de Farmacovigilență și al companiei Genzyme pentru ghidurile de desensibilizare.

2.3. Monitorizarea după terminarea administrării perfuziei

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați în scop de siguranță, atât în timpul, cât și după terminarea fiecărei perfuzii intravenoase cu Myozyme, de către personal medical adecvat, familiarizat cu boala Pompe și cu eventualele reacții adverse la medicamentul Myozyme. În studiile clinice, pacienții au fost monitorizați timp de 2 ore după sfârșitul perfuziei cu Myozyme. Durata de timp adecvată de monitorizare după administrarea perfuziei trebuie stabilită de către medicul curant, pe baza stării clinice a fiecărui pacient în parte și a istoricului perfuziilor.

3. Testare

3.1. Descriere (tabelul 4)

3.1.1. Programul de imunosupraveghere: testarea prezenței anticorpilor de tip IgG, inclusiv a anticorpilor inhibitori

În studiile clinice, majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi de tip IgG la alfa alglucozidază, de obicei, în decurs de 3 luni de la tratament (6, 7, 15). Astfel, se anticipează că seroconversia apare la cei mai mulți dintre pacienții tratați cu Myozyme (alfa alglucozidază). Dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinei recombinante este bine cunoscută și a fost demonstrată în cazul altor TSE (5). La pacienții cu debut infantil, tratați cu o doză mai mare, a fost observată tendința de a dezvolta titruri mai mari de anticorpi de tip IgG. Nu pare să existe o relație între debutul RAP și momentul formării anticorpilor de tip IgG. Efectul apariției anticorpilor asupra eficacității și siguranței de lungă durată ale alfa alglucozidazei nu este complet înțeles.

În studiile clinice, probele cu rezultate pozitive pentru anticorpi de tip IgG anti-AGAur au fost, de asemenea, testate pentru inhibarea *in vitro*, atât prin teste pentru evaluarea activității enzimelor, cât și prin teste privind absorbția la nivel celular. De asemenea, în contextul comercializării medicamentului, au fost efectuate teste la pacienții care au demonstrat înrăutățirea stării clinice și/sau care au necesitat ventilație invazivă. Nu se cunoaște relevanța clinică a dezvoltării de anticorpi inhibitori la pacienții tratați cu Myozyme. Copiii cu CRIM negativ (pacienții la care nu s-a detectat proteina endogenă AGA prin analiza Western blot), au demonstrat un efect clinic redus în prezența titrurilor ridicate și susținute de anticorpi de tip IgG cu activitate inhibitorie (16–18).

Pentru a măsura inhibarea activității enzimatice a AGAur în funcție de prezența anticorpilor în plasma pacienților, probele care aveau un procent de inhibare mai mare de 20% la orice diluție de ser au fost considerate pozitive la testul pentru depistarea de anticorpi inhibitori (activitatea enzimatică). S-a elaborat un test bazat pe principiul citometriei în flux pentru a evalua dacă anticorpii pacientului influențează absorbția AGAur de către celulele fibroblaste umane în cultură. Probele care prezentau inhibarea absorbției enzimei în procent de peste 20%, la două sau mai multe diluții de ser, au fost considerate pozitive la acel moment, pe baza testului de citometrie în flux. Pacienții sunt considerați pozitivi pentru inhibarea absorbției în cazul în care demonstrează activitate pozitivă de $\geq 1/20$ diluție la unul sau mai multe momente în timp.

Ca parte a supravegherii generale a siguranței după autorizare, compania Sanofi-Genzyme a inițiat un program de imunosupraveghere pentru Myozyme, pentru a determina gradul de formare a anticorpilor la Myozyme și pentru a înțelege impactul clinic, în cazul în care există. În prezent, nu sunt comercializate teste pentru determinarea anticorpilor împotriva alfa alglucozidazei; cu toate acestea, compania Sanofi-Genzyme asigură un serviciu de testare. Vă rugăm să vă adresați reprezentanței locale a companiei Sanofi-Genzyme sau Departmentului de Servicii Medicale al Sanofi-Genzyme prin e-mail, la adresa EUMedicalServices@sanofi.com, pentru informații despre cum să accesați serviciile de Testare Specializată a Bolilor Rare ale companiei Sanofi-Genzyme.

Recomandări:

- Titrurile de anticorpi de tip IgG trebuie monitorizate, în mod regulat.
- Pacienții tratați se testează pentru inhibarea absorbției sau activității enzimatice în cazul în care prezintă o diminuare a beneficiului clinic, în ciuda tratamentului continuu cu Myozyme.
- Se recomandă cu fermitate recoltarea de probe plasmatică la momentul inițial, înainte să se administreze prima perfuzie la pacient.

3.1.2. Testarea imunologică pentru reacții adverse asociate perfuziei: IgE, activarea complementului și testarea triptazei serice

Testarea a fost, de obicei, efectuată la apariția de RAP moderate, grave sau recurente, sugestive pentru reacțiile de hipersensibilitate. Unii pacienți evaluați au avut rezultate pozitive la testarea prezenței anticorpilor de tip IgE specifici împotriva alfa alglucozidazei, dintre care unii au prezentat reacții anafilactice.

La unii pacienți, administrarea s-a reluat cu succes folosind viteze de perfuzie mai mici și/sau doze inițiale mai mici, iar tratamentul cu Myozyme s-a continuat sub supraveghere clinică atentă.

Recomandare: Pentru a caracteriza suplimentar mecanismul potențial al RAP, trebuie recoltate probe pentru testarea activării complementului și triptazei serice după 1-3 ore de la debutul reacției adverse asociate perfuziei. Probele pentru testarea prezenței anticorpilor de tip IgE trebuie recoltate la cel puțin 72 de ore după terminarea perfuziei.

Vă rugăm să vă adresați reprezentanței locale a companiei Sanofi-Genzyme sau Departamentului de Servicii Medicale al Sanofi-Genzyme prin e-mail, la adresa EUMedicalServices@sanofi.com, pentru informații despre cum să accesați serviciile de Testare Specializată a Bolilor Rare ale Sanofi-Genzyme.

3.1.3. Testarea cutanată (11, 12)

Testarea cutanată poate fi efectuată, după cum consideră medicul curant, la pacienții care prezintă o RAP care întrunește următoarele criterii (tabelul 4):

- Reacția asociată perfuziei este sugestivă pentru o reacție mediată de anticorpi de tip IgE, însoțită de simptome persistente, cum sunt bronhospasmul, hipotensiunea arterială și/sau urticaria, care necesită intervenție medicală SAU orice semne sau simptome pe care medicul curant le consideră (ca fiind) relevante.
- Testarea cutanată poate fi un alt factor predictiv pentru reacțiile mediate de anticorpi de tip IgE și poate fi propusă pentru confirmarea rezultatelor privind anticorpii de tip IgE.

Dacă se ia decizia de a efectua testarea cutanată, se recomandă să se amâne administrarea perfuziilor cu Myozyme până după efectuarea testării cutanate și evaluarea rezultatelor de către medicul curant.

Notă: Anumite medicamente (de exemplu, medicamente antihistaminice, adrenergice) pot influența rezultatele testărilor. Înainte de testarea cutanată, trebuie evaluată medicația pacientului pentru a stabili dacă pot sau nu să influențeze rezultatele testului.

Se recomandă ca testarea cutanată să se efectueze de către un alergolog cu experiență sau de personal medical instruit pentru testarea cutanată a alergiilor și ca testarea să se efectueze la minimum 48 de ore după perfuzia cu Myozyme și, de preferință, la peste 3 săptămâni de la un episod anafilactic, din cauza desensibilizării tranzitorii.

Procedura implică numai testarea prin scarificare/înțepare. Dacă testarea prin scarificare/înțepare este negativă, poate fi necesară testarea intradermică. Testarea include Myozyme și martori pozitivi și negativi.

3.1.4. Testarea prezenței complexelor imune circulante

În cazul în care un pacient prezintă semne sau simptome sugestive pentru reacții sistemice mediate imun, la nivelul pielii și al altor organe, în timpul tratamentului cu alfa alglucozidază, se recoltează probe de ser pentru evaluarea prezenței complexelor imune circulante. Pacienții trebuie supravegheați

pentru persistența simptomatologiei determinate de complexe imune și, după caz, se vor recolta probe serice suplimentare pentru evaluare. Rămâne la aprecierea medicului curant să ia în considerare o evaluare suplimentară pentru o posibilă boală cu complexe imune, inclusiv efectuarea unei biopsii la nivelul organelor suspectate a fi implicate (de exemplu, biopsia cutanată pentru evaluarea vasculitei și biopsia renală pentru evaluarea depunerii de complexe imune la nivelul membranei bazale glomerulare).

Tabelul 4. Imunologie clinică și caracteristici ale testării cutanate

Test ^a	Indicație de testare	Tipul probei	Frecvența	Momentul recoltării ^b
Testarea cutanată	RAP care sugerează o reacție mediată IgE cu simptome persistente sau pentru confirmarea rezultatelor pentru anticorpi de tip IgE	Testare prin scarificare/înțepare	<i>Ad hoc</i> (după RAP)	La minimum 48 ore după perfuzie și de preferat la peste 3 săptămâni de la un episod anafilactic
IgG^c	Supraveghere de rutină	Ser congelat Sânge integral (primit în decurs de 24 ore de la recoltare)	Supraveghere de rutină	Recoltarea trebuie efectuată anterior perfuziei sau ≥ 3 zile după perfuzie
Anticorpi de tip IgG/inhibitori	Diminuarea răspunsului terapeutic sau absența efectului terapeutic	Ser congelat Sânge integral (primit în decurs de 24 ore de la recoltare)	<i>Ad hoc</i> (la nevoie)	Recoltarea trebuie efectuată anterior perfuziei sau ≥ 3 zile după perfuzie
Anticorpi de tip IgG/IgE	RAP moderate/grave sau recurente sugestive pentru reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice	Ser congelat Sânge integral (primit în decurs de 24 ore de la recoltare)	<i>Ad hoc</i> (la nevoie)	Anterior perfuziei sau la cel puțin ≥ 3 zile după perfuzie
Triptaza serică	RAP moderate/grave sau recurente sugestive pentru reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice	Ser congelat	<i>Ad hoc</i> (la nevoie)	La 1-3 ore de la reacția asociată perfuziei
Activarea complementului	RAP moderate/grave sau recurente sugestive pentru reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice	Plasmă EDTA congelată	<i>Ad hoc</i> (la nevoie)	La 1-3 ore de la reacția asociată perfuziei

^aProgramul de Testare Specializată a Bolilor Rare al companiei Sanofi-Genzyme împreună cu Labcorp oferă un serviciu gratuit pentru recoltarea, ambalarea și expedierea probelor de sânge la laboratorul central LabCorp. Acest serviciu este valabil pentru toate testele efectuate în cadrul investigației unei RAP (inclusiv anticorpi de tip IgG, anticorpi de tip IgE, anticorpi inhibitori, activarea complementului, și triptaza serică) și pentru toate probele clinice pentru monitorizarea de rutină a anticorpilor de tip IgG. De obicei, testarea cutanată se efectuează local.

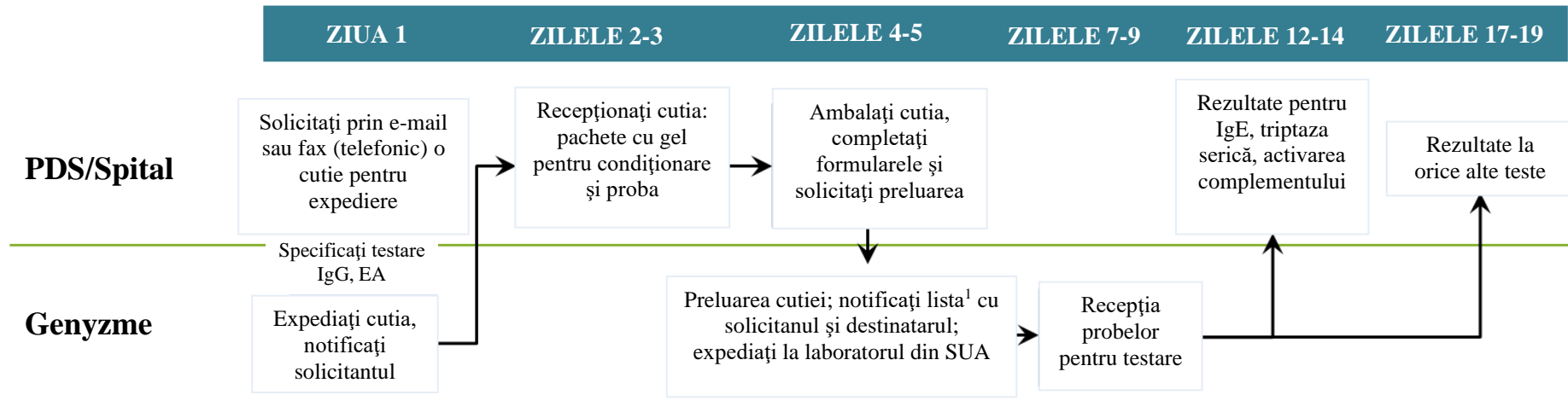
^bÎnregistrați ora și data la care a fost prelevată proba.

^cDacă rezultatele arată titruri mari ale anticorpilor de tip IgG, se recomandă efectuarea periodică a sumarului de urină.

3.2. Procedura de testare

Această procedură este valabilă pentru toate testele efectuate în cadrul investigației unei RAP (inclusiv anticorpi de tip IgG, anticorpi de tip IgE, anticorpi inhibitori, activarea complementului, și triptaza serică) și pentru toate probele clinice din cadrul analizelor și raportărilor de rutină după punerea pe piață a medicamentului (figura 3).

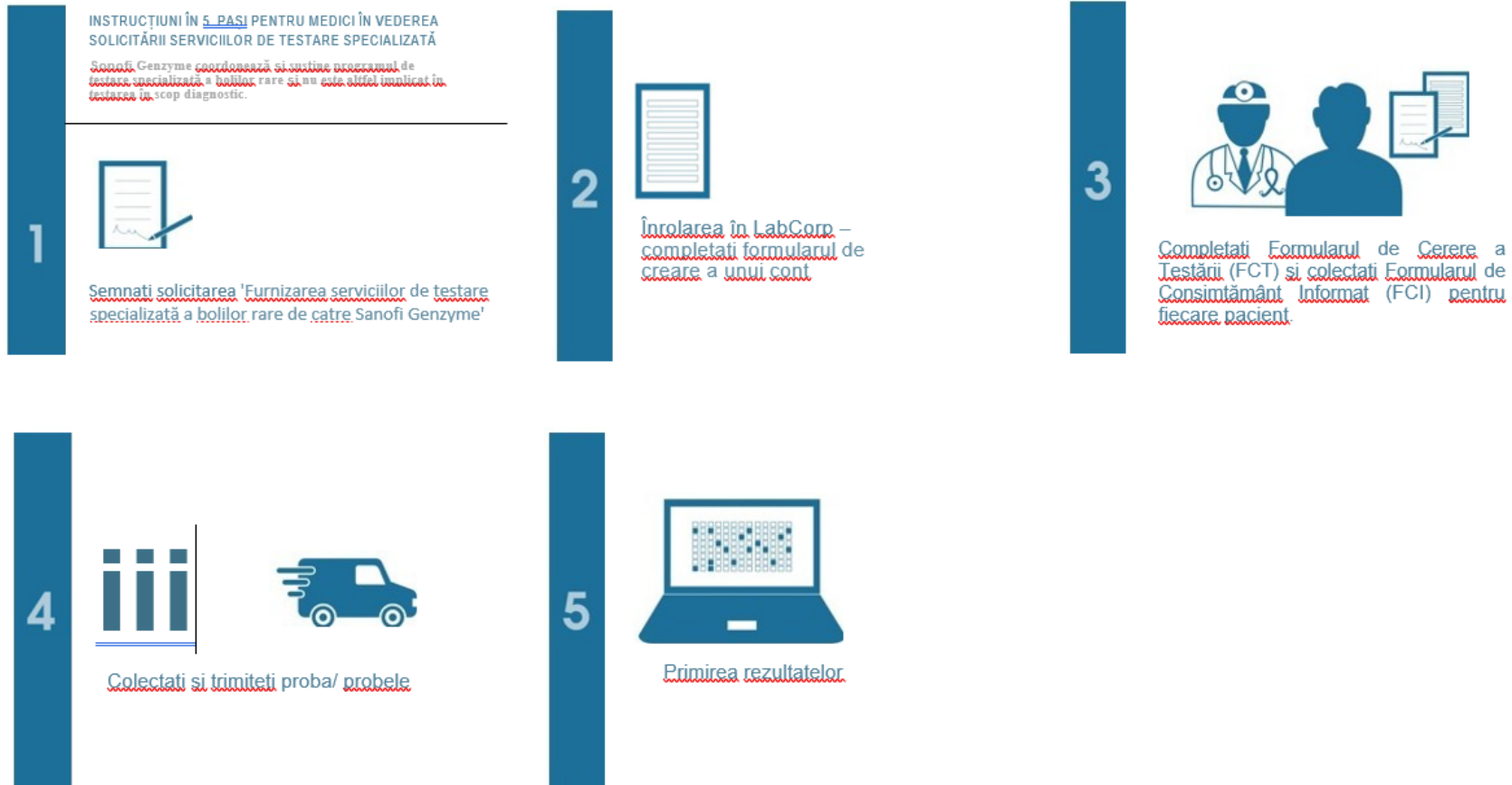
Figura 3. Procedura de testare și raportare a unor probe legate de apariția unui eveniment advers și a unor probe pentru evaluarea de rutină a anticorpilor, după punerea pe piață a medicamentului



Termen estimat pentru primirea rezultatelor:

5 zile calendaristice: IgE, triptaza serică, activarea complementului

10 zile calendaristice: orice alt(e) test(e)



Vă rugăm să vă adresați Departamentului European de Servicii Medicale al companiei Sanofi-Genzyme pentru recoltarea, procesarea, ambalarea și expedierea probelor de sânge. Detaliile de contact sunt furnizate la **DATE CHEIE DE CONTACT**.

4. Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Myozyme, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta către Departamentul Global de Farmacovigilență (GF) al companiei Genzyme/Sanofi (vezi **DATE CHEIE DE CONTACT**) și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Sanofi Romania SRL

Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9

Sector 2, București

România

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Fax: +40 (0) 21 317 31 34

e-mail: pv.ro@sanofi.com.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

5. Sarcina și alăptarea

Nu a fost investigată utilizarea medicamentului Myozyme (alfa alglucozidază) la femeile gravide. Singurele date din care se pot evalua riscurile administrării Myozyme asupra aparatului reproducător provin din studii non-clinice. Myozyme nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar (a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.6 Sarcina și alăptarea).

Este posibil ca alfa alglucozidaza să se elimine în laptele matern. Deoarece nu există date disponibile privind reacțiile apărute la nou-născuții expuși la alfa alglucozidază prin laptele matern, se recomandă întreruperea alăptării în timpul administrării Myozyme.

Este necesară raportarea informațiilor privind expunerea la medicament în timpul sarcinii către Departamentul Global de Farmacovigilență al companiei **Sanofi**, pentru a identifica medicamentele nocive pentru făt în perioada de dezvoltare. Pe de altă parte, datele privind expunerea în timpul sarcinii pot stabili, de asemenea, că toxicitatea unui medicament asupra fătului este limitată. Pentru a colecta,

revizui și comunica informații privind siguranța utilizării în timpul sarcinii, compania Sanofi-Genzyme va urmări toate cazurile de sarcini raportate, pentru a avea la dispoziție mai multe informații exacte. Compania Sanofi-Genzyme recomandă cu fermitate medicilor și altor profesioniști din domeniul sănătății să raporteze toate sarcinile și rezultatul sarcinilor la pacientele expuse la Myozyme, indiferent dacă o astfel de expunere este asociată sau nu cu apariția unui eveniment advers. Pentru detaliile de contact complete pentru raportarea sarcinilor vă rugăm să citiți **DATE CHEIE DE CONTACT**.

6. Registrul Pompe

Medicii și profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să înregistreze pacienții diagnosticați cu boala Pompe la <https://www.registrynxt.com/>. Datele pacientului vor fi colectate în mod anonim în acest Registru. Obiectivele „Registrului Pompe” sunt de a îmbunătăți înțelegerea bolii Pompe și de a monitoriza pacienții și răspunsul acestora la terapia de substituție enzimatică în timp, cu scopul principal de a îmbunătăți evoluția clinică a acestor pacienți.

7. Referințe

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.

8. Anexe

Anexa 1. Prepararea medicamentului Myozyme

Utilizați tehnica aseptică în timpul preparării.

Următoarele materiale sunt necesare pentru prepararea și administrarea Myozyme (alfa alglucozidază).

- Numărul necesar de flacoane de Myozyme, în funcție de doza pacientului
- Set pentru administrare intravenoasă cu filtru în linie cu diametrul de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor
- Apă pentru preparate injectabile, pentru reconstituire
- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru diluare
- Seringi pentru reconstituire și diluare
- Ace cu calibrul de cel mult 20G, pentru reconstituire și diluare
- Materiale suplimentare în funcție de protocolul instituției.



Notă: Nu trebuie utilizate ace cu filtru în timpul preparării Myozyme.

1. Stabiliți numărul de flacoane care urmează să fie reconstituite în funcție de greutatea corporală a fiecărui pacient și doza recomandată de 20 mg/kg. Rotunjiți până la cel mai apropiat număr de flacoane întregi. Scoateți numărul necesar de flacoane din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei înainte de reconstituire. Flacoanele ar trebui să atingă temperatura camerei în aproximativ 30 de minute.



Calcularea dozei:

Greutatea pacientului (kg) x Doza (mg/kg) = Doza pacientului (în mg)

Doza pacientului (în mg) ÷ 50 mg/flacon = numărul de flacoane pentru reconstituire. Dacă numărul de flacoane rezultat are zecimale, rotunjiți până la următorul număr întreg.

Exemple:

A. Debut infantil: Greutatea pacientului (16 kg) x Doza (20 mg/kg) = Doza pacientului (320 mg)

$320 \text{ mg} \div 50 \text{ mg/flacon} = 6,4$ flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 7 flacoane

B. Debut la vârstă adultă: Greutatea pacientului (68 kg) x Doza (20 mg/kg) = Doza pacientului (1360 mg)

$1360 \text{ mg} \div 50 \text{ mg/flacon} = 27,2$ flacoane; prin urmare, trebuie reconstituite 28 de flacoane

2. Reconstituiți fiecare flacon de Myozyme a 50 mg cu 10,3 ml de apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac cu calibrul de cel mult 20G. Din fiecare flacon se vor obține 5 mg/ml. Doza totală care poate fi extrasă din flacon este de 50 mg în 10 ml. Evitați impactul cu presiune al apei pentru preparate injectabile asupra pulberii, pentru a evita formarea spumei. Acest lucru se realizează prin picurarea lentă de apă pentru preparate injectabile pe peretele interior al flaconului și nu direct pe produsul compact liofilizat. Înclinați și rotiți ușor fiecare flacon. Nu îl răsturnați, învârtiți sau agitați.
3. Efectuați imediat o inspecție vizuală a soluției reconstituite din flacoane pentru a observa eventuale particule sau modificări de culoare. Dacă la inspectarea imediată se observă particule opace sau dacă soluția prezintă modificări de culoare, nu o utilizați și adresați-vă Departamentului de Informații Medicale al Genzyme, la numărul de telefon + (31)35 699 1499.
Ocazional, ulterior inspectării inițiale, soluția reconstituită poate conține unele particule de alfa alglucozidază (de obicei, mai puțin de 10 într-un flacon), sub formă de fire albe, subțiri sau fibre translucide. Acest lucru se poate întâmpla, de asemenea, în urma diluării pentru perfuzie. S-a demonstrat că aceste particule conțin alfa alglucozidază și pot apărea după etapa inițială de reconstituire și se înmulțesc în timp. Studiile au arătat că aceste particule sunt eliminate prin filtrare, utilizând un filtru în linie cu diametrul de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor, fără a avea un efect detectabil asupra purității sau concentrației.
4. Soluția reconstituită de Myozyme trebuie diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), imediat după reconstituire, până la o concentrație finală de Myozyme cuprinsă între 0,5 și 4 mg/ml. Vezi Tabelul 1 pentru volumul total recomandat al perfuziei, în funcție de greutatea pacientului. Eliminați orice flacon cu soluție reconstituită neutilizată.

Doza pacientului (în mg) ÷ 5 mg/ml = număr de ml de soluție reconstituită Myozyme, necesar pentru doza pacientului.

Exemple:

Doza pacientului = 320 mg $320 \text{ mg} \div 5 \text{ mg/ml} = 64$ ml de Myozyme

Tabelul 1. Calcularea volumului total al perfuziei

Interval de greutate a pacientului (kg)	Volumul total al perfuziei	Vitezele de perfuzie			
		Etapa 1 1 mg/kg/oră (ml/oră)	Etapa 2 3 mg/kg/oră (ml/oră)	Etapa 3 5 mg/kg/oră (ml/oră)	Etapa 4 7 mg/kg/oră (ml/oră) (până când se administrează volumul total)
1,25 - 10	50	3	8	13	18
10,1 - 20	100	5	15	25	35
20,1 - 30	150	8	23	38	53

Interval de greutate a pacientului (kg)	Volumul total al perfuziei	Vitezele de perfuzie			
		Etapa 1 1 mg/kg/ oră (ml/oră)	Etapa 2 3 mg/kg/oră (ml/oră)	Etapa 3 5 mg/kg/oră (ml/oră)	Etapa 4 7 mg/kg/oră (ml/oră) (până când se administrează volumul total)
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. Extrageți încet soluția reconstituită din fiecare flacon utilizând o seringă prevăzută cu un ac cu calibrul de cel mult 20G. Evitați formarea de spumă în seringă.
6. Scoateți aerul din punga de perfuzie pentru a reduce la minimum formarea de particule, din cauza sensibilității Myozyme la interfața aer-lichid.
7. De asemenea, scoateți un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul soluției reconstituite de Myozyme, care urmează a fi adăugat.
8. Adăugați soluția reconstituită de Myozyme încet și direct în soluția de clorură de sodiu. Nu adăugați direct în spațiul cu aer care este posibil să fi rămas în punga de perfuzie. Evitați formarea de spumă în punga de perfuzie.
9. Întoarceți sau masați ușor punga de perfuzie pentru amestecare. Nu agitați.
10. Flacoanele sunt destinate unei singure utilizări. Aruncați orice cantitate de medicament neutilizată.

Anexa 2. Administrarea medicamentului Myozyme

Notă: Myozyme (alfa alglucozidază) nu trebuie administrat în perfuzie prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. În timpul administrării, soluția diluată trebuie filtrată printr-un filtru în linie cu diametrul de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor, pentru a îndepărta orice particule vizibile. Particulele vizibile (enzime agregate și compuși de degradare) sunt îndepărtate utilizând un filtru în linie, fără a avea un efect detectabil asupra purității sau concentrației Myozyme.

Pacienții cu o afecțiune preexistentă acută la momentul administrării perfuziei de Myozyme par să aibă un risc mai mare de apariție a reacțiilor asociate perfuziei. Înainte de administrarea Myozyme, trebuie evaluată cu atenție starea clinică a pacientului.

1. Explicați pacientului procedura de administrare.
2. Înainte de perfuzie, determinați semnele vitale, inclusiv tensiunea arterială, pulsul, frecvența respiratorie și temperatura.
3. Obțineți acces intravenos. Pentru acces, pot fi utilizate venele antecubitale, de la încheietura mâinii sau dorsopalmar. Abordul venos central este, de asemenea, o opțiune.
4. Recoltați sânge pentru analize, dacă este necesar, și clătiți linia de perfuzie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
5. Se recomandă să se inițieze cu o linie de perfuzie primară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), la o viteză specificată de către medic, pentru a menține permeabilitatea accesului i.v. Dacă este posibil, utilizați o pompă de perfuzie intravenoasă programabilă, pentru a controla această viteză de perfuzie.
6. Pregătiți setul de administrare și umpleți-l cu soluția perfuzabilă de Myozyme. Se recomandă atenție pentru a preveni apariția de bule de aer în tubulatură. Pentru a asigura un control precis al vitezei de perfuzie, se recomandă ca această perfuzie să se administreze utilizând o pompă de perfuzie intravenoasă programabilă.
7. Conectați setul de administrare a soluției de Myozyme la filtrul în linie cu diametrul de 0,2 μm și capacitate redusă de legare a proteinelor și umpleți linia.
8. Conectați linia cu soluția de Myozyme la cel mai jos port al setului de administrare primar al pacientului.
9. Perfuziile trebuie administrate într-o manieră treptată, utilizând o pompă pentru perfuzie.
10. Atunci când perfuzia este finalizată, clătiți tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (la ultima viteză de perfuzie), pentru a vă asigura că întreaga doză de Myozyme este administrată pacientului.
11. Îndepărtați setul de administrare, aruncați-l și eliminați-l împreună cu orice cantitate de medicament neutilizată sau alte materiale reziduale, în conformitate cu prevederile locale.

Anexa 3. Păstrarea medicamentului Myozyme

Flacoanele de Myozyme (alfa alglucozidază) nereconstituit trebuie păstrate la frigider, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C. A nu se utiliza Myozyme după data de expirare înscrisă pe flacon.

Se recomandă utilizarea imediată după diluare. Cu toate acestea, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 de ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină. Nu se recomandă păstrarea soluției reconstituite și a soluției diluate la temperatura camerei. **A NU SE CONGELA ȘI A NU SE AGITA.**

Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru informațiile complete de prescriere.

Versiune aprobată de ANMMDR în februarie 2022