

VODIČ SA SIGURNOSNIM INFORMACIJAMA

za lijek

Myozyme (alglukozidaza alfa)

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

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

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (<https://cinmed.me/registar-humanih-lijekova>).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) u okviru naslova Mjere minimizacije rizika: [https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere minimizacije rizika](https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere_minimizacije_rizika).

SADRŽAJ

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju..	3
A. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme	4
A.1. Reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije, s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela	4
A.2. Imunološki posredovane reakcije	5
A.3. Imunogenost koja vodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)	6
B. Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika	7
B.1. Reakcije povezane s infuzijom uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela	7
B.2. Imunološki posredovane reakcije	8
B.3. Imunogenost koja dovodi do gubitka odgovora (visoki postojani titri IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)	9
C. Imunološko testiranje	10
D. Trudnoća i dojenje	13
E. Prijavljivanje nuspojava	13
GLAVNI KONTAKT PODACI	14
F. Reference	15

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

Svrha Vodiča sa sigurnosnim informacijama

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

1. edukacija o **poznatim rizicima** povezanim s liječenjem lijekom Myozyme kako bi se smanjili rizici kada je to moguće (**dio A**)
2. dati zdravstvenim radnicima **smjernice za kliničko zbrinjavanje tih rizika (dio B)**
3. dati zdravstvenim radnicima **smjernice za provođenje imunološkog testiranja**, koje će pomoći dodatno okarakterizirati mogući mehanizam reakcija povezanih s infuzijom i reakcija preosjetljivosti (**dio C**).

Vodič sa sigurnosnim informacijama također sadrži informacije o besplatnom posebnom programu testiranja za rijetke bolesti tvrtke Sanofi (*Rare Disease Specialty Testing Program*) koji se odnosi na imunološko testiranje. Molimo da se za dodatne informacije kako pristupiti ovom programu ili o samom testiranju obratite lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi, tvrtki Amicus Pharma d.o.o., ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi, putem kontakata navedenih u dijelu *GLAVNI KONTAKT PODACI*.

Procesi predstavljeni u ovom dokumentu služe kao opće smjernice, ali podliježu lokalnoj medicinskoj praksi i nacionalnim pravilima i propisima.

Myozyme i Pompeova bolest

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

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

A. Opis rizika povezanih s primjenom lijeka Myozyme

Identificirani sigurnosni rizici kod liječenja lijekom Myozyme (alglukozidaza alfa) uključuju:

1. reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela,
2. imunološki posredovane reakcije,
3. imunogenost koja dovodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela).

Molimo pogledajte dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek Myozyme.

A.1. Reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije, s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela

Reakcija povezana s infuzijom definira se kao bilo koja nuspojava koja se javlja za vrijeme infuzije ili u satima nakon infuzije i za koju se ocijeni da bi mogla biti uzročno povezana s primjenom lijeka (Myozyme). Povezani događaji koji se javljaju nakon razdoblja neposredno po primjeni infuzije također se mogu smatrati reakcijom povezanom s infuzijom ako tako ocijeni prijavitelj. Točan mehanizam reakcija povezanih s infuzijom nije posve jasan, ali su tijekom godina nova saznanja postala dostupna (1,2). Tablica 1 prikazuje popis mogućih mehanizama.

Tablica 1: Mogući mehanizmi reakcija povezanih s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije

- reakcija posredovana imunoglobulinom E (IgE)
- reakcija posredovana imunoglobulinom G (IgG) uz aktivaciju komplementa
- otpuštanje citokina, uz mehanizam koji nije poznat
- izravna stimulacija mastocita lijekom, uz otpuštanje histamina
- veća brzina infuzije

Iako je većina reakcija u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet ocijenjena kao blaga ili umjerena, u nekih su bolesnika tijekom infuzije lijeka Myozyme nastupili anafilaktički šok i/ili srčani zastoj koji su zahtijevali primjenu mjera oživljavanja (3,4,6). Reakcije su se obično javljale ubrzo nakon početka infuzije. Molimo pogledajte potpun opis nuspojava u sažetku opisa svojstava lijeka.

Ukupna procjena ozbiljnosti reakcija diskrecijska je odluka liječnika.

Tablica 2: Bolesnici kod kojih postoji povećan rizik od komplikacija vezano s reakcijama povezanim s infuzijom*

- Bolesnici s bilo kojom akutnom bolesti (npr. pneumonija, sepsa, vrućica) u vrijeme primjene infuzije lijeka Myozyme.
- Bolesnici s uznapredovalom Pompeovom bolešću (mogu imati narušenu srčanu i respiratornu funkciju, što u njih može povećati rizik od teških komplikacija povezanih s reakcijama na infuziju). Zbog toga se ti bolesnici moraju pažljivije pratiti za vrijeme primjene lijeka Myozyme.
- Bolesnici u kojih se razviju IgE protutijela na Myozyme (postoji povećan rizik od pojave anafilaksije i teških reakcija preosjetljivosti).
- Bolesnici koji primaju Myozyme pri visokim brzinama infuzije.
- Bolesnici koji su razvili visoki i postojani titar IgG protutijela, posebice bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti.
- Bolesnici koju su već imali reakcije povezane s infuzijom (posebno anafilaktičke reakcije) trebaju biti liječeni s oprezom kod ponovne primjene lijeka Myozyme.
- Bolesnici kojima je privremeno bilo prekinuto liječenje lijekom Myozyme (npr. za vrijeme trudnoće).

*Imajte na umu da se reakcije povezane s infuzijom mogu javiti kod svih bolesnika.

A.2. Imunološki posredovane reakcije

Mogući mehanizam imunološki posredovanih reakcija uključuje odlaganje cirkulirajućih imunih kompleksa srednje veličine u tkiva ili krvožilni endotel, što dovodi do upale i razvoja heterogenog niza kliničkih znakova i simptoma, poput glomerulonefritisa, hematurije, proteinurije, papularnog osipa, erupcije nalik purpuri, artritisa, serozitisa i vaskulitisa (7,8).

- Reakcije su samoograničavajuće, obično se javljaju unutar 7 do 10 dana nakon infuzije antigena, a počinju nekim sustavnim simptomima nalik gripi: vrućicom, mialgijom, artralgiom i osipom. Klinički oporavak obično je vidljiv nakon 7 do 28 dana.
- Kod primjene lijeka Myozyme prijavljene su teške kožne reakcije, koje bi mogle biti imunološki posredovane, uključujući ulcerozne i nekrotizirajuće kožne lezije. Biopsija kože u jednog bolesnika ukazala je na odlaganje anti-rhGAA protutijela u leziji.
- Kod primjene lijeka Myozyme prijavljene su sistemske imunološki posredovane reakcije, uključujući reakcije u kojima bi mogao posredovati imuni kompleks tipa III. Te su se reakcije javljale od nekoliko tjedana do 3 godine od početka primjene infuzije lijeka Myozyme.
- U nekoliko bolesnika s Pompeovom bolesti liječenih lijekom Myozyme koji su imali visok titar IgG protutijela ($\geq 102\ 400$) prijavljen je nefrotski sindrom. U tih je bolesnika biopsija bubrega ukazala na odlaganje imunih kompleksa. Bolesnicima se stanje popravilo nakon privremenog prekida liječenja.

A.3. Imunogenost koja vodi do gubitka odgovora (visoki i postojani titar IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)

Učinak stvaranja IgG protutijela na djelotvornost lijeka Myozyme procijenjen je u kliničkim ispitivanjima te tijekom godina nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima većina bolesnika razvila je IgG protutijela na Myozyme, a do serokonverzije je obično došlo unutar 3 mjeseca liječenja.

Klinički utjecaj IgG protutijela na djelotvornost lijeka Myozyme je posljedica više čimbenika, a razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela je doprinoseći čimbenik.

1. Kod infantilnog oblika Pompeove bolesti (engl. *Infantile-onset Pompe disease*, IOPD) u bolesnika liječenih većom dozom (40 mg/kg) uočena je tendencija razvijanja višeg titra IgG protutijela (5). Visoki i postojani titar IgG protutijela definiran je kao titar $\geq 51\ 200$ u 2 ili više mjerenja nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Myozyme koja su bila odvojena barem 12 tjedana. Pokazalo se da je kod razvoja visokog i postojanog titra IgG protutijela u bolesnika liječenih lijekom Myozyme došlo do lošeg ishoda. Rizik za razvoj visokog i postojanog titra IgG veći je među CRIM negativnim bolesnicima u odnosu na CRIM pozitivne bolesnike (engl. *Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM). Takav produljeni visoki i postojani titar IgG protutijela može rezultirati suboptimalnim doziranjem lijeka kod bolesnika zbog stvaranja imunih kompleksa. Visoki i postojani titar IgG protutijela javio se i u ograničenom broju CRIM pozitivnih bolesnika (9-11).
2. Kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti (engl. *Late-onset Pompe disease*, LOPD) većina je pokazala stabilizaciju ili smanjenje titra protutijela tijekom vremena. S obzirom da su bolesnici s LOPD-om CRIM pozitivni, oni općenito nemaju rizik za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela i vrlo mali broj bolesnika razvije visok titar protutijela na lijek (engl. *Anti-drug antibody*, ADA) koji se zatim smanjuje tijekom vremena. Stoga je utjecaj IgG protutijela manji u LOPD bolesnika (2,12,13).
3. Tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, mali broj IgG pozitivnih bolesnika liječenih lijekom Myozyme imali su pozitivan nalaz testa na inhibiciju enzimske aktivnosti i/ili pohrane kod *in vitro* testiranja. Nije poznat klinički značaj inhibicije *in vitro*. U ispitivanjima infantilnog i kasnog oblika Pompeove bolesti, bolesnici s pozitivnim nalazom na inhibiciju pohrane obično su imali viši titar IgG protutijela nego bolesnici koji su imali negativan nalaz na inhibiciju pohrane. Neutralizirajuća protutijela, posebno ona koja inhibiraju staničnu pohranu lijeka, razvila su se u nekih IOPD bolesnika liječenih lijekom Myozyme i općenito su bila povezana s visokim ADA titrom. CRIM negativni bolesnici s IOPD-om imaju rizik za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela i neutralizirajućih protutijela sa zabilježenim gubitkom kliničkog odgovora (9-11).

B. Kliničko zbrinjavanje identificiranih rizika (1, 2,10–19)

Snažno se preporučuje prikupljanje osnovnog uzorka seruma prije prve infuzije.

B.1. Reakcije povezane s infuzijom uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela

- Potrebno je pažljivo razmotriti klinički status bolesnika prije primjene lijeka Myozyme.
- Preporučuje se profilaktičko liječenje antihistaminicima prije primjene infuzija kako bi se smanjila učestalost i/ili ozbiljnost reakcija povezanih s infuzijom.
- Neki bolesnici su primili premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i/ili steroidima zbog prethodnih reakcija povezanih s infuzijom.
- Reakcije povezane s infuzijom se mogu pojaviti u bolesnika nakon premedikacije antipireticima, antihistaminicima ili steroidima.
- Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, bez obzira na premedikaciju, smanjenje brzine infuzije, privremeni prekid infuzije i/ili primjena antihistaminika i/ili antipiretika mogu ublažiti simptome.
- Kako bi se spriječile komplikacije, potrebno je razmotriti trenutačni prekid primjene lijeka Myozyme kada se pojave **ozbiljne reakcije na infuziju** i započeti odgovarajuće liječenje. Zbog moguće pojave teških reakcija preosjetljivosti, **odgovarajuće mjere medicinske podrške, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje, trebaju biti dostupne tijekom primjene lijeka Myozyme.**
- Bolesnike koji su doživjeli reakcije povezane s infuzijom (a posebno anafilaktičke reakcije) treba liječiti s oprezom prilikom ponovne primjene lijeka Myozyme.
- Bolesnike s umjerenim do teškim i rekurentnim reakcijama povezanim s infuzijom treba procijeniti na specifična IgE ADA protutijela, a preporučuje se kožno testiranje bolesnika koji su doživjeli značajne reakcije preosjetljivosti.
- Imunološko testiranje, uključujući IgG i IgE ADA, nakon pojave nuspojave, treba razmotriti za bolesnike s rizikom od alergijske reakcije.
- U bolesnika kod kojih se javljaju reakcije preosjetljivosti također se može ispitati prisutnost drugih medijatora anafilaksije.
- Neki IgE pozitivni bolesnici uspješno su ponovno liječeni alglukozidazom alfa sporijom brzinom infuzije pri nižim početnim dozama (ili postupcima desenzibilizacije) i nastavili su primati alglukozidazu alfa pod strogim kliničkim nadzorom (16,17).

Pogledajte tablicu 2 za potpuni popis bolesnika s povećim rizikom, ali imajte na umu da se reakcije povezane s infuzijom mogu javiti kod svih bolesnika.

B.1.1. Promatranje nakon infuzije

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

B.1.2. Karakterizacija reakcija povezanih s infuzijom

B.1.2.a. Imunološko testiranje za umjerene/teške reakcije povezane s infuzijom: testiranje na IgG, IgE, aktivaciju komplementa i serumsku triptazu

Za daljnju karakterizaciju potencijalnog mehanizma reakcija povezanih s infuzijom u bolesnika koji imaju umjerene do teške ili ponovljene reakcije povezane s infuzijom koje ukazuju na reakcije preosjetljivosti, prikupite uzorke za testiranje na:

- IgG protutijela
- IgE protutijela
- aktivaciju komplementa
- triptazu

Molimo pogledajte dio C za usluge koje pruža Sanofi.

B.1.2.b. Kožno testiranje

Liječnik može odlučiti provesti kožno testiranje u bolesnika s reakcijama povezanim s infuzijom koji ispunjavaju sljedeće kriterije:

- Reakcija povezana s infuzijom upućuje na reakciju posredovanu IgE-om te je praćena dugotrajnim simptomima poput bronhospazma, hipotenzije i/ili urtikarije koji zahtijevaju intervenciju ILI bilo kojim drugim znakovima i simptomima koje liječnik smatra značajnima.
- Kožno testiranje može biti dodatan pretkazatelj reakcija u kojima posreduje IgE te se može preporučiti za potvrdu nalaza na IgE.

Ako se donese odluka da se provede kožno testiranje, slijedite nacionalne smjernice.

B.2. Imunološki posredovane reakcije

- **Ako se pojave imunološki posredovane reakcije, potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Myozyme, te započeti odgovarajuće liječenje.**
- Potrebno je nadzirati bolesnike zbog mogućeg razvoja sistemskih imunološki posredovanih reakcija koje zahvaćaju kožu i druge organe za vrijeme primanja lijeka Myozyme.
- Preporučuje se periodički provesti analizu urina među bolesnicima s visokim titrom IgG protutijela kako bi se pratila proteinurija.

Treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Myozyme nakon imunološki posredovane reakcije. Neki su bolesnici uspješno ponovno liječeni i nastavili su primati Myozyme pod strogim kliničkim nadzorom.

B.3. Imunogenost koja dovodi do gubitka odgovora (visoki postojani titri IgG protutijela i/ili neutralizirajućih protutijela)

B.3.1. Imunomodulacija u bolesnika

Profilaktičko liječenje za indukciju imunološke tolerancije treba ozbiljno razmotriti u bolesnika s IOPD-om, osobito onih koji su CRIM negativni. Procjena CRIM statusa ne bi trebala odgoditi početak liječenja.

Za bolesnike s LOPD-om s visokim ipostojanim titrom IgG protutijela i smanjenim odgovorom na liječenje lijekom Myozyme može se razmotriti indukcija tolerancije.

Režimi ITI (engl. *immune tolerance induction*, ITI) možda će morati biti prilagođeni individualnim potrebama bolesnika. Ne postoji konsenzus o personaliziranim ITI režimima (18,19). Objavljena literatura opisuje različite režime liječenja rituksimabom, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, a u bolesnika s utvrđenim protutijelima na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) dodatkom bortezumiba. Molimo pregledajte najnoviju objavljenu literaturu o ovoj temi.

Kod oboljelih od Pompeove bolesti postoji rizik od respiratornih infekcija zbog progresivnih učinaka bolesti na respiratorne mišiće. Bolesnici s Pompeovom bolesti koji se liječe imunosupresivnim lijekovima mogu biti pod dodatnim povećanim rizikom od razvoja teških infekcija te se preporučuje oprez. Kod nekih od tih bolesnika zabilježene su smrtonosne ili po život opasne respiratorne infekcije.

B.3.2. Preporuke za praćenje IgG protutijela kod bolesnika s IOPD-om i LOPD-om

Preporuke o učestalosti praćenja IgG protutijela

Titri IgG protutijela treba pratiti periodički na temelju kliničkog fenotipa:

1. Prikupite uzorak seruma prije prve infuzije.
2. Za bolesnike s IOPD-om preporučuje se redovito praćenje tijekom prve godine liječenja (primjerice svaka 3 mjeseca) te naknadno praćenje ovisno o kliničkim ishodima i razini titra protutijela.
3. Za bolesnike s LOPD-om, potrebna je ocjena razvoja protutijela unutar 6 mjeseci nakon početka liječenja te naknadno praćenje ovisno o kliničkim ishodima i razini titra protutijela.
4. Za oba fenotipa treba razmotriti testiranje IgG protutijela na lijek (ADA) ako bolesnici ne reagiraju na liječenje; liječeni bolesnici mogu se testirati na inhibitorna protutijela ako dođe do smanjenja kliničke koristi unatoč nastavku liječenja lijekom Myozyme.

C. Imunološko testiranje

- Kao dio općeg praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja, tvrtka Sanofi je pokrenula program imunološkog praćenja IgG-a na lijek Myozyme kako bi se utvrdio opseg stvaranja protutijela kod primjene lijeka Myozyme i njihov eventualni klinički učinak. Trenutno na tržištu nema testova za određivanje protutijela na lijek Myozyme; međutim, tvrtka Sanofi nudi uslugu besplatnog testiranja. Obratite se medicinskom odjelu tvrtke Amicus Pharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na e-mail adresu medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi na EUMedicalServices@sanofi.com za informacije o pristupu uslugama testiranja za rijetke bolesti tvrtke Sanofi.
- Sanofi također nudi usluge za daljnju karakterizaciju reakcija povezanih s infuzijom.

Tablica 3 prikazuje dostupne usluge za praćenje IgG-a te za karakterizaciju reakcija povezanih s infuzijom, a slika 1 prikazuje postupak.

Tablica 3: Prikaz usluga koje pruža Sanofi

Test ^a	Indikacija za testiranje	Vrsta uzorka	Učestalost	Predloženo vrijeme prikupljanja ^{b,c}
IgG ^d	Rutinsko praćenje	Zamrznuti serum Puna krv (primljena unutar 24 sata nakon prikupljanja)	Rutinsko praćenje	Uzorak treba prikupiti prije infuzije ili ≥3 dana nakon infuzije
IgG/neutralizirajuća protutijela	Smanjen odgovor na liječenje ili nedostatak učinka		Ad hoc (prema potrebi)	
IgG/IgE protutijela	Umjerene/teške ili rekurentne reakcije povezane s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije	Zamrznuti serum		1-3 sata nakon nastupa reakcije na primjenu infuzije
Triptazu u serumu		Zamrznuta plazma (EDTA)		
Aktivacija komplementa				

