

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg alfa- α -glükózidáz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa- α -glükózidázt* tartalmaz, és hígítás után a koncentráció 0,5-4 mg/ml között változik.

Emberi savas α -glükózidáz, amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő a kínai hörcsög ováriumsejtékben (CHO).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Myozyme alkalmazása – megerősített diagnózist követően – Pompe-kórban (savas α -glükózidáz-hiányban) szenvedő betegek hosszan tartó enzimpótló kezelésére javallt.

A Myozyme felnőttek és gyermekek számára javallott, minden életkorban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Myozyme alkalmazását Pompe-kór vagy más örökletes anyagcsere-, illetve neuromuscularis betegségek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

Az alfa- α -glükózidáz ajánlott adagja 20 mg/testtömeg-kilogramm, kéthetente egyszer beadva.

A beteg kezelésre adott válaszát rendszeresen értékelni kell egy, a betegség minden klinikai megnyilvánulását értékelő, átfogó vizsgálat alapján.

Gyermekek és idős emberek

Adagolás gyermekek, serdülők, felnőttek és időskorúak esetén:

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy bármilyen korú gyermekek vagy idős emberek esetén a Myozyme adása során különleges szempontokat kellene figyelembe venni.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek

A Myozyme gyógyszerbiztonságát és hatásosságát veseelégtelenségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem értékelték, így ezen betegcsoportok esetén nincs különösebb ajánlott gyógyszer-adagolási rend sem.

Az alkalmazás módja

A Myozyme-ot intravénás infúzióként kell alkalmazni.

Az infúzió adagját fokozatosan kell növelni. Az infúzió ajánlott kezdeti sebessége óránként 1 mg/ttkg, amit a maximális óránkénti 7 mg/ttkg sebesség eléréséig 30 percenként 2 mg/ttkg/óra mennyiséggel ajánlott emelni, amennyiben nem alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei. Az infúzióval kapcsolatos reakciók leírását lásd a 4.8 pontban.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes túlérzékenység (anafilaxiás reakció), amikor a kezelés újraindítása sikertelen volt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység/anafilaxiás reakciók

A Myozyme-infúzióval összefüggésben súlyos és életveszélyes anafilaxiás reakciókról számoltak be, ideértve az anafilaxiás shock esetét, csecsemőkorban kialakult, illetve késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). A potenciálisan súlyos, infúzióval összefüggő reakciók miatt a Myozyme adása alatt megfelelő orvosi beavatkozási lehetőségnek, így cardiopulmonalis újraélesztéshez szükséges felszerelésnek is rendelkezésre kell állnia. Súlyos túlérzékenység vagy anafilaxiás reakciók kialakulásakor fontolóra kell venni a Myozyme adásának azonnali abbahagyását és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeményezni. Az anafilaxiás reakciók sürgősségi ellátásával kapcsolatos érvényes egészségügyi előírásokat be kell tartani.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A csecsemőkorban kialakult betegséggel kapcsolatosan elvégzett klinikai vizsgálatokban a Myozyme-mal kezelt betegek körülbelül felénél, míg késői megjelenésű betegséget értékelő klinikai vizsgálatban résztvevő, Myozyme-mal kezelt betegek 28%-ánál alakult ki infúzióval kapcsolatos reakció. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat úgy határozták meg, mint bármely nemkívánatos eseményeket, amelyek az infúzió során vagy az infúziót követő pár órán belül jelentkeztek. Egyes reakciók súlyosak voltak (lásd 4.8 pont). A nagyobb adaggal (40 mg/ttkg) kezelt betegeknél, akiknél a betegség csecsemőkorban indult, megfigyelték, hogy az infúzióval kapcsolatos reakciók több tünettel jártak. Azon betegeknél, akiknél a betegség csecsemőkorban alakult ki, és akiknél magas IgