

# 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 prin intermediul sistemului național de raportare sau către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață și toți pacienții sunt încurajați să se înscrie în Registrul pacienților cu boala Pompe*

Versiune aprobată de ANMDMR în iulie 2024

# CUPRINS

ABREVIERI.....	3
REZUMAT.....	4
DATE DE CONTACT.....	
1. Descrierea riscurilor asociate cu utilizarea medicamentului Myozyme .....	7
1.1. Reacții adverse asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice cu sau fără dezvoltare de anticorpi de tip IgG și IgE.....	7
1.2. Reacții mediate imun .....	11
1.3. Imunogenitate care duce la pierderea răspunsului (cu titruri persistente crescute de anticorpi de tip IgG și/sau anticorpi neutralizanți) .....	12
1.3.1. Anticorpi de tip IgG anti-AGAur, inclusiv anticorpi neutralizanți.....	12
1.3.2. Imunomodulare la pacienții cu Boala Pompe cu debut infantil: beneficii și riscuri. <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
2. Abordarea terapeutică clinică a riscurilor identificate <sup>(2,16-22)</sup> .....	15
2.1. Etapa anterioară administrării perfuziei .....	15
2.2. Etapa de administrare a perfuziei de Myozyme .....	15
2.2.1. Viteza de perfuzare recomandată .....	15
2.2.2. Reacții adverse ușoare sau moderate <sup>(2,16,17)</sup> .....	15
2.2.3. Reacții grave: reacții de hipersensibilitate/anafilactice, inclusiv șoc anafilactic și reacție de hipersensibilitate mediată prin anticorpi de tip IgE <sup>(17,18,22)</sup> .....	17
2.3. Monitorizarea după terminarea administrării perfuziei .....	19
3. Testare imunologică .....	20
3.1. Descriere.....	20
3.1.1. Programul de imunosupraveghere: testarea prezenței anticorpilor de tip IgG, inclusiv a anticorpilor neutralizanți .....	20
3.1.2. Testarea imunologică pentru reacții adverse moderate/grave asociate perfuziei: IgG, IgE, activarea complementului și testarea triptazei serice.....	20
3.1.3. Testarea cutanată <sup>(19,20)</sup> .....	21
3.2. Procedura de testare.....	23
4. Apel la raportarea de reacții adverse .....	25
5. Sarcina și alăptarea.....	25
6. Registrul Pompe .....	26
7. Referințe .....	27
8. Anexe .....	29
Anexa 1. Prepararea medicamentului Myozyme.....	29
Anexa 2. Administrarea medicamentului Myozyme.....	32

## ABREVIERI

ALT	Alanin aminotransferază
AST	Aspartat aminotransferază
CIC	Complex imun circulant
CK	Creatinkinază
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material (material imunologic cu reacție încrucișată)
TSE	Tratament de substituție enzimatică
AGA	$\alpha$ -glucozidază acidă
PSPV	Patient Safety and Pharmacovigilance (Siguranța pacientului și farmacovigilență)
RAP	Reacție adversă asociată perfuziei
i.v.	Intravenos
AGAur	Alfa-glucozidază acidă umană recombinată
RCP	Rezumatul caracteristicilor produsului
IOPD	Infantile Onset Pompe Disease (Boala Pompe cu debut infantil)
LOPD	Late Onset Pompe Disease (Boala Pompe cu debut tardiv)

## REZUMAT

### Scopul broșurii cu informații privind siguranța

Broșura cu informații privind siguranța 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 implicați în tratamentul bolii, după caz (farmaciști, medici din alte specialități, alergologi, asistente medicale). Principalele scopuri ale broșurii cu informații privind siguranța sunt:

1. Să îndrume și să reducă la minimum, atunci când este posibil, riscurile asociate tratamentului cu Myozyme
2. Să îndrume profesioniștii din domeniul sănătății în privința abordării terapeutice a acestor riscuri
3. Să îndrume profesioniștii din domeniul sănătății, să efectueze teste imunologice care vor ajuta la caracterizarea suplimentară a mecanismului posibil pentru apariția reacțiilor adverse asociate perfuziei și a reacțiilor de hipersensibilitate.

De asemenea, broșura cu informații privind siguranța oferă informații despre Programul de testare specializată a bolilor rare al companiei Sanofi, care este gratuit pentru testarea imunologică.

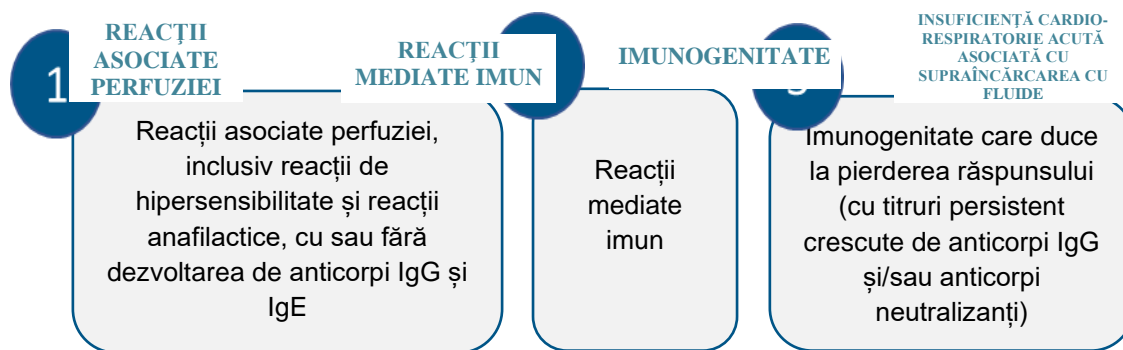
### Medicamentul Myozyme și boala Pompe

Boala Pompe face parte din tulburările de teaurizare lizozomală, fiind determinată de un deficit de  $\alpha$ -glucozidază acidă (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  $\alpha$ -glucozidază acidă umană recombinată (AGAu). Myozyme este indicat în terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de  $\alpha$ -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 importante asociate cu administrarea de Myozyme (citiți punctul 1 al broșurii cu informații privind siguranța):



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

## Testarea imunologică și recomandări

Compania Sanofi a implementat pentru Myozyme un program de supraveghere imunologică după punerea pe piață a medicamentului, pentru a determina amploarea formării anticorpilor împotriva Myozyme și influența clinică a acestora, în cazul în care există (citiți punctul 3 al broșurii cu informații privind siguranța). Rezumatul de mai jos este detaliat complet în secțiunile 1 și 3.

1. Recoltați probe din plasmă la momentul inițial, înainte de administrarea primei perfuzii.
2. Monitorizați periodic formarea anticorpilor de tip IgG în baza fenotipului clinic al pacienților.
  - a) Pentru pacienții cu boala Pompe cu debut infantil monitorizare regulată în primul an de tratament (de exemplu: o dată la 3 luni) și, ulterior, monitorizare în funcție de rezultatele clinice și valorile titrului de anticorpi.
  - b) Pentru pacienții cu debut tardiv al bolii Pompe, dezvoltarea anticorpilor trebuie evaluată în decurs de 6 luni după începerea tratamentului și, ulterior, monitorizare după cum este necesar din punct de vedere clinic, pe baza considerentelor de siguranță și eficacitate.
3. Recoltați probe pentru testarea inhibării utilizării sau a activității enzimei dacă pacienții prezintă o scădere a beneficiului clinic în pofida continuării tratamentului cu Myozyme.
4. Recoltați probe pentru testarea anticorpilor de tip IgG și IgE, activării complementului și triptazei de la pacienții care prezintă RAP moderate până la grave sau recurente, sugestive pentru reacții de hipersensibilitate.

Broșura cu informații privind siguranța oferă informații despre Programul de testare specializată a bolilor rare al companiei Sanofi. Aceste servicii sunt disponibile gratuit (citiți punctul 3 al broșura cu informații privind siguranța).

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

Procesele prezentate în acest document servesc drept îndrumare generală, dar sunt supuse practicii medicale locale și normelor și reglementărilor naționale.

## 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 Patient Safety and Pharmacovigilance (PSPV), al companiei Sanofi:

E-mail: [cl-cpv-receipt@sanofi.com](mailto:cl-cpv-receipt@sanofi.com)

- **Pentru informații despre cum să accesați serviciile de Testare specializată a bolilor rare ale companiei Sanofi sau pentru alte întrebări legate de efectuarea testului în cazul administrării Myozyme:**

Vă rugăm să vă adresați Departamentului de Servicii Medicale.:

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

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

Vă rugăm să vă adresați Departamentului pentru Informații Medicale, al Sanofi Romania SRL :

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

E-mail: [ro.medical\\_info@sanofi.com](mailto:ro.medical_info@sanofi.com)

# 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 reacții anafilactice cu sau fără dezvoltare de anticorpi de tip IgG și IgE,
- reacții mediate imun,
- imunogenitate care duce la pierderea răspunsului (cu titruri persistent crescute de anticorpi IgG și/sau anticorpi neutralizanți).

## 1.1. Reacții adverse asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice cu sau fără dezvoltare de anticorpi de tip IgG și IgE

RAP este definită ca fiind orice eveniment advers care apare în timpul perfuzării sau în decurs de câteva ore după perfuzare 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, dar cunoștințele s-au îmbunătățit de-a lungul anilor. 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, care nu este înțeles până în prezent
- Stimulare directă a celulelor mastocitare de către medicament, cu eliberarea de histamină
- Viteză de perfuzare mai mare, adică încărcare cu proteine într-o perioadă mai scurtă de timp

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)(3,4,5,6). 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*

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Semne/Simptome*</b>			
<b>Tulburări musculo-scheletice</b>	Artralgie Spasme musculare Mialgie			
<b>Tulburări respiratorii</b>	Apnee Bronhospasm Tuse Dispnee Hipoxie Edem faringian Scăderea saturației de oxigen Stop respirator Stridor Tahipnee Senzație de constricție la nivelul gâtului Senzație de iritație la nivelul gâtului Wheezing			
<b>Tulburări cardiovasculare</b>	Bradicardie Stop cardiac Cianoză Hiperemie facială Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Paloare Palpitații Tahicardie Vasoconstricție			
<b>Afecțiuni cutanate</b>	Erupții cutanate papuloase Eritem Hiperhidroză Livedo reticularis Prurit Erupție cutanată tranzitorie			



	Decolorare tranzitorie a pielii Urticarie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Agitație Amețeli Cefalee Durere Parestezie Neliniște Somnolență Tremor
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale Diaree Dispepsie Disfagie Greață Senzație de a vărsa Vărsături
<b>Tulburări oculare</b>	Conjunctivită Hiperlacrimație Edem periorbitar
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Angioedem Astenie Disconfort toracic/dureri toracice Frisoane Edem facial Fatigabilitate Senzație de căldură/de răcire Reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv durere, edem, indurație, extravazare, eritem, urticarie și prurit) Iritabilitate Stare generală de rău Edem periorbitar Senzație de răcire a extremităților Pirexie

\* Semnele și simptomele nu sunt descrise în ordinea frecvenței.

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.

## **RAP și imunogenitate**

În studiile clinice, majoritatea pacienților cu boală Pompe (aproximativ 90%) au dezvoltat anticorpi de tip IgG împotriva Myozyme, în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului.(3,4,5,6). Anticorpi de tip IgG împotriva Myozyme au apărut în proporții similare de pacienți tratați după punerea pe piață a medicamentului. La majoritatea pacienților s-a observat o tendință de scădere a titrurilor de anticorpi de tip IgG în timp.

Nu s-a observat o corelație între debutul RAP și momentul formării anticorpilor de tip IgG. RAP pot apărea la toate valorile de titruri de anticorpi, însă s-a observat o tendință de apariție a RAP mai frecventă la titruri mai mari de anticorpi de tip IgG (3,4,7). S-a observat o tendință la pacienții cu boala Pompe cu debut infantil tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg) de a dezvolta titruri mai mari de anticorpi IgG. Pacienții cu debut infantil care dezvoltă titruri mari de anticorpi par să prezinte un risc mai mare de a prezenta mai frecvent RAP (5). Cu toate acestea, în studiul cu boală Pompe cu debut tardiv, nu a existat nicio asociere vizibilă între titrurile de anticorpi IgG mai mari și apariția RAP (3,4).

Pacienții la care apar anticorpi de tip IgE împotriva Myozyme par să prezinte un risc mai mare de apariție a RAP și/sau a reacțiilor anafilactice la reluarea administrării de Myozyme. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent în timpul administrării. Unii pacienți cu IgE pozitiv au fost retratați cu succes cu Myozyme folosind o viteză de perfuzare mai mică la doze inițiale mai mici (sau proceduri de desensibilizare) și au continuat tratamentul cu Myozyme sub supraveghere clinică atentă (8,9). Pacienții cu RAP moderate până la severe și recurente trebuie evaluați pentru anticorpii de tip IgG și IgE specifici pentru Myozyme, precum și prin testarea cutanată, o măsură mai sensibilă pentru depistarea anticorpilor IgE. Testarea cutanată este recomandată pacienților care au prezentat reacții de hipersensibilitate semnificative (vezi punctul 3). Nu se cunoaște cine va dezvolta reacții de hipersensibilitate imediată (IgE pozitiv) la Myozyme.

Pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate severe (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.

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

- Pacienți cu o boală acută febrilă preexistentă.
- Pacienți cu boala Pompe severă (pot avea funcția cardiacă și respiratorie compromisă, ceea ce poate predispune 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 perfuzare 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. Mecanismul potențial implicat în 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 (10,11).

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 ( $\geq 102,400$ ), 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.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor sistemice mediate imun. Dacă apar reacții mediate imun, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de Myozyme și inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile reluării administrării medicamentului Myozyme în urma apariției unei reacții mediate imun. La unii

pacienți a fost reluat și continuat cu succes tratamentul cu Myozyme sub supraveghere clinică atentă.

### **1.3. Imunogenitate care duce la pierderea răspunsului (cu titruri persistent crescute de anticorpi de tip IgG și/sau anticorpi neutralizanți)**

Fiind o proteină utilizată în scop terapeutic, Myozyme are potențialul de a declanșa un răspuns imunologic, care implică formarea de anticorpi împotriva  $\alpha$ -glucozidazei acide umane recombinante (anticorpi de tip IgG anti-AGAur și anticorpi de tip IgE anti-AGAur) (12).

#### **1.3.1. Anticorpi de tip IgG anti-AGA, inclusiv anticorpi neutralizanți**

Efectul formării de anticorpi de tip IgG asupra eficacității Myozyme a fost evaluat în studii clinice și pe parcursul mai multor ani de experiență după punerea pe piață. În studiile clinice, majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi de tip IgG împotriva Myozyme și conversia serologică a apărut, de obicei, în decurs de 3 luni de tratament.

Impactul clinic asupra eficacității este multifactorial, însă dezvoltarea titrurilor crescute și persistente de anticorpi IgG este un factor contributor.

1. În ceea ce privește pacienții cu boală Pompe cu debut infantil tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg), s-a observat o tendință de a dezvolta titruri mai mari de anticorpi de tip IgG (5). La pacienții tratați cu Myozyme s-a demonstrat că dezvoltarea unor titruri crescute și constante de anticorpi HSAT (*High Sustained Antibody Titre*) determină un rezultat slab. HSAT au fost definite ca titruri  $\geq 51\ 200$  măsurate în 2 sau mai multe momente specifice, după 6 luni de tratament cu Myozyme și efectuate la un interval de cel puțin 12 săptămâni. Mai mult decât atât, statusul CRIM (Cross Reactive Immunologic Material - material imunologic cu reacție încrucișată: proteina AGA endogenă) este un factor de risc pentru dezvoltarea HSAT. Acest risc este mai mare în rândul pacienților cu CRIM negativ față de pacienții cu CRIM pozitiv și reprezintă un factor care contribuie la un rezultat slab. HSAT prelungit poate duce la administrarea suboptimală a medicamentului la pacienți, din cauza formării de complexe imune. De asemenea, HSAT a apărut la un număr limitat de pacienți CRIM pozitivi (13,14,15).
2. În ceea ce privește pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv, majoritatea au prezentat fie stabilizare, fie scăderea titrurilor de anticorpi în timp. Pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv produc enzimă endogenă și sunt considerați CRIM-pozitivi. În general, acești pacienți nu sunt expuși riscului de a dezvolta titruri crescute și constante de anticorpi și foarte puțini produc titruri de anticorpilor IgG anti-medicament crescute, care apoi scad în timp. Astfel, impactul anticorpilor IgG este limitat pentru pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv (3,7).

Un număr mic de pacienți tratați cu Myozyme în cadrul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață a medicamentului au avut rezultate pozitive în ceea ce privește inhibarea activității enzimatică și/sau a utilizării ei atunci când au fost testați *in-vitro*. Nu este clară relevanța clinică a inhibării *in vitro*. Pacienții cu rezultate pozitive în ceea ce privește inhibarea utilizării, au avut în general, titruri de anticorpi de tip IgG mai mari decât pacienții care au rămas negativi pentru inhibarea utilizării în cadrul studiilor efectuate la pacienți cu debut infantil și cu debut tardiv.. Anticorpilor neutralizanți, în special cei care inhibă absorbția celulară a medicamentului, s-au dezvoltat la unii pacienți cu boală Pompe cu debut infantil tratați cu Myozyme și, în general, au fost asociați cu titruri anticorpilor IgG anti-medicament crescute. Pacienții cu boală Pompe cu debut infantil CRIM-negativi sunt expuși riscului de a dezvolta HSAT și anticorpi neutralizanți cu pierdere documentată a răspunsului clinic (13,14,15).

## Recomandări

Titrurile de anticorpi IgG trebuie monitorizate periodic pe baza fenotipului clinic:

1. Recoltați proba de ser inițială înainte de prima perfuzie.
2. Pentru pacienții cu boală Pompe cu debut infantil este sugerată monitorizarea regulată în timpul primului an de tratament (de exemplu: o dată la 3 luni) și, ulterior, monitorizarea se face în funcție de rezultatele clinice și valorile titrurilor de anticorpi.
3. Pentru pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv, dezvoltarea anticorpilor trebuie evaluată în decurs de 6 luni după începerea tratamentului și, ulterior, monitorizarea se face după cum este necesar din punct de vedere clinic, pe baza considerentelor de eficacitate.
4. Se vor recolta probe pentru testarea inhibării utilizării sau activității enzimei, dacă pacienții prezintă o scădere a beneficiului clinic în pofida continuării tratamentului cu Myozyme.

Vă rugăm să citiți punctul 3 pentru testarea anticorpilor de tip IgG și a anticorpilor neutralizanți.

### 1.3.2 Imunomodulare la pacienții cu boală Pompe cu debut infantil: beneficii și riscuri

Datele de imunogenitate din studiile clinice și literatura publicată referitoare la pacienți cu debut infantil (IOPD) și CRIM negativ sugerează că utilizarea regimului de inducție a toleranței imunologice (ITI) administrat pacienților fără tratament anterior cu alfa-alglucozidază (ITI profilactic) poate fi eficace din perspectiva prevenirii sau reducerii apariției unui titru de anticorpi cu valori crescute și constante (*High Sustained Antibody Titre*, HSAT) împotriva alfa alglucozidazei. Datele provenind de la un număr mic de pacienți cu HSAT, cu sau fără activitate inhibitoare, au arătat un efect limitat al tratamentului ITI. Răspunsuri mai bune la tratament au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat ITI profilactic, înainte de apariția HSAT, ceea ce sugerează că inițierea precoce a ITI poate genera rezultate clinice îmbunătățite (13,14,15). Este posibil ca regimurile ITI să fie adaptate pentru nevoile individuale ale pacientului (punctul 5.1 din RCP).

Pacienții cu boala Pompe prezintă risc de apariție a infecțiilor respiratorii, din cauza efectelor progresive ale bolii asupra mușchilor respiratori. Este posibil ca pacienții cu boală Pompe aflați în tratament cu imunosupresoare să prezinte un risc crescut de apariție a infecțiilor severe, de aceea se recomandă vigilență. La unii dintre acești pacienți, a fost observată apariția de infecții respiratorii letale și care au pus în pericol viața.

### *Puncte cheie*

- Deoarece Myozyme este o proteină administrată în 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.
- RAP, cu sau fără dezvoltare de anticorpi de tip IgG sau IgE, pot apărea în timpul perfuzării sau pe parcursul orelor de după perfuzare. 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.
- 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.
- Pacienții trebuie supravegheați, în mod regulat, pentru formarea anticorpilor de tip IgG în baza fenotipului clinic și în caz de diminuare a beneficiului clinic
- În unele cazuri, au fost raportate reacții mediate imun, inclusiv reacții cutanate și sistemice grave.

## 2. Abordarea terapeutică clinică a riscurilor identificate (2, 16–22)

### 2.1. Etapa anterioară administrării perfuziei

Înainte de inițierea TSE cu Myozyme 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 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.

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 sunt o contraindicație relativă pentru administrarea de epinefrină/adrenalină (18,19,22).

### 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 (21).

•

### 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 perfuzare recomandată

- Se recomandă ca viteza inițială de perfuzare a Myozyme să nu fie mai mare de 1 mg/kg și oră. După ce se stabilește toleranța pacientului la viteza de perfuzare, aceasta poate fi crescută cu câte 2 mg/kg și oră la interval de 30 de minute, până la atingerea vitezei maxime de perfuzare recomandată de 7 mg/kg și oră. 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 perfuzare, se propun următoarea(e) modificare(ări) a(ale) schemei de administrare a perfuziei:
  - reduceți viteza maximă de perfuzare și/sau
  - prelungiți fiecare treaptă a vitezei de perfuzare cu 15-30 de minute

#### 2.2.2. Reacții adverse ușoare sau moderate\* (2, 16,17,.)

- Încetiniți viteza de perfuzare la jumătate din viteză sau opriți temporar perfuzarea 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 perfuzare e cu câte 50% timp de 15 până la 30 de minute.
- Dacă simptomele nu reapar, creșteți viteza de perfuzare la viteza la care a avut loc RAP și aveți în vedere creșterea în continuare a vitezei de perfuzare într-o manieră treptată, până se atinge viteza maximă.
- Dacă simptomele persistă în ciuda opririi temporare a perfuzării, 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 perfuzare de 5mg/kg și oră, reduceți viteza de perfuzare la 2,5 mg/kg și oră sau opriți temporar perfuzarea și așteptați ca simptomele să dispară.

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

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

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

Semnele vitale trebuie măsurate la sfârșitul fiecărei trepte.

#### **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.
- Administrați fluide intravenos, în funcție de necesități, pentru menținerea semnelor vitale normale (de exemplu, tensiunea arterială).

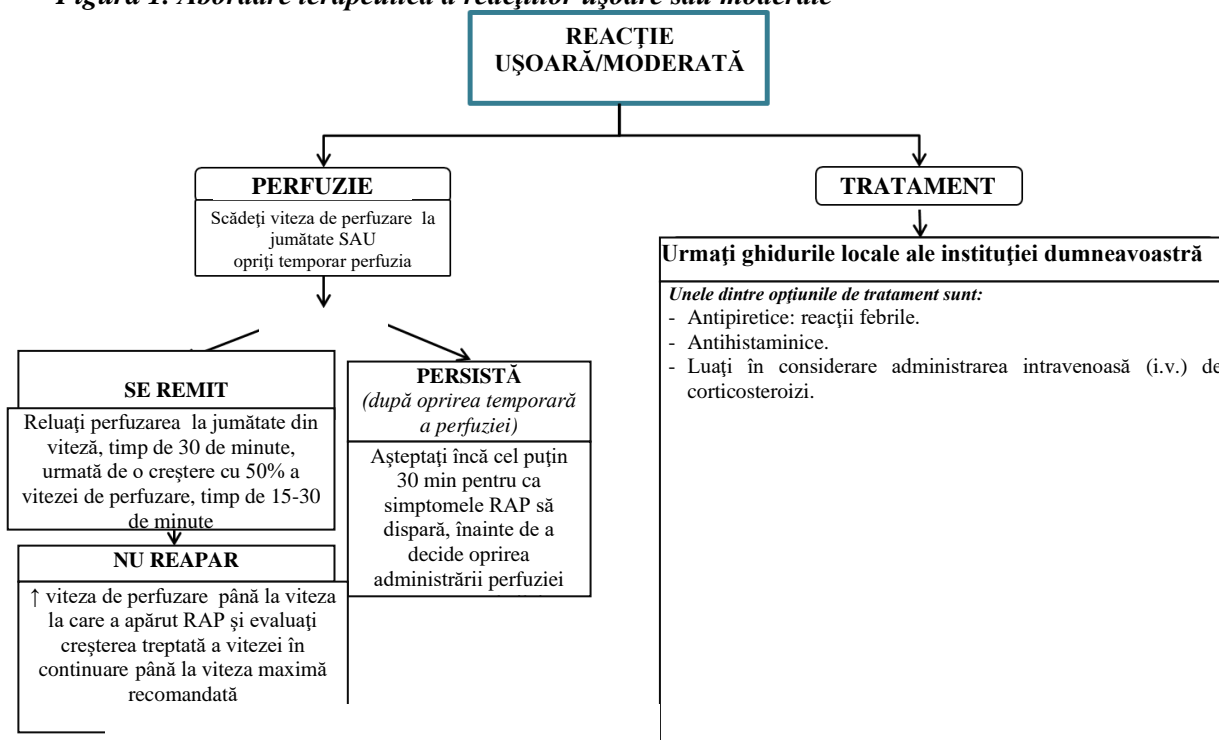
*\*Aceste definiții servesc drept linii directoare numai pe baza terminologiei standard CDSIC SDTM v3.1.1. Evaluarea generală a severității este la latitudinea medicului curant:*

*Ușoară: Un tip de EA care este de obicei tranzitoriu și poate necesita doar un tratament minim sau o intervenție terapeutică. În general, evenimentul nu interferează cu activitățile obișnuite ale vieții de zi cu zi.*

*Moderat: Un tip de EA care este ameliorat de obicei prin intervenție terapeutică specifică suplimentară. Evenimentul interferează cu activitățile obișnuite ale vieții de zi cu zi, cauzând disconfort, dar nu prezintă un risc semnificativ sau permanent de vătămare a participantului la cercetare.*



Figura 1. Abordare terapeutică a reacțiilor ușoare sau moderate



### 2.2.3. Reacții grave\*: reacții de hipersensibilitate/anafilactice, inclusiv șoc anafilactic și reacție de hipersensibilitate mediată prin anticorpi de tip IgE (17,18,22)

**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 administrării 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.
- Este important să se recunoască fenomenul alergic cât mai devreme, astfel încât administrarea perfuziei 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.

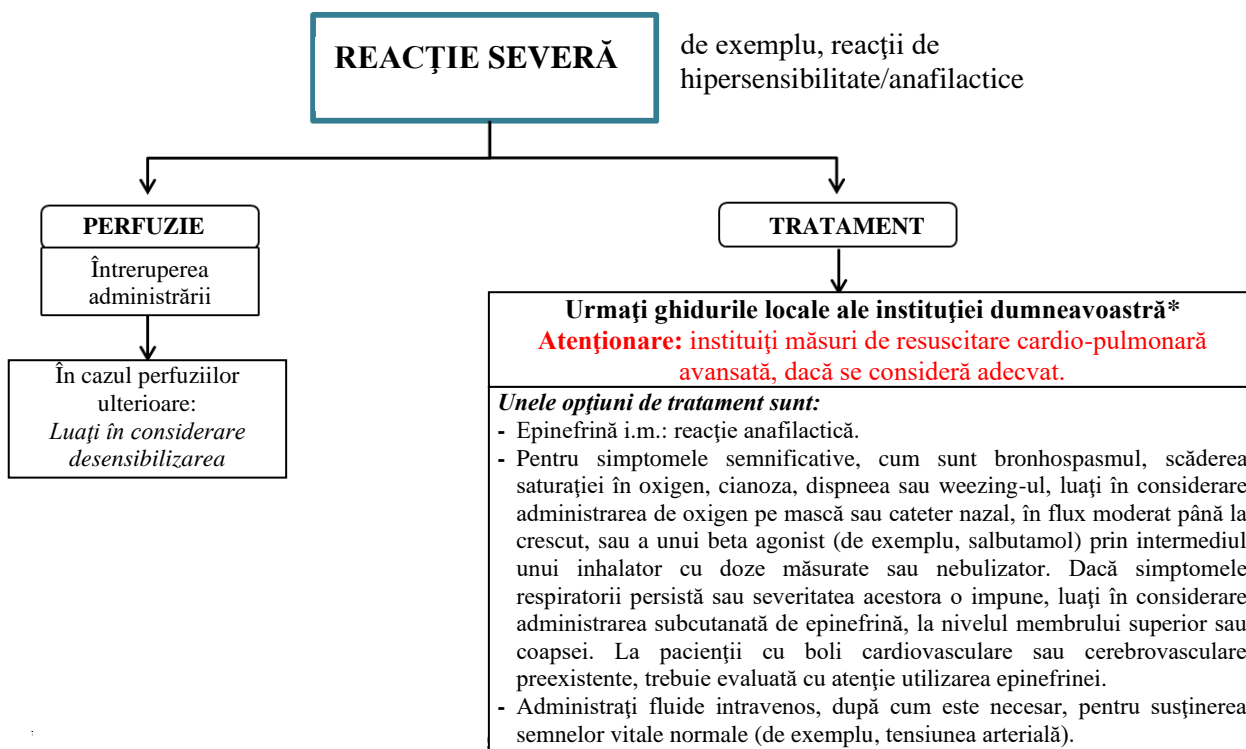
\*Această definiție servește ca ghid numai pe baza terminologiei standard CDSIC SDTM v3.1.1. Evaluarea generală a severității este la latitudinea medicului curant:

Grav: Un tip de EA care întrerupe activitățile obișnuite ale vieții zilnice sau care afectează semnificativ starea clinică, sau poate necesita intervenție terapeutică intensivă

### *Recomandări privind tratamentul reacțiilor grave*

- 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.
- . Vă rugăm să vă adresați *Departamentului Medical al companiei Sanofi* 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 severe



\* 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.

### 2.3. Monitorizarea după terminarea administrării perfuziei

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați în scop de siguranță, atât în timpul administrării, 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 imunologică

### 3.1. Descriere

Ca parte a supravegherii generale a siguranței după autorizare, compania Sanofi a inițiat un program de imunosupraveghere pentru Myozyme, pentru a determina gradul de formare a anticorpilor împotriva alfa alglucozidazei 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 asigură un serviciu de testare. Vă rugăm să vă adresați reprezentanței locale a companiei Sanofi sau Departmentului de Servicii Medicale al Sanofi prin e-mail, la adresa [EUMedicalServices@sanofi.com](mailto:EUMedicalServices@sanofi.com), pentru informații despre cum să accesați serviciile de testare specializată a bolilor rare ale companiei Sanofi.

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

Așa cum este descris în secțiunea 1, dezvoltarea anticorpilor de tip IgG poate fi asociată cu RAP la unii pacienți, iar dezvoltarea HSAT a fost asociată cu rezultate slabe privind eficacitatea, în special pentru pacienții cu debut infantil. Astfel, sunt sugerate recomandările de mai jos pentru testarea anticorpilor de tip IgG.

##### **Recomandări:**

- Se recomandă recoltarea de probe plasmatică la momentul inițial, înainte de administrarea primei perfuzii a pacientului
- Titrurile de anticorpi de tip IgG trebuie monitorizate, în mod regulat, pe baza fenotipului clinic al pacientului
- a) Pentru pacienții cu boala Pompe cu debut precoce, monitorizare regulată în timpul primului an de tratament (exemplu: o dată la 3 luni) și, ulterior, monitorizare în funcție de rezultatele clinice și valorile titrului de anticorpi.
- b) Pentru pacienții cu boala Pompe cu debut tardiv, dezvoltarea anticorpilor trebuie evaluată în decurs de 6 luni după începerea tratamentului și, ulterior, monitorizare după cum este necesar din punct de vedere clinic, pe baza considerentelor de siguranță și eficacitate.
- Pacienții tratați se testează pentru inhibarea utilizării sau activității enzimatică în cazul în care prezintă o diminuare a beneficiului clinic, în ciuda tratamentului continuu cu Myozyme.

#### 3.1.2. Testarea imunologică pentru reacții adverse moderate/grave asociate perfuziei: IgG, IgE, activarea complementului și testarea triptazei serice

Testarea anticorpilor de tip IgG și IgE este, 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 anticorpilor de tip IgG și IgE, activării complementului și triptazei serice la pacienții care prezintă RAP moderate, grave sau recurente care sugerează reacții de hipersensibilitate.

Probele pentru testarea activării complementului și triptazei serice trebuie recoltate la 1-3 ore după debutul reacției la perfuzie. Probele pentru testarea IgE trebuie recoltate la cel puțin 72 de ore după încheierea administrării perfuziei. În mod ideal, probele pentru IgG trebuie recoltate la nivelul minim, deci înainte de următoarea perfuzie.

### 3.1.3. Testarea cutanată <sup>(19,20)</sup>

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

A 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.

- B 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 alglucosidază, 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 <sup>a</sup>	Indicație de testare	Tipul probei	Frecvența	Momentul recoltării <sup>b</sup>
<b>Testarea cutanată</b>	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
<b>IgG<sup>c</sup></b>	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 $\geq 3$ zile după perfuzie
<b>Anticorpi de tip IgG/neutralizanți</b>	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 $\geq 3$ zile după perfuzie
<b>Anticorpi de tip IgG/IgE</b>	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 $\geq 3$ zile după perfuzie
<b>Triptaza serică</b>	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
<b>Activarea complementului</b>	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

<sup>a</sup>Programul de testare specializată a bolilor rare al companiei Sanofi 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 neutralizanți, 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.

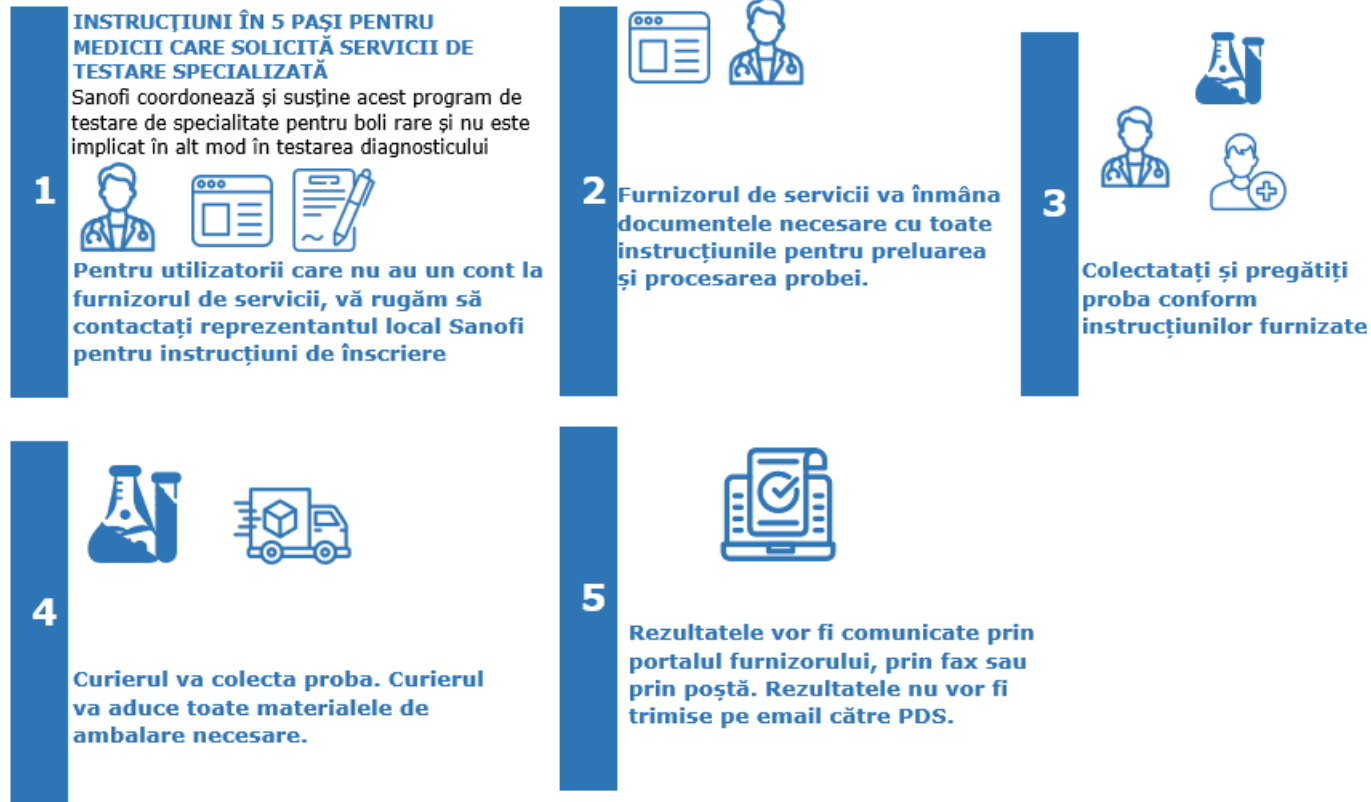
<sup>b</sup>Înregistrați ora și data la care a fost prelevată proba.

<sup>c</sup>Dacă 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 neutralizanți, 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



Vă rugăm să vă adresați Departamentului European de Servicii Medicale al companiei Sanofi 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 , 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](http://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](mailto:adr@anm.ro)

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse se pot raporta către Departamentul de Siguranța pacientului și farmacovigilență (PSPV) al companiei 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](mailto:pv.ro@sanofi.com).

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

## 5. Sarcina și alăptarea

Există date limitate privind utilizarea Myozyme la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (a se vedea RCP pct. 5.3). Myozyme nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu Myozyme (a se vedea RCP pct. 4.6).

Datele limitate sugerează că Myozyme este excretat în laptele matern în concentrații foarte scăzute. Nu se preconizează niciun efect clinic la sugarul alăptat din cauza transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității reduse. Prin urmare, poate fi luată în considerare alăptarea în timpul tratamentului cu Myozyme. Ca măsură de precauție, poate fi luată în considerare întreruperea alăptării în primele 24 de ore după tratament.

Este necesară raportarea informațiilor privind expunerea la medicament în timpul sarcinii către Departamentul de Siguranța pacientului și farmacovigilență (PSPV) 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 va urmări toate cazurile de sarcini raportate, pentru a avea la dispoziție mai multe informații exacte. Compania Sanofi 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. 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.
- 5.11. 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, DeArmedy 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.

## 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 linie de perfuzie cu filtru 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 Sanofi, 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 o linie de perfuzie cu filtru 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)  $\div$  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 perfuzare			
		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
30,1 - 35	200	10	30	50	70

Interval de greutate a pacientului (kg)	Volumul total al perfuziei	Vitezele de perfuzare			
		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)
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 administrată printr-o linie de perfuzie cu filtru 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 administrarea perfuziei, 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 dorsopalmare. 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 linia de perfuzie cu filtru 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 iulie 2024