a. Program testiranja za rijetke bolesti tvrtke Sanofi, u suradnji s vanjskim pružateljem usluga, nudi besplatnu uslugu za prikupljanje, pakiranje i slanje uzoraka krvi u centralni laboratorij tvrtke pružatelja usluga. Ta se usluga odnosi na testove koji se provode u sklopu ispitivanja reakcije povezane s infuzijom (uključujući IgG protutijela, IgE protutijela, IgG neutralizirajuća protutijela, aktivaciju komplementa i triptazu u serumu) ili ispitivanja smanjenog odgovora (IgG/neutralizirajuća protutijela) i na sve kliničke uzorke za rutinsko praćenje IgG protutijela. b. Zabilježite vrijeme i datum kada je uzorak prikupljen. c. Navođenje vremena prikupljanja su preporuke vanjskog pružatelja usluga i samo je informativno. Molimo da slijedite lokalne smjernice. d. Ako nalazi pokazuju visoke titre IgG protutijela, preporučuje se periodička analiza mokraće.

Slika 1. Postupak za testiranje

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

Sanofi koordinira i podržava ovaj poseban program testiranja za rijetke bolesti te nije na drugi način uključen u dijagnostičko testiranje



Obratite se medicinskom odjelu lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi za informacije o prikupljanju, obradi, pakiranju i slanju uzoraka krvi. Kontakt podaci nalaze se u dijelu *GLAVNI KONTAKT PODACI*.

D. Trudnoća i dojenje

Postoje ograničeni podaci o primjeni lijeka Myozyme u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 u sažetku opisa svojstava lijeka). Myozyme se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alglukozidazom alfa (vidjeti dio 4.6 u sažetku opisa svojstava lijeka).

Ograničeni podaci pokazuju da se lijek Myozyme izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama. Ne očekuje se klinički učinak u dojenog djeteta zbog slabog prelaza u majčino mlijeko i slabe bioraspodivnosti. Stoga se može razmotriti dojenje tijekom liječenja lijekom Myozyme. Kao mjera opreza, može se razmotriti prekid dojenja tijekom prvih 24 sata nakon primjene lijeka.

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

E. Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilanciju CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore

Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 582

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem informacionog sistema zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava);
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED - www.cinmed.me ili kojoj možete pristupiti klikom ili skeniranjem QR koda ispod.

Također, možete prijaviti odjelu za farmakovigilanciju lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi. Cjelovite kontakt podatke za prijavljivanje nuspojava možete pronaći u dijelu GLAVNI KONTAKT PODACI.

GLAVNI KONTAKT PODACI

- **Kako biste prijavili nuspojavu(e) i/ili trudnoću povezanu s primjenom lijeka Myozyme:**
Kontaktirajte odjel za farmakovigilanciju tvrtke Amicus Pharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na:

e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

- **Za informacije o tome kako pristupiti uslugama testiranja za rijetke bolesti tvrtke Sanofi ili neka druga pitanja povezana s testiranjem kod primjene lijeka Myozyme:**
Obratite se medicinskom odjelu tvrtke Amicus Pharma d.o.o., lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi, na:

e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

ili medicinskom odjelu tvrtke Sanofi na e-mail: EUMedicalServices@sanofi.com

- **Za informacije o Pompeovoj bolesti ili lijeku Myozyme:**
Kontaktirajte medicinski odjel tvrtke Amicus Pharma d.o.o., lokalnog predstavnika tvrtke Sanofi, na:

e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

F. Reference

1. Cardona V *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT *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 *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 *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007;68(2):99–109.
6. Nicolino M *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009;11(3):210–9.
7. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. Transfus Med Hemotherapy. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
8. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 1994;6(1):20–4.
9. Berrier KL *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in Genet Med. 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. Genet Med. 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG *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.
11. Kazi ZB *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. JCI Insight. 2017; 2(16):94328
12. De Vries JM *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. Genet Med. 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM *et al.* Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. Biomolecules. 2023; 13(9):1414.
14. 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;47 Suppl 1:S100–6.
15. Muraro A *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022; 77(2):357-377.

16. Ertoy Karagol HI *et al.* Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L *et al.* SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z *et al.* Expert Group Consensus on early diagnosis and management of infantile-onset pompe disease in the Gulf Region Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):388.
19. Chen HA *et al.* Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1336599.