

# PAKIET INFORMACYJNY ZAWIERAJĄCY ISTOTNE INFORMACJE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Myozyme® (alglukozydaza alfa)**

**Wytyczne dla fachowego personelu medycznego dotyczące zagrożeń związanych z podawaniem produktu leczniczego Myozyme®, zarządzania ryzykiem klinicznym i wykonywania badań immunologicznych**

*Zachęcamy do zgłaszania wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania oraz rejestrowania pacjentów z chorobą Pompego w „Rejestrze choroby Pompego”*

**Aktualizacja listopad 2020.**

# SPIS TREŚCI

SKRÓTY .....	4
STRESZCZENIE .....	5
1. Opis zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme .....	8
1.1. Reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne .....	8
1.2. Reakcje o podłożu immunologicznym .....	9
1.3. Immunogenność .....	10
1.3.1. Przeciwciała IgG anty-rhGAA, w tym przeciwciała hamujące .....	10
1.3.2. Przeciwciała IgE anty-rhGAA.....	11
1.4. Zagrożenia związane z jednoczesną immunomodulacją .....	11
1.5. Ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa związana z przeładowaniem płynami.....	12
2. Postępowanie kliniczne w przypadku zidentyfikowanych zagrożeń (2,8–14) .....	13
2.1. Przed infuzją.....	13
2.2. Etap infuzji produktu leczniczego Myozyme.....	13
2.2.1. Zalecana szybkość infuzji.....	13
2.2.2. Łagodne lub umiarkowane reakcje (2,8,9) .....	14
2.2.3. Ciężkie reakcje: reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny i reakcje nadwrażliwości mediowane przez IgE (9,10,14).....	15
2.3. Obserwacja po infuzji.....	17
3. Badania .....	18
3.1. Opis (tabela 4).....	18
3.1.1. Program nadzoru immunologicznego: badania w kierunku przeciwciał IgG, w tym przeciwciał hamujących.....	18
3.1.2. Testy immunologiczne pod kątem reakcji związanych z infuzją: IgE, aktywacja dopełniacza i testy tryptazy w surowicy.....	19
3.1.3. Testy skórne (11,12) .....	19
3.1.4. Badania krążących kompleksów immunologicznych .....	20
3.2. Procedura wykonywania badań .....	22
4. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych .....	23
5. Ciąża i karmienie piersią .....	23
6. Rejestr pacjentów z chorobą Pompego .....	23
7. Piśmiennictwo .....	24

8. Załączniki .....	26
Załącznik 1. Przygotowywanie produktu leczniczego Myozyme.....	26
Załącznik 2. Podawanie produktu leczniczego Myozyme.....	29
Załącznik 3. Przechowywanie produktu leczniczego Myozyme.....	30

## SKRÓTY

AE	(ang. <i>Adverse Event</i> ) Działanie niepożądane
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CIC	(ang. <i>Circulating-Immune Complex</i> ) Krażące kompleksy immunologiczne
CK	Kinaza kreatynowa
CRIM	(ang. <i>Cross Reactive Immunologic Material</i> ) Materiał immunologiczny reagujący krzyżowo
ERT	(ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i> ) Enzymatyczna terapia zastępcza
GAA	Kwaśna $\alpha$ -glukozydaza
GP	(ang. <i>Global Pharmacovigilance</i> ) Globalny Dział Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
HCP	(ang. <i>Health Care Professional</i> ) Osoba z fachowego personelu medycznego
IAR	(ang. <i>Infusion-Associated Reaction</i> ) Reakcja związana z infuzją
iv.	Dożylnie
rhGAA	Rekombinowana ludzka kwaśna alfa-glukozydaza
SIP	(ang. <i>Safety Information Packet</i> ) Pakiet informacyjny zawierający istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

## STRESZCZENIE

### Cel przygotowania pakietu informacyjnego zawierającego istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

Pakiet informacyjny zawierający istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (SIP ang. Safety Information Packet) Myozyme (alglukozydaza alfa) to uzupełniający materiał edukacyjny skierowany do lekarzy zajmujących się leczeniem pacjentów z chorobą Pompego z zastosowaniem produktu leczniczego Myozyme. W razie potrzeby, lekarze leczący mogą udostępnić ten materiał innym osobom z fachowego personelu medycznego (HCP) uczestniczącym w procesie leczenia tej choroby (farmaceutom, lekarzom ogólnym, alergologom, pielęgniarkom). Głównym celem SIP jest:

1. Minimalizacja znanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme
2. Przekazanie osobom z fachowego personelu medycznego zaleceń dotyczących postępowania klinicznego z tymi zagrożeniami
3. Przekazanie osobom z fachowego personelu medycznego informacji na temat wykonywania badań immunologicznych, które pomogą dodatkowo scharakteryzować potencjalne mechanizmy reakcji związanych z infuzją (IAR) oraz reakcji nadwrażliwości

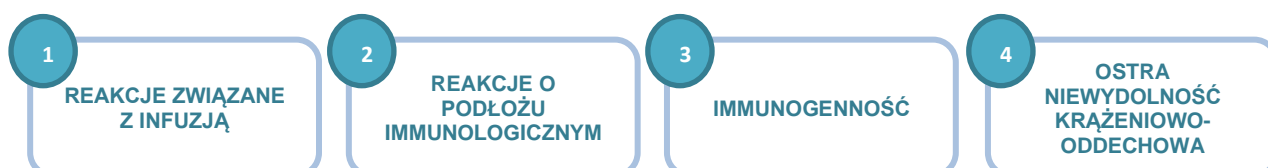
SIP zawiera również informacje na temat programu badań specjalistycznych Sanofi Genzyme w chorobach rzadkich w zakresie nieodpłatnych badań immunologicznych. **Produkt leczniczy Myozyme i choroba Pompego**

Choroba Pompego to lizosomalna choroba spichrzeniowa spowodowana niedoborem kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy (GAA) – enzymu, który w lizosomach rozkłada glikogen do glukozy. Niedobór GAA prowadzi do nagromadzenia glikogenu i ostatecznie do rozerwania lizosomów, co powoduje zaburzenia czynności komórek w wielu tkankach organizmu, w szczególności we włóknach mięśniowych.

Produkt leczniczy Myozyme zawiera jako substancję czynną alglukozydazę alfa [rekombinowana ludzka kwaśna  $\alpha$ -glukozydaza (rhGAA)]. Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy). Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany do stosowania u osób dorosłych oraz dzieci młodzieży w każdym wieku. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Myozyme to 20 mg/kg mc. podawanych co 2 tygodnie.

### Opis zidentyfikowanych zagrożeń

Zidentyfikowano następujące zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme (patrz punkt 1):



SIP zawiera pełny opis zidentyfikowanych zagrożeń związanych z infuzją produktu leczniczego Myozyme, jak również wskazówki dotyczące postępowania klinicznego w razie wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 2).

### **Badania immunologiczne**

Firma Sanofi Genzyme rozpoczęła program porejestacyjnego nadzoru immunologicznego dla produktu leczniczego Myozyme w celu określenia powstawania przeciwciał po zastosowaniu produktu leczniczego Myozyme oraz ich ewentualnego wpływu na obraz kliniczny (patrz punkt 3.1).

- Zdecydowanie zaleca się wyjściowe pobranie próbki surowicy przed wykonaniem pierwszej infuzji.
- Zaleca się, aby u pacjentów regularnie wykonywać badania kontrolne oznaczania przeciwciał IgG (dodatkowe informacje na temat rutynowego monitorowania poziomu przeciwciał IgG przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego).
- Lekarzom leczącym zdecydowanie zaleca się pobieranie próbek krwi do badań w kierunku oznaczania przeciwciał IgE, aktywacji dopełniacza i tryptazy u pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją (IARs) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, sugerujące reakcje nadwrażliwości.

SIP zawiera informacje na temat programu badań specjalistycznych Sanofi Genzyme w zakresie chorób rzadkich. Program ten zapewnia usługi w zakresie badań immunogenności związanych z przeciwciałami przeciwlękowymi IgG i zdarzeniami niepożądanymi. Usługi te są nieodpłatne (patrz punkt 3.2).

W przypadku pytań dotyczących uzyskania dostępu do usług specjalistycznych badań nad chorobami rzadkimi Sanofi Genzyme lub innych pytań związanych z testami dla Myozyme należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme.

## NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE

- **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme lub przypadki zastosowania produktu leczniczego Myozyme w okresie ciąży należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa  
Tel.: + 48 22 28 00 000  
Faks: + 48 22 28 00 603  
[www.sanofi.pl](http://www.sanofi.pl)

- **W przypadku pytań dotyczących uzyskania dostępu do usług specjalistycznych badań nad rzadkimi chorobami firmy Sanofi Genzyme lub w celu uzyskania informacji medycznej o chorobie Pompego, o produkcie leczniczym Myozyme oraz innych pytań dotyczących testów dla Myozyme:**

Należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme:

ul. Bonifraterska 17,  
00-203 Warszawa  
Tel: 22 28 00 000  
Faks: 22 28 00 001

Aby uzyskać dodatkowe informacje: [www.pompe.com](http://www.pompe.com)

# 1. Opis zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme

Zidentyfikowane zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Myozyme (α-glukozydaza alfa) obejmują: wystąpienie reakcji związanych z infuzją (IAR), w tym nadwrażliwości i zagrażającego życiu wstrząsu anafilaktycznego i (lub) zatrzymania akcji serca, reakcji o podłożu immunologicznym, odpowiedzi immunologicznej i ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej związanej z przeładowaniem płynami.

## 1.1. Reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne

IAR definiuje się jako dowolne działanie niepożądane (AE) występujące podczas infuzji lub w ciągu kilku godzin po infuzji i ocenione jako potencjalnie związane przyczynowo z podaniem produktu leczniczego (Myozyme). Powiązane działania niepożądane występujące po infuzji mogą zostać uznane za IAR według uznania osoby zgłaszającej. Dokładny mechanizm IAR nie jest do końca wyjaśniony. Tabela 1 przedstawia listę potencjalnych mechanizmów (1,2):

**Tabela 1. Potencjalne mechanizmy IAR, w tym reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych**

- Związane z IgE
- Związane z IgE i aktywacją dopełniacza
- Uwolnienie cytokin w niejasnym mechanizmie
- Nieswoisty mechanizm immunogeny
- Bezpośrednia stymulacja komórek tucznych przez produkt leczniczy z uwolnieniem histaminy

W badaniach klinicznych, IAR występowały u około 50% pacjentów z wczesną postacią (typ niemowlęcy) choroby Pompego leczonych produktem Myozyme (w okresie 52 tygodni) oraz u 28% pacjentów z późną postacią choroby Pompego (w okresie 18 miesięcy). Występowanie IAR nie jest zaskoczeniem, biorąc pod uwagę częste występowanie reakcji immunogennych na rekombinowane białka ludzkie. Choć większość reakcji oceniono jako łagodne lub umiarkowane, niektóre z nich były ciężkie. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u niewielkiej liczby pacjentów wystąpił wstrząs anafilaktyczny i (lub) zatrzymanie akcji serca podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme, co wymagało zastosowania działań podtrzymujących życie. Reakcje występowały na ogół w krótkim czasie po rozpoczęciu infuzji. U pacjentów występowały różne konfiguracje objawów przedmiotowych i podmiotowych, głównie dotyczące układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, obrzęków i (lub) skóry (tabela 2).



**Tabela 2. Zaobserwowane objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości i (lub) anafilaktycznych**

Układ oddechowy	Układ sercowo-naczyniowy	Skóra	Układ nerwowy	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
skurcz oskrzeli świszczący oddech zatrzymanie oddechu niewydolność oddechowa bezdech świst krtaniowy duszność zmniejszenie saturacji tlenem ucisk w gardle	zatrzymanie akcji serca hipotonia bradykardia tachykardia sinica skurcz naczyń krwionośnych bładość uderzenie gorąca nadciśnienie tętnicze	pokrzywka wysypka rumień nadmierne pocenie się	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego pobudzenie psychoruchowe ból głowy parestezja	gorączka nudności uczucie zimna w obwodowych częściach ciała uczucie gorąca dyskomfort w klatce piersiowej ból w klatce piersiowej obrzęk twarzy obrzęk obwodowy obrzęk naczynioruchowy

Ponadto, u niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myozyme występowały nawracające reakcje, takie jak choroba grypopodobna lub połączenie zdarzeń takich jak: gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, dolegliwości bólowe lub uczucie zmęczenia występujące po infuzji (zazwyczaj utrzymujące się przez kilka dni).

U pacjentów, u których wystąpiły IAR (a zwłaszcza reakcje anafilaktyczne), należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme. Dodatkowe informacje i wytyczne dotyczące wykonania infuzji przedstawiono w punkcie 2. Dodatkowe informacje na temat przygotowania, podawania i przechowywania produktu leczniczego Myozyme przedstawiono odpowiednio w załącznikach 1, 2 i 3.

Tabela 3 przedstawia listę pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z IAR.

**Tabela 3. Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka powikłań związanych z IAR**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z ostrą współistniejącą chorobą przebiegającą z gorączką.</li> <li>• Pacjenci z ciężką chorobą Pompego (mogą u nich występować zaburzenia czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań wynikających z reakcji związanych z infuzją).</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpią przeciwciała IgE przeciwko produktowi leczniczemu Myozyme (większe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych i ciężkich reakcji nadwrażliwości).</li> <li>• Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Myozyme z większą niż zalecana szybkością infuzji.</li> <li>• Pacjenci z postacią niemowlęcą choroby Pompego, u których stwierdzono wysokie miano przeciwciał IgG.</li> <li>• Pacjenci, u których wystąpiły IAR w przeszłości.</li> <li>• Pacjenci, u których czasowo przerwano leczenie produktem leczniczym Myozyme (np. pacjentki w okresie ciąży).</li> </ul>
--

## 1.2. Reakcje o podłożu immunologicznym

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme wystąpiły ciężkie reakcje skórne i uogólnione reakcje o podłożu immunologicznym (<1/100 do ≥1/1000). Potencjalny mechanizm reakcji o podłożu immunologicznym obejmuje odkładanie się krążących kompleksów immunologicznych o pośredniej wielkości w tkankach i śródbłonku naczyniowym, co prowadzi do zapalenia i powoduje wystąpienie różnorodnych klinicznych objawów

przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: kłębuszkowe zapalenie nerek, krwiomocz, białkomocz, wysypka grudkowa, wykwity przypominające plamicę, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych oraz zapalenie naczyń (3,4).

Reakcje te ustępują samoistnie i zwykle występują w ciągu 7 do 10 dni od infuzji antygenu, rozpoczynając się od typowych objawów grypopodobnych, takich jak: gorączka, ból mięśni, ból stawów i wysypka. Powrót do prawidłowego stanu klinicznego zwykle następuje po 7 do 28 dniach.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Myozyme obserwowano ciężkie reakcje skórne, w tym wrzodziejące i martwicze zmiany skórne, prawdopodobnie o podłożu immunologicznym. Biopsja skóry jednego pacjenta wykazała odkładanie się przeciwciał anty-rhGAA w zmianach skórnych.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Myozyme obserwowano ogólnoustrojowe reakcje o podłożu immunologicznym, w tym potencjalne reakcje związane z kompleksem immunologicznym typu III. Reakcje te występowały od kilku tygodni do 3 lat po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Myozyme.

U kilku pacjentów z chorobą Pompego leczonych produktem leczniczym Myozyme, u których stwierdzono wysokie miano przeciwciał IgG ( $\geq 102\ 400$ ), zaobserwowano zespół nerczycowy. U tych pacjentów biopsja nerki wykazała odkładanie się kompleksów immunologicznych. Stan tych pacjentów poprawił się po przerwaniu leczenia.

**Zalecenie:** U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG zaleca się okresowo wykonywać badanie ogólne moczu

Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia ogólnoustrojowych reakcji o podłożu immunologicznym. W przypadku wystąpienia reakcji o podłożu immunologicznym, należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Myozyme i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Myozyme po wystąpieniu reakcji o podłożu immunologicznym. Niektórzy pacjenci ponownie rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Myozyme i kontynuowali jego przyjmowanie pod ścisłym nadzorem klinicznym.

### 1.3. Immunogenność

Jako białko lecznicze, Myozyme ma potencjał zwiększania odpowiedzi immunologicznej, w tym tworzenia przeciwciał przeciwko rekombinowanej ludzkiej kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazie (przeciwciał IgG anty-rhGAA i przeciwciał IgE anty-rhGAA) (5).

#### 1.3.1. Przeciwciała IgG anty-rhGAA, w tym przeciwciała hamujące

W badaniach klinicznych, u większości pacjentów z postacią niemowlęcą lub późną choroby Pompego stwierdzono powstawanie przeciwciał IgG przeciwko  $\alpha$ -glukozydazie alfa, zwykle w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (6,7). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u podobnego odsetka leczonych pacjentów powstały przeciwciała IgG anty-rhGAA. Zaobserwowano tendencję do występowania wyższego miana przeciwciał IgG oraz większej częstości występowania IAR u pacjentów z postacią niemowlęcą choroby, otrzymujących większą dawkę (40 mg/kg mc.) produktu leczniczego Myozyme.

**Zalecenie:** Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem powstawania przeciwciał IgG.

Zaobserwowano, że u niewielkiej liczby pacjentów, u których pojawiło się trwale podwyższone miano przeciwciał IgG, w tym u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku materiału immunologicznego reagującego krzyżowo (CRIM, ang. *Cross Reactive Immunologic Material*) (pacjentów, u których nie wykryto endogennego białka GAA w analizie metodą Western blot), skuteczność kliniczna leczenia produktem leczniczym Myozyme może być niższa. Uważa się, że u tych pacjentów przyczyna słabej odpowiedzi klinicznej ma charakter wieloczynnikowy.

W badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego obrotu, u niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myozyme, stwierdzono dodatni wynik badania w kierunku hamowania aktywności enzymów i (lub) ich wychwytu. Znaczenie kliniczne hamowania *in vitro* jest niejasne. U pacjentów z dodatnim wynikiem hamowania wychwytu, miano przeciwciał IgG było z reguły wyższe niż u pacjentów z ujemnym wynikiem hamowania wychwytu, zarówno w badaniach dotyczących niemowlęcej postaci choroby, jak i postaci późnej. Dotychczas nie określono związku pomiędzy statusem hamowania a wystąpieniem działań niepożądanych. Wpływ powstawania przeciwciał hamujących na długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Myozyme nie jest do końca wyjaśniony.

Informacje na temat przeciwciał IgG oraz badań w kierunku przeciwciał hamujących przedstawiono w punkcie 3.1.1.

### 1.3.2. Przeciwciała IgE anty-rhGAA

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u niewielkiej liczby ocenianych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myozyme uzyskano dodatni wynik badania w kierunku swoistych przeciwciał IgE przeciwko alglukozydazie alfa; u niektórych z tych pacjentów wystąpiły reakcje anafilaktyczne.

Badania te zwykle wykonywano w przypadku wystąpienia IAR o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, sugerujących reakcje nadwrażliwości. U niektórych pacjentów wykonano także testy skórne, uważane za bardziej czułą metodę wykrywania przeciwciał IgE. U wszystkich pacjentów reakcje te całkowicie ustąpiły. Niektórym pacjentom z powodzeniem ponownie podano produkt leczniczy Myozyme i kontynuowali oni leczenie przy mniejszej szybkości infuzji oraz w mniejszych dawkach początkowych (zgodnie z wytycznymi dotyczącymi odczulania) a leczenie było prowadzone pod ścisłym nadzorem klinicznym. Wydaje się, że pacjentów, u których stwierdza się przeciwciała IgE przeciwko alglukozydazie alfa, istnieje większe ryzyko wystąpienia IAR i (lub) reakcji anafilaktycznych.

**Zalecenie:** Pacjentów, u których pojawią się przeciwciała IgE należy uważnie monitorować podczas podawania produktu leczniczego Myozyme, ponieważ wydaje się, że ryzyko wystąpienia IAR i (lub) reakcji anafilaktycznych jest u nich większe.

## 1.4. Zagrożenia związane z jednoczesną immunomodulacją

U pacjentów z chorobą Pompego istnieje większe ryzyko zakażeń dróg oddechowych ze względu na postępujący wpływ choroby na mięśnie oddechowe. Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym stosowano w warunkach eksperymentalnych u niewielkiej liczby pacjentów w ramach próby zredukowania miana lub uniknięcia pojawienia się przeciwciał przeciwko

alglikozydazie alfa. U niektórych z tych pacjentów obserwowano śmiertelne i zagrażające życiu zakażenia dróg oddechowych. Dlatego leczenie pacjentów z chorobą Pompego produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń układu oddechowego i dlatego należy zachować ostrożność.

### **1.5. Ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa związana z przeładowaniem płynami**

Ryzyko wystąpienia tego zaburzenia istnieje u niemowląt z przerostem serca. U pacjentów z ostrymi chorobami współistniejącymi, istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej w czasie infuzji produktu leczniczego Myozyme. Otrzymano kilka doniesień na temat przeładowania płynami.

U kilku pacjentów z niemowlęcą postacią choroby oraz przerostem serca, obserwowano ostrą niewydolność krążeniowo-oddechową wymagającą intubacji i podania produktów leczniczych o działaniu inotropowym, do 72 godzin po infuzji produktu leczniczego Myozyme, co mogło być związane z przeładowaniem płynami podczas dożylnego podawania tego produktu

#### ***Kluczowe kwestie***

- IAR mogą wystąpić podczas infuzji lub w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości i (lub) anafilaktyczne, w niektórych przypadkach mediowane przez przeciwciała IgE, które zazwyczaj występowały podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme lub w krótkim czasie po rozpoczęciu infuzji.
- W kilku przypadkach zaobserwowano reakcje o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie reakcje skórne i ogólnoustrojowe.
- Ponieważ produkt leczniczy Myozyme jest białkiem terapeutycznym, istnieje ryzyko wystąpienia reakcji immunologicznej. Przeciwciała IgG przeciwko alglikozydazie alfa zwykle pojawiają się w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.
- Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem powstawania przeciwciał IgG.
- U części ocenianych pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme, uzyskano dodatnie wyniki badań w kierunku swoistych przeciwciał IgE przeciwko alglikozydazie alfa; u niektórych z tych pacjentów wystąpiły reakcje anafilaktyczne.
- Pacjentów, u których pojawiają się przeciwciała IgE, należy uważnie monitorować podczas podawania produktu leczniczego Myozyme, ponieważ wydaje się, że ryzyko wystąpienia IAR i (lub) reakcji anafilaktycznych jest u nich większe.

## 2. Postępowanie kliniczne w przypadku zidentyfikowanych zagrożeń (2,8–14)

### 2.1. Przed infuzją

Przed rozpoczęciem ERT z zastosowaniem produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) należy wziąć pod uwagę złożone podstawowe problemy medyczne związane z chorobą Pompego. Wydaje się, że pacjenci z ostrymi współistniejącymi chorobami są bardziej narażeni na wystąpienie IAR w czasie wykonywania infuzji produktu leczniczego Myozyme. Należy zwrócić szczególną uwagę na stan kliniczny pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Myozyme. Przed każdą infuzją produktu leczniczego Myozyme, wszystkich pacjentów należy poddać ocenie klinicznej w celu wykluczenia jakichkolwiek współistniejących chorób.

Należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne krótko- i długoterminowe skutki długotrwałego i powtarzanego stosowania kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych. Zalecenia dotyczące dawkowania takich produktów leczniczych powinny być zgodne z poszczególnymi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL).

#### Premedykacja u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości mediowane przez przeciwciała IgE

- **Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w premedykacji u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości mediowane przez przeciwciała IgE.** Leki przeciwhistaminowe mogą maskować wczesne objawy podmiotowe reakcji nadwrażliwości (reakcji skórnej), co utrudnia personelowi wykonującemu infuzję rozpoznanie wczesnych objawów przedmiotowych zaburzeń oraz konieczności zmniejszenia szybkości infuzji i (lub) podjęcia innych działań. Ponadto w przypadkach, gdy dojdzie do istotnego uwolnienia histaminy, podawanie leków przeciwhistaminowych po takim uwolnieniu lub w ramach premedykacji nie będzie w pełni skuteczne w opanowaniu reakcji anafilaktycznych (13).
- **Ekspozycja na leki beta-adrenolityczne może nasilać reakcje anafilaktyczne i stanowi względne przeciwwskazanie** u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia anafilaksji. Leki beta-adrenolityczne stanowią również względne przeciwwskazanie do podawania epinefryny i (lub) adrenaliny (10,11,14).

### 2.2. Etap infuzji produktu leczniczego Myozyme

Wszystkie zalecenia należy traktować jedynie jako wskazówki. Ostateczne decyzje dotyczące postępowania u poszczególnych pacjentów należą do lekarza prowadzącego.

#### 2.2.1. Zalecana szybkość infuzji

- Zaleca się, aby początkowa szybkość infuzji produktu leczniczego Myozyme nie przekraczała 1 mg/kg mc./h. Szybkość infuzji można zwiększać o 2 mg/kg mc./h co 30 minut, po ustaleniu tolerancji pacjenta na aktualną szybkość infuzji, aż do czasu osiągnięcia maksymalnej zalecanej szybkości infuzji wynoszącej 7 mg/kg mc./h. Po zakończeniu każdego etapu infuzji należy wykonać pomiar podstawowych parametrów życiowych. U pacjentów, u których wystąpiły IAR, należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme.
- Jeśli wydaje się, że wystąpienie IAR jest związane z szybkością infuzji, sugeruje się wprowadzenie następujących modyfikacji w schemacie zmian szybkości infuzji:
  - zmniejszenie maksymalnej szybkości infuzji i (lub)

- o wydłużenie każdego etapu infuzji o 15–30 minut.

### 2.2.2. Łagodne lub umiarkowane reakcje<sup>1</sup> (2,8,9)

- Należy zmniejszyć szybkość infuzji o połowę lub czasowo przerwać infuzję do czasu **zmniejszenia się lub ustąpienia objawów podmiotowych**.
  - o Jeśli **objawy podmiotowe ustąpią**, należy wznowić infuzję z szybkością o połowę mniejszą niż ta, przy której wystąpiła IAR, utrzymując taką szybkość infuzji przez 30 minut; następnie można zwiększyć szybkość infuzji o 50% na 15 do 30 minut.
  - o Jeśli **objawy podmiotowe nie pojawią się ponownie**, należy zwiększyć szybkość infuzji do szybkości, przy której wystąpiła IAR i rozważyć dalsze zwiększanie szybkości infuzji w sposób stopniowy do czasu osiągnięcia maksymalnej szybkości.
- Jeśli **objawy podmiotowe utrzymują się** pomimo czasowego przerwania infuzji, sugeruje się, aby lekarz prowadzący odczekał co najmniej dodatkowo 30 minut na ustąpienie objawów IAR, zanim podejmie decyzję o przerwaniu infuzji w danym dniu.

#### Przykład:

Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana IAR przy szybkości infuzji 5 mg/kg mc./h, należy zredukować szybkość infuzji do 2,5 mg/kg mc./h lub czasowo przerwać infuzję i zaczekać na ustąpienie objawów.

Jeżeli objawy ustąpią, należy prowadzić infuzję z szybkością 2,5 mg/kg mc./h przez 30 minut. Jeżeli taka szybkość infuzji będzie dobrze tolerowana, należy zwiększyć szybkość infuzji do 3,75 mg/kg mc./h na co najmniej 15 do 30 minut.

Jeżeli taka szybkość infuzji będzie dobrze tolerowana, należy zwiększyć szybkość infuzji do 5 mg/kg mc./h i prowadzić ją przez 15 do 30 minut.

Jeżeli taka szybkość infuzji będzie dobrze tolerowana, należy zwiększyć szybkość infuzji do maksymalnej zalecanej szybkości wynoszącej 7 mg/kg mc./h i utrzymać tę szybkość przez pozostałą część infuzji, o ile będzie dobrze tolerowana.

Po zakończeniu każdego etapu infuzji, należy wykonać pomiar podstawowych parametrów życiowych.

#### **Zalecenia dotyczące leczenia reakcji o nasileniu łagodnym do umiarkowanego**

- W przypadku wystąpienia reakcji gorączkowych, należy podać leki przeciwgorączkowe.
- Należy podać lek przeciwhistaminowy (bloker H1) w dawce odpowiedniej do wieku pacjenta.
- Należy rozważyć dożylne (iv.) podanie kortykosteroidów.
- W przypadku istotnych objawów podmiotowych, takich jak: skurcz oskrzeli, spadek saturacji tlenem, sinica, duszność lub świsty oddechowe, należy rozważyć podanie tlenu z umiarkowanym lub wysokim przepływem przy użyciu maski lub cewnika donosowego, bądź beta-agonisty (np. salbutamolu) przy użyciu inhalatora z dozymetrem lub nebulizatora.

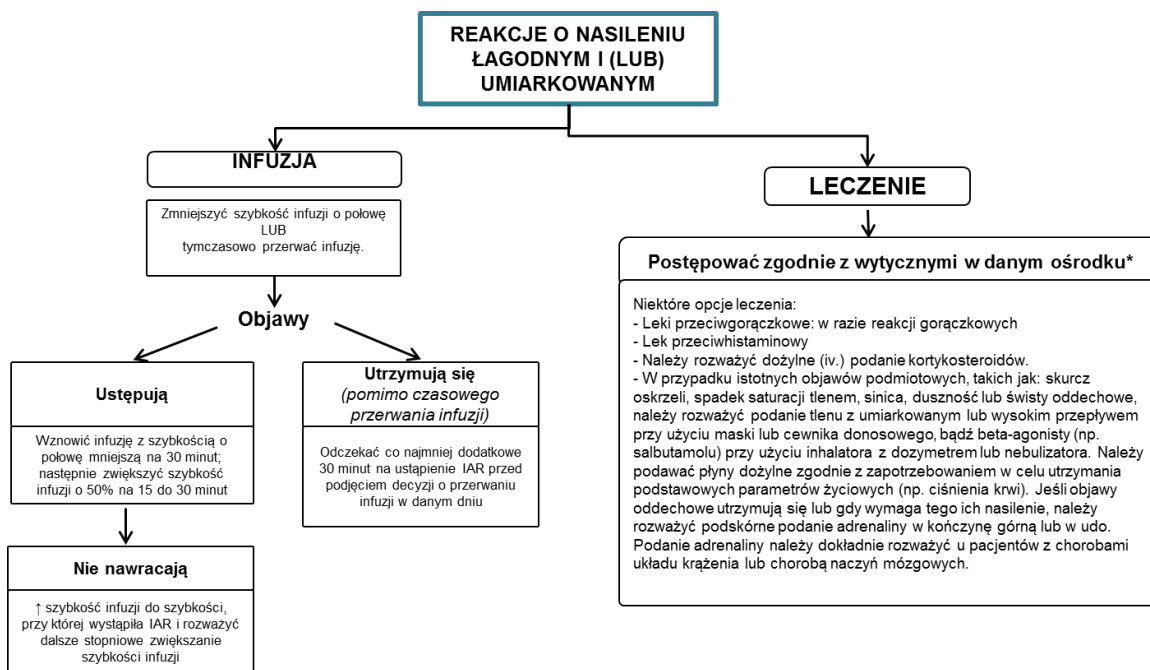
<sup>1</sup> Definicje te służą jedynie, jako wskazówki na podstawie standardowej terminologii CDSIC SDTM ver. 3.1.1. Ogólna ocena nasilenia reakcji należy do lekarza prowadzącego:

**Łagodne:** Typ działania niepożądanego (AE), które zazwyczaj ma charakter przemijający i może wymagać tylko minimalnego leczenia bądź interwencji medycznej. Działanie takie na ogół nie utrudnia wykonywania typowych czynności ani życia codziennego.

**Umiarkowane:** Typ AE, którego nasilenie zazwyczaj można zmniejszyć, wykonując dodatkową swoistą interwencję medyczną. Działanie to zakłóca typowe czynności życia codziennego, powodując dyskomfort, lecz nie stanowi ryzyka wystąpienia istotnych lub trwałych powikłań dla uczestnika badania.

- Jeśli objawy oddechowe utrzymują się lub gdy wymaga tego ich nasilenie, należy rozważyć podskórne podanie adrenaliny w kończynę górną lub w udo. Podanie adrenaliny należy dokładnie rozważyć u pacjentów z chorobami układu krążenia lub chorobą naczyń mózgowych.
- Należy podawać płyny dożylnie zgodnie z zapotrzebowaniem, w celu utrzymania podstawowych parametrów życiowych (np. ciśnienia krwi).

Rycina 1. Postępowanie kliniczne w reakcjach o nasileniu łagodnym do umiarkowanego



\*Należy zawsze ocenić przeciwwskazania w zestawieniu z korzyściami z zastosowania adrenaliny bądź koniecznością podania tego produktu leczniczego jako środka ratującego życie w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu

### 2.2.3. Ciężkie reakcje<sup>2</sup>: reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny i reakcje nadwrażliwości mediowane przez IgE (9,10,14)

**Ostrzeżenie:** Podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme u pacjentów występowały ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu; niektóre z tych reakcji były mediowane przez IgE. U niektórych pacjentów podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme wystąpił wstrząs anafilaktyczny i (lub) zatrzymanie akcji serca, co wymagało zastosowania działań podtrzymujących życie. Podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy zapewnić środki niezbędne do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, w tym **sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej**.

- Reakcje anafilaktyczne często zagrażają życiu i rozwijają się szybko – w ciągu kilku minut do kilku godzin od rozpoczęcia infuzji. Nawet jeśli objawy podmiotowe początkowo są

<sup>2</sup> Definicja ta służy jedynie, jako wskazówka na podstawie standardowej terminologii CDSIC SDTM ver. 3.1.1. Ogólna ocena ciężkości należy do lekarza prowadzącego leczenie:

**Ciężkie:** Typ działania niepożądanego, które zakłóca wykonywanie typowych czynności lub codzienne życie bądź ma istotny niekorzystny wpływ na stan kliniczny, albo też może wymagać intensywnej interwencji terapeutycznej.

łagodne, należy brać pod uwagę możliwość ich progresji do nasilenia ciężkiego, a nawet do nieodwracalnych następstw. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych, podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy zapewnić środki niezbędne do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, w tym sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

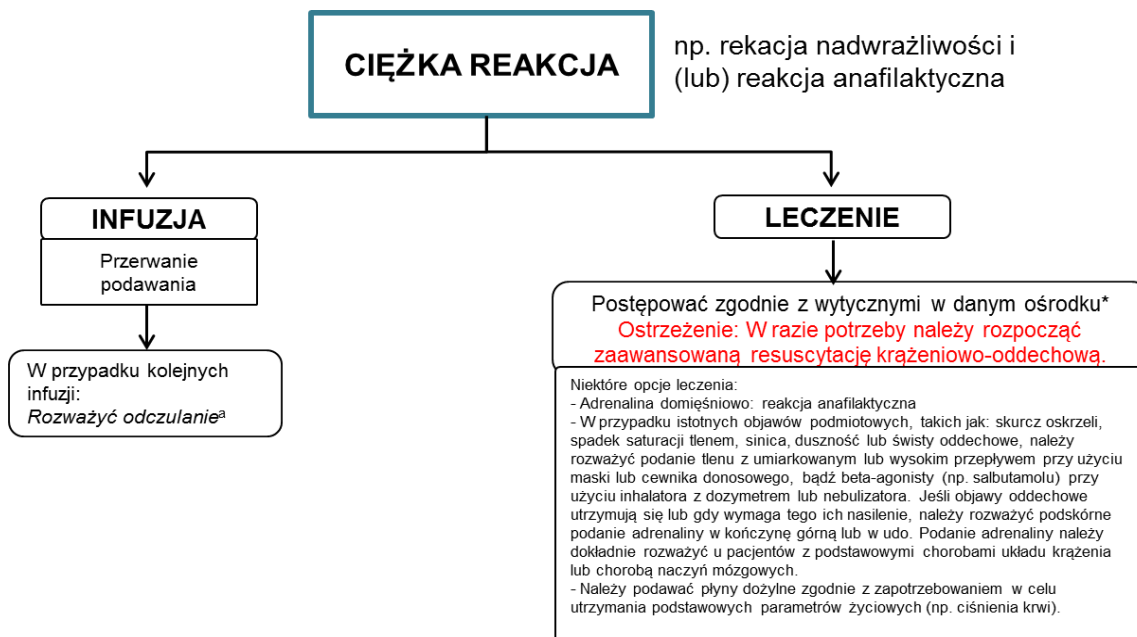
- Wczesne wykrycie objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej może pomóc w skutecznym leczeniu pacjentów oraz pozwolić uniknąć potencjalnie istotnych lub nieodwracalnych następstw.
- Ważne jest, aby wcześniej rozpoznać zjawiska alergiczne, aby można było przerwać infuzję, zredukować szybkość wlewu i (lub) podjąć inne działania korygujące.
- Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Myozyme po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości. Niektórzy pacjenci ponownie rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Myozyme i kontynuowali jego przyjmowanie pod ścisłym nadzorem klinicznym. W przypadku podjęcia decyzji o ponownym podaniu produktu, należy zachować jak najdalej posuniętą ostrożność i zapewnić dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

### **Zalecenia dotyczące leczenia ciężkich reakcji**

- Należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Myozyme i rozpoczęcie odpowiedniego postępowania medycznego, jak opisano poniżej.
  - Z reguły, w przypadku reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu, wskazane jest domięśniowe podanie adrenaliny w kończynę górną lub w udo. Należy jednak szczegółowo rozważyć przeciwwskazania do zastosowania adrenaliny. Należy zawsze ocenić przeciwwskazania w zestawieniu z korzyściami z zastosowania adrenaliny bądź koniecznością podania tego produktu leczniczego jako środka ratującego życie w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu pacjenta. W celu uzyskania szczegółowych informacji, należy zapoznać się z treścią ChPL adrenaliny.
  - W przypadku wystąpienia istotnych objawów podmiotowych, takich jak: skurcz oskrzeli, spadek saturacji tlenem, sinica, duszność lub świsty oddechowe, należy rozważyć podanie tlenu z umiarkowanym lub wysokim przepływem przy użyciu maski lub cewnika donosowego, bądź beta-agonisty (np. salbutamolu) przy użyciu inhalatora z dozymetrem lub nebulizatorem.
  - Należy podawać płyny dożylnie zgodnie z zapotrzebowaniem, w celu utrzymania podstawowych parametrów życiowych (np. ciśnienia krwi). Należy rozważyć dożylnie podanie kortykosteroidów. Należy także rozważyć zastosowanie produktów leczniczych o działaniu alfa-adrenergicznym i presyjnym, pozbawionych działania beta-adrenergicznego lub wykazujących jedynie minimalne działania tego typu, w celu maksymalnego zwiększenia efektu inotropowego i zminimalizowania efektu chronotropowego u pacjentów z kardiomiopatią przerostową.
  - W razie potrzeby należy podjąć zaawansowane działania w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej.
- W odpowiednich przypadkach, u pacjentów, u których wystąpiła w przeszłości z reakcja nadwrażliwości mediowana przez IgE, kolejne infuzje należy rozpoczynać zgodnie z procedurą odczulania, zwykle bez premedykacji.
- Szczegółowe instrukcje dotyczące procedur odczulania zostaną udostępnione lekarzom leczącym na żądanie. Aby otrzymać wytyczne dotyczące odczulania, prosimy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy *Sanofi Genzyme*. Dane kontaktowe przedstawiono w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.
- Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał IgE, które zostały przedstawione w niniejszym dokumencie, należy traktować jedynie jako wskazówki. Ostateczne decyzje dotyczące postępowania u poszczególnych pacjentów należą do lekarza prowadzącego.

## **Rycina 2. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji**





*\*Należy zawsze ocenić przeciwwskazania w zestawieniu z korzyściami z zastosowania adrenaliny bądź koniecznością podania tego produktu leczniczego jako środka ratującego życie w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu.*

*a Aby otrzymać wytyczne dotyczące odczulania, należy skontaktować się z Globalnym Działem Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i Epidemiologii firmy Genzyme.*

### 2.3. Obserwacja po infuzji

Ze względów bezpieczeństwa, należy obserwować pacjentów zarówno podczas każdej infuzji dożylnego produktu leczniczego Myozyme, jak i po jej zakończeniu. Obserwację taką powinien prowadzić odpowiedni personel medyczny znający chorobę Pompego oraz możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme. W badaniach klinicznych, pacjentów monitorowano przez 2 godziny po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Myozyme. Odpowiedni czas monitorowania pacjentów po infuzji powinien zostać określony przez lekarza leczącego na podstawie stanu klinicznego konkretnego pacjenta oraz historii infuzji.

## 3. Badania

### 3.1. Opis (tabela 4)

#### 3.1.1. Program nadzoru immunologicznego: badania w kierunku przeciwciał IgG, w tym przeciwciał hamujących

W badaniach klinicznych, u większości pacjentów pojawiały się przeciwciała IgG przeciwko alglukozydazie alfa, zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (6,7,15). Dlatego oczekuje się, że u większości pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme (alglukozydaza alfa) wystąpi serokonwersja. Zjawisko powstawania przeciwciał przeciwko rekombinowanym białkom jest dobrze znane i wykazano je w przypadku innych ERT (5). Zaobserwowano tendencję w kierunku występowania wyższego miana przeciwciał IgG wśród pacjentów z niemowlęcą postacią choroby, otrzymujących większą dawkę produktu leczniczego. Nie wydaje się, aby istniała korelacja pomiędzy wystąpieniem IAR a czasem pojawienia się przeciwciał IgG. Wpływ powstawania przeciwciał na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alglukozydazy alfa nie został w pełni wyjaśniony.

W badaniach klinicznych, próbki w których uzyskano dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał IgG anty-rhGAA, zbadano również w warunkach *in vitro*, zarówno pod kątem hamowania aktywności enzymu, jak i w teście wychwytu przez komórki. Badania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykonano również u pacjentów z pogorszeniem klinicznym i (lub) wymagających inwazyjnej wentylacji. Znaczenie kliniczne występowania przeciwciał hamujących u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme nie jest znane. U niemowląt CRIM-ujemnych (pacjentów, u których nie wykryto endogennego białka GAA w analizie przy użyciu techniki Western blot), wykazano zmniejszenie skuteczności klinicznej w obecności wysokiego miana przeciwciał IgG wykazujących aktywność hamującą (16–18).

W celu zmierzenia hamowania aktywności enzymatycznej rhGAA przez przeciwciała występujące w surowicy pacjenta, próbki pochodzące od pacjentów, w których uzyskano procentowe zahamowanie przekraczające 20% w dowolnym rozcieńczeniu surowicy, były uznawane za dodatnie w teście hamującego działania przeciwciał (hamowania aktywności enzymatycznej). Opracowano test oparty na cytometrii przepływowej w celu oceny, czy przeciwciała pochodzące od pacjentów wykazują interakcję z wychwytem rhGAA przez komórki w hodowli ludzkich fibroblastów. Próbki, w których hamowanie wychwytu enzymu przekraczało 20% w dwóch lub więcej rozcieńczeniach surowicy, były uznawane za dodatnie w tym punkcie czasowym w teście komórkowym opartym na cytometrii przepływowej. Pacjentów uznawano za dodatnich pod względem hamowania wychwytu w przypadku uzyskania dodatniej aktywności przy rozcieńczeniu  $>1/20$  w jednym lub więcej punktów czasowych.

W ramach nadzoru nad ogólnym bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu, firma Sanofi Genzyme rozpoczęła program nadzoru immunologicznego produktu leczniczego Myozyme w celu określenia zakresu tworzenia przeciwciał przeciwko temu produktowi oraz wyjaśnienia ewentualnego znaczenia klinicznego tego zjawiska. Wprawdzie obecnie na rynku nie są dostępne testy do wykrywania przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa, jednak firma Sanofi Genzyme świadczy usługę wykonywania takich testów. Aby uzyskać informacje, jak uzyskać dostęp do usług specjalistycznych badań chorób rzadkich firmy Sanofi Genzyme należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme.

**Zalecenie:**

- Należy regularnie monitorować miano przeciwciał IgG.
- U leczonych pacjentów, należy wykonać testy w kierunku zahamowania wychwytu lub aktywności enzymów w przypadku zmniejszenia skuteczności klinicznej pomimo kontynuowania leczenia produktem leczniczym Myozyme.
- Niezbędne jest wyjściowe pobranie próbki surowicy u pacjenta przed wykonaniem pierwszej infuzji.

### 3.1.2. Testy immunologiczne pod kątem reakcji związanych z infuzją: IgE, aktywacja dopełniacza i testy tryptazy w surowicy

Testy te zazwyczaj wykonywano w przypadku wystąpienia IAR o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, sugerujących reakcje nadwrażliwości. U niewielkiej liczby ocenianych pacjentów uzyskano dodatnie wyniki badań w kierunku swoistych przeciwciał IgE przeciwko alglukozydazie alfa; u niektórych z tych pacjentów wystąpiły reakcje anafilaktyczne.

U niektórych pacjentów udało się ponownie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Myozyme podawanym z mniejszą szybkością i (lub) w mniejszych dawkach początkowych i kontynuowali oni jego przyjmowanie pod ścisłym nadzorem klinicznym.

**Zalecenie:** W celu dokładniejszego określenia potencjalnego mechanizmu IAR, próbki do badań aktywacji dopełniacza i tryptazy w surowicy należy pobrać w ciągu 1–3 godziny po wystąpieniu reakcji związanej z infuzją. Próbki do badań przeciwciał IgE należy pobrać co najmniej 72 godziny po zakończeniu infuzji.

Aby uzyskać informacje, jak uzyskać dostęp do usług specjalistycznych badań chorób rzadkich firmy Sanofi Genzyme, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme.

### 3.1.3 Testy skórne (11,12)

Testy skórne mogą być wykonywane według uznania lekarza prowadzącego u pacjentów, u których wystąpi IAR spełniająca następujące kryteria (tabela 4):

- Reakcja związana z infuzją sugerująca reakcję mediowaną przez przeciwciała IgE z utrzymującymi się objawami podmiotowymi, takimi jak: skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego i (lub) pokrzywka wymagająca interwencji LUB jakiegokolwiek inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które lekarz prowadzący uzna za istotne.
- Testy skórne mogą być kolejnym czynnikiem prognostycznym reakcji mediowanych przez IgE; wykonanie takich testów można zasugerować w celu potwierdzenia wyników dotyczących przeciwciał IgE.

W przypadku podjęcia decyzji o wykonaniu testów skórnych, należy odroczyć infuzję produktu leczniczego Myozyme do czasu wykonania testów skórnych i oceny ich wyników przez lekarza prowadzącego.

**Uwaga:** Niektóre produkty lecznicze (np. leki przeciwhistaminowe, leki adrenergiczne) mogą wpływać na wyniki testów. Przed wykonaniem testów skórnych należy ocenić, jakie produkty lecznicze przyjmuje pacjent, aby określić, czy mogą one wpływać na wyniki testów.

Zaleca się, aby testy skórne wykonywał wykwalifikowany alergolog lub inna osoba z personelu medycznego specjalizująca się w wykonywaniu alergicznych testów skórnych, a także, aby testy te wykonywać, co najmniej 48 godzin po infuzji produktu leczniczego Myozyme, najlepiej >3 tygodnie po wystąpieniu epizodu reakcji anafilaktycznej, ze względu na przemijające odczulenie.

Procedura ta obejmuje tylko testy z nakłuwaniem skóry. Jeżeli wynik testów z nakłuwaniem skóry jest ujemny, wówczas można wykonać testy śródskórne. Testy te obejmują produkt leczniczy Myozyme, jak również kontrolę dodatnią i ujemną.

### **3.1.4 Badania krążących kompleksów immunologicznych**

W przypadku, gdy w trakcie leczenia alglukozydaza alfa u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące ogólnoustrojowe reakcje immunologiczne dotyczące skóry i innych narządów, należy pobrać próbki surowicy w celu oceny krążących kompleksów immunologicznych. Pacjentów należy monitorować pod kątem utrzymywania się objawów obecności kompleksów immunologicznych a w razie potrzeby należy pobrać dodatkowe próbki surowicy do badań kontrolnych. Do decyzji lekarza prowadzącego pozostawia się kwestię dalszej oceny pod kątem potencjalnej choroby wywołanej przez kompleksy immunologiczne, w tym biopsji potencjalnie zajętych narządów (np. skóry w celu oceny pod kątem zapalenia naczyń krwionośnych oraz nerek w celu oceny pod kątem odkładania się kompleksów immunologicznych w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych).

**Tabela 4. Immunologia kliniczna i cechy testów skórnych.**

Badanie <sup>a</sup>	Wskazanie do wykonania badania	Typ próbki	Częstość	Czas pobrania <sup>b</sup>
<b>Testy skórne</b>	IAR sugerująca reakcję mediowaną przez przeciwciała IgE z utrzymującymi się objawami lub w celu potwierdzenia wyników dotyczących przeciwciał IgE	Testy z nakłuwaniem skóry	Ad hoc (po wystąpieniu IAR)	Min. 48 godzin po infuzji oraz najlepiej >3 tygodnie po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej
<b>Przeciwciała IgG</b>	Rutynowe monitorowanie	Zamrożona surowica Krew pełna (otrzymana w okresie 24 godzin od pobrania)	Rutynowe monitorowanie	Próbkę należy pobrać przed infuzją lub ≥3 dni po infuzji
<b>Przeciwciała IgG i (lub) przeciwciała hamujące</b>	Oslabienie odpowiedzi na leczenie lub brak skuteczności klinicznej	Zamrożona surowica Krew pełna (otrzymana w okresie 24 godzin od pobrania)	Ad hoc (w razie potrzeby)	Próbkę należy pobrać przed infuzją lub ≥3 dni po infuzji
<b>Przeciwciała IgG i (lub) IgE</b>	Umiarkowane i (lub) ciężkie lub nawracające objawy IAR sugerujące reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne	Zamrożona surowica Krew pełna (otrzymana w okresie 24 godzin od pobrania)	Ad hoc (w razie potrzeby)	Przed infuzją lub co najmniej ≥3 dni po infuzji
<b>Tryptaza w surowicy</b>	Umiarkowane i (lub) ciężkie lub nawracające objawy IAR sugerujące reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne	Zamrożona surowica	Ad hoc (w razie potrzeby)	1–3 godziny po wystąpieniu reakcji związanej z infuzją
<b>Aktywacja dopełniacza</b>	Umiarkowane i (lub) ciężkie lub nawracające objawy IAR sugerujące reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne	Osocze na EDTA – zamrożone	Ad hoc (w razie potrzeby)	1–3 godziny po wystąpieniu reakcji związanej z infuzją

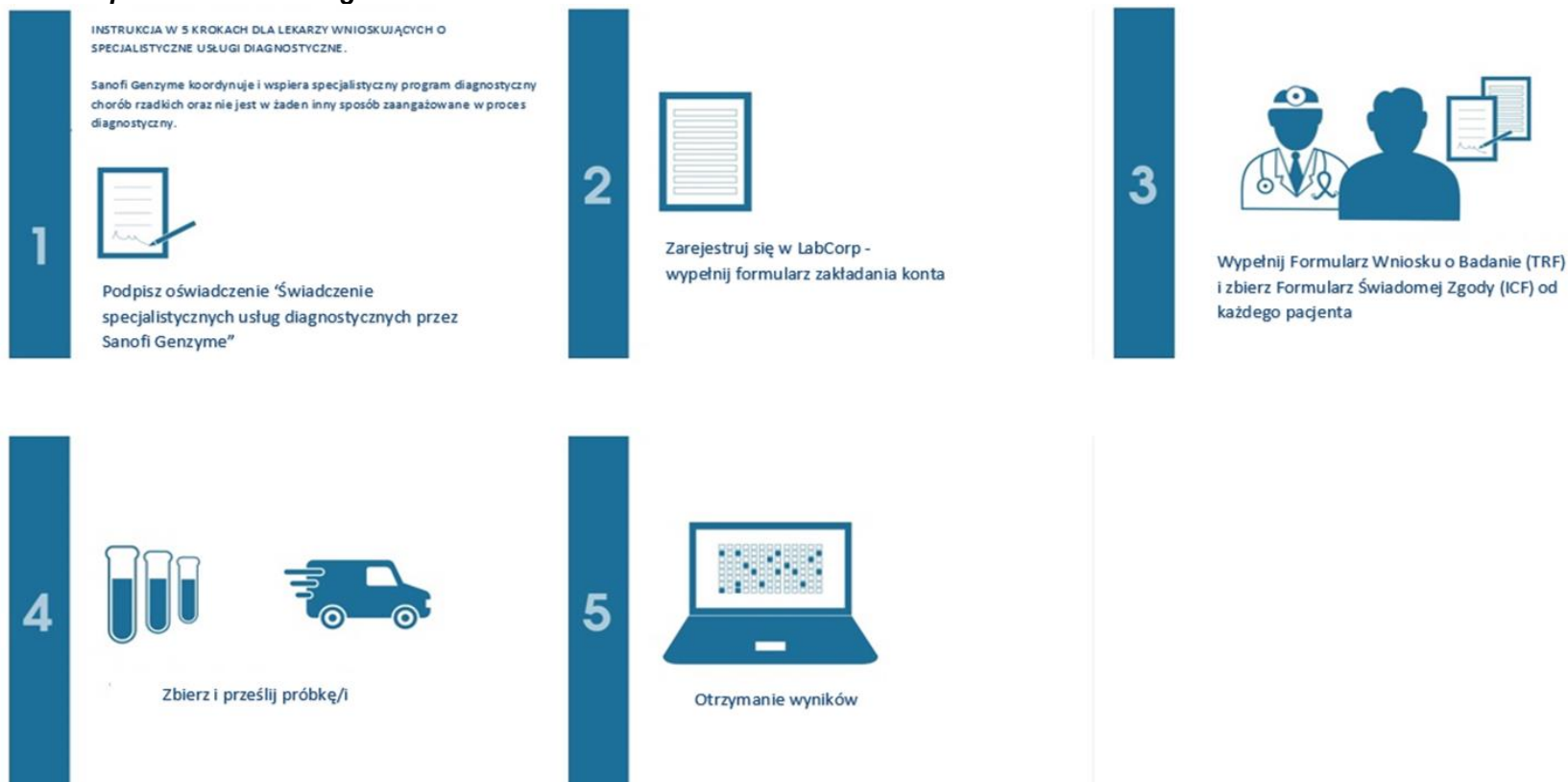
<sup>a</sup>Specjalistyczny program badań chorób rzadkich firmy Sanofi Genzyme i LabCorp oferuje nieodpłatnie usługę pobrania, pakowania i przesyłania próbek krwi do laboratorium centralnego LabCorp. Usługa ta dotyczy wszystkich badań wykonywanych w ramach postępowania związanego z wystąpieniem IAR (w tym przeciwciał IgG, przeciwciał IgE, przeciwciał hamujących, aktywacji dopełniacza, tryptazy w surowicy), jak też wszystkich próbek klinicznych do rutynowego monitorowania przeciwciał IgG. Testy skórne zazwyczaj wykonuje się lokalnie.

<sup>b</sup>Należy udokumentować datę i godzinę pobrania próbki.

### 3.2. Procedura wykonywania badań

Procedura ta dotyczy wszystkich badań wykonywanych w ramach postępowania związanego z wystąpieniem IAR (w tym przeciwciał IgG, przeciwciał IgE, przeciwciał hamujących, aktywacji dopełniacza, CIC oraz tryptazy w surowicy), jak też wszystkich próbek klinicznych do rutynowego analizowania i raportowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (rycina 3).

**Rycina 3. Procedura wykonywania badań i zgłaszania próbek związanych z działaniami niepożądanymi oraz próbek do rutynowej oceny przeciwciał po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**



Aby otrzymać informacje na temat pobierania, przetwarzania, pakowania i przesyłania próbek krwi, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme. Dane kontaktowe przedstawiono w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.

## 4. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane kontaktując się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi Genzyme. Szczegółowe dane kontaktowe do zgłaszania działań niepożądanych przedstawiono w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.

## 5. Ciąża i karmienie piersią

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Myozyme® (alglukozydaza alfa) u kobiet w okresie ciąży. Jedyne dane do oceny wpływu produktu leczniczego Myozyme na reprodukcję pochodzą z badań przedklinicznych. Produktu Myozyme nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania alglukozydazy alfa (ChPL, punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”).

Alglukozydaza alfa może przenikać do mleka ludzkiego. Ponieważ brak jest danych dotyczących wpływu alglukozydazy alfa na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią przez kobiety, które przyjmowały produkt leczniczy Myozyme, zaleca się przerwać karmienia piersią podczas leczenia tym produktem.

Niezbędne jest zgłaszanie informacji na temat ekspozycji na produkt leczniczy w okresie ciąży do lokalnego przedstawicielstwa firmy Sanofi Genzyme celem identyfikacji substancji, które są szkodliwe dla rozwijającego się płodu. Dane dotyczące ekspozycji na produkt leczniczy w okresie ciąży mogą również pomóc w ustaleniu, czy dany produkt wykazuje jedynie ograniczony toksyczny wpływ na płód. W celu gromadzenia, oceny i przekazywania informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu w okresie ciąży, firma Sanofi Genzyme będzie weryfikowała wszystkie zgłoszone przypadki ciąży, aby dysponować dokładniejszymi informacjami. Firma Sanofi Genzyme zachęca lekarzy i inne osoby z personelu medycznego do zgłaszania wszystkich przypadków ciąży u pacjentek leczonych produktem leczniczym Myozyme oraz wpływu produktu leczniczego Myozyme na przebiegu ciąży, niezależnie od faktu, czy ekspozycja taka jest związana z działaniem niepożądanym, czy też nie. Pełne dane kontaktowe do zgłaszania przypadków ciąży podano w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.

## 6. Rejestr pacjentów z chorobą Pompego

Zachęcamy osoby z personelu medycznego do rejestrowania pacjentów, u których rozpoznano chorobę Pompego, na stronie internetowej <https://www.registrynxt.com/>. Dane pacjentów będą gromadzone w tym rejestrze w sposób anonimowy. Celem prowadzenia „Rejestru pacjentów z chorobą Pompego” jest poprawa zrozumienia choroby Pompego oraz monitorowanie pacjentów i występującej u nich odpowiedzi na enzymatyczną terapię zastępczą w czasie, przy czym ostatecznym celem jest poprawa stanu klinicznego tych pacjentów.

## 7. Piśmiennictwo

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



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

## 8. Załączniki

### Załącznik 1. Przygotowywanie produktu leczniczego Myozyme

Podczas przygotowywania produktu należy przestrzegać zasad aseptyki.

Do przygotowania i podania produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa) jest niezbędny następujący sprzęt:

- Wymagana liczba fiolek produktu leczniczego Myozyme, w zależności od dawki obliczonej dla danego pacjenta
- Zestaw infuzyjny z wbudowanym filtrem o średnicy 0,2 μm o niskim stopniu wiązania białek
- Sterylna woda do wstrzykiwań, do odtworzenia produktu
- Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, do wykonania rozcieńczenia
- Strzykawki do odtworzenia produktu i rozcieńczenia
- Igły o średnicy nie większej niż 20 G do odtworzenia produktu i rozcieńczenia
- Dodatkowe materiały wymagane zgodnie z protokołem obowiązującym w danej instytucji



**Uwaga:** Podczas przygotowywania produktu leczniczego Myozyme nie należy stosować igieł z filtrem

1. Należy określić wymaganą liczbę fiolek do odtworzenia na podstawie masy ciała danego pacjenta oraz zalecanego dawkowania 20 mg/kg mc. Uzyskaną liczbę należy zaokrąglić w górę do najbliższej pełnej fiołki. Przed odtworzeniem należy wyjąć wymaganą liczbę fiolek z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej. Fiolki powinny osiągnąć temperaturę pokojową w ciągu około 30 minut.



**Obliczenie dawki:**

Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (w mg)

Dawka dla pacjenta (w mg) ÷ 50 mg/fiolkę = liczba fiolek do odtworzenia. Jeśli liczba fiolek będzie zawierała ułamek, należy zaokrąglić ją w górę do najbliższej liczby całkowitej.

*Przykłady:*

**A. Postać niemowlęca:** Masa ciała pacjenta (16 kg) x dawka (20 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/fiolkę = 6,4 fiolek; należy zatem odtworzyć 7 fiolek

**B. Postać o późnym początku:** Masa ciała pacjenta (68 kg) x dawka (20 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (1360 mg)

1360 mg ÷ 50 mg/fiolkę = 27,2 fiolek; należy zatem odtworzyć 28 fiolek

2. Do każdej fiołki zawierającej 50 mg produktu leczniczego Myozyme należy dodać 10,3 ml wody do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki z igłą o średnicy nie większej niż 20 G. Każda fiołka będzie zawierała produkt w stężeniu 5 mg/ml. Całkowita dawka możliwa do pobrania z fiołki to 50 mg w 10 ml. Należy unikać kierowania silnego strumienia wody do wstrzykiwań na proszek a także spieniania. W tym celu należy powoli kroplami dodawać wodę do wstrzykiwań po wewnętrznej ściance fiołki, a nie bezpośrednio na liofilizowaną masę. Delikatnie przechylać i obracać każdą fiołką. Nie należy odwracać fiolek, nie wirować ani nie wstrząsać.
3. Należy niezwłocznie sprawdzić wzrokowo odtworzone fiołki pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Jeśli podczas bezpośredniej kontroli zostaną zauważone nieprzezroczyste cząstki lub zmieni się barwa roztworu, nie należy używać produktu i należy skontaktować się z Działem Informacji Medycznej firmy Sanofi Genzyme pod numerem telefonu +(31)35 699 1499.  
Odtworzony roztwór po kontroli wstępnej może czasem zawierać kilka cząstek alglukozydazy alfa (zazwyczaj w ilości mniejszej niż 10 na fiołkę) w formie cienkich białych nitki lub przezroczystych włókienek. Mogą one również pojawić się podczas rozcieńczania roztworu do infuzji. Wykazano, że cząstki te zawierają alglukozydazę alfa i mogą pojawić się po wstępnym etapie rozpuszczania oraz powiększać się z czasem. Badania wykazały, że cząstki te można usunąć poprzez filtrację w linii infuzyjnej przy użyciu filtra o średnicy 0,2 µm o niskim stopniu wiązania białek, przy czym nie ma to zauważalnego wpływu na czystość lub stężenie produktu.
4. Produkt leczniczy Myozyme należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezwłocznie po odtworzeniu, do końcowego stężenia wynoszącego od 0,5 do 4 mg/ml. Zalecaną łączną objętość infuzji określoną na podstawie masy ciała pacjenta przedstawiono w tabeli 1. Wszystkie fiołki z niewykorzystanym roztworem po odtworzeniu należy wyrzucić.

Dawka dla pacjenta (w mg) ÷ 5 mg/ml = ilość ml odtworzonego roztworu produktu leczniczego Myozyme wymagana do podania pacjentowi.

*Przykłady:*

Dawka dla pacjenta = 320 mg    320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml produktu leczniczego Myozyme

**Tabela 1. Obliczanie łącznej objętości infuzji**

Zakres masy ciała pacjenta (kg)	Całkowita objętość infuzji	Szybkość infuzji			
		Etap 1 1 mg/kg mc./h (ml/h)	Etap 2 3 mg/kg mc./h (ml/h)	Etap 3 5 mg/kg mc./h (ml/h)	Etap 4 7 mg/kg mc./h (ml/h) (do czasu podania całej objętości)
1,25-10	50	3	8	13	18
10,1-20	100	5	15	25	35
20,1-30	150	8	23	38	53
30,1-40	200	10	30	50	70
40,1-50	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. Powoli pobrać odtworzony roztwór z każdej fiolki przy użyciu strzykawki z igłą o średnicy nie większej niż 20 G. Unikać tworzenia piany w strzykawce.
6. Ze względu na wrażliwość produktu leczniczego Myozyme na powierzchnię styku powietrza i cieczy, należy usunąć przestrzeń powietrzną z worka infuzyjnego, aby zminimalizować powstawanie cząstek.
7. Należy także usunąć odpowiednią ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, który zostanie zastąpiony odtworzonym roztworem produktu leczniczego Myozyme.
8. Powoli dodać odtworzony roztwór produktu leczniczego Myozyme bezpośrednio do roztworu chlorku sodu. Nie należy dodawać go bezpośrednio do przestrzeni powietrznej, która może pozostawać w worku infuzyjnym. Należy unikać tworzenia piany w worku infuzyjnym.
9. Delikatnie odwrócić lub masować worek infuzyjny, aby wymieszać jego zawartość. Nie wstrząsać.
10. Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć.

## Załącznik 2. Podawanie produktu leczniczego Myozyme

*Uwaga:* Produktu leczniczego Myozyme® (alglukozydaza alfa) nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tej samej linii dożylniej. Rozcieńczony roztwór podczas podawania należy filtrować przez wbudowany w linię infuzyjną filtr o średnicy 0,2 µm o niskim stopniu wiązania białek w celu usunięcia wszystkich widocznych cząstek. Widoczne cząstki (zagregowane enzymy i produkty ich rozpadu) są usuwane przez wbudowany filtr, przy czym nie ma to żadnego zauważalnego wpływu na czystość lub stężenie produktu leczniczego Myozyme.

Wydaje się, że u pacjentów z ostrą chorobą podstawową obecną w czasie infuzji produktu leczniczego Myozyme, istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Należy zwrócić szczególną uwagę na stan kliniczny pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Myozyme.

1. Należy wyjaśnić pacjentowi procedurę podawania produktu.
2. Przed rozpoczęciem infuzji należy wykonać pomiar podstawowych parametrów życiowych, w tym ciśnienia tętniczego, tętna, częstości oddechów i temperatury ciała.
3. Uzyskać dostęp dożylny. Do takiego dostępu można wykorzystać żyłę łokciową, nadgarstka lub ręki. Jedną z opcji stanowi także dostęp do żyły centralnej.
4. W razie potrzeby pobrać wymaganą krew do badań i przepłukać linię przy użyciu roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
5. Zaleca się, aby przez główną linię infuzyjną rozpocząć podawanie roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań z szybkością określoną przez lekarza w celu utrzymania drożności dostępu dożylnego. W miarę możliwości należy używać programowalnej dożylniej pompy infuzyjnej do kontrolowania tej szybkości infuzji.
6. Przygotować zestaw do podawania roztworu produktu leczniczego Myozyme w infuzji i zalać ten zestaw roztworem. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć powstawania pęcherzyków powietrza w rurkach. W celu zapewnienia dokładnej kontroli szybkości infuzji zaleca się, aby infuzję tę wykonywać przy użyciu programowalnej dożylniej pompy infuzyjnej.
7. Podłączyć zestaw do podawania roztworu produktu leczniczego Myozyme do wbudowanego filtra o średnicy 0,2 µm o niskim stopniu wiązania białek i napełnić zestaw roztworem.
8. Podłączyć linię roztworu produktu leczniczego Myozyme do najniższego dodatkowego portu podstawowego zestawu infuzyjnego pacjenta.
9. Infuzję należy wykonywać w sposób stopniowy, przy użyciu pompy infuzyjnej.
10. Po zakończeniu infuzji, należy przepłukać rurkę roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (z szybkością odpowiadającą ostatniej szybkości podawania produktu leczniczego Myozyme) w celu upewnienia się, że pacjentowi została podana cała dawka produktu.
11. Zestaw do podawania oraz wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

### Załącznik 3. Przechowywanie produktu leczniczego Myozyme

Fiolki produktu leczniczego Myozyme® (α-glukozydaza alfa) przed odtworzeniem należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2° do 8°C. Nie należy używać produktu leczniczego Myozyme po upływie terminu ważności podanego na fiolce.

Po rozcieńczeniu zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jednakże wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, przechowywanego bez dostępu światła. Nie należy przechowywać przygotowanego i rozcieńczonego roztworu w temperaturze pokojowej. **NIE ZAMRAŻAĆ I NIE WSTRZĄSAĆ.**

Szczegółowe informacje na temat produktu leczniczego Myozyme znajdują się w ChPL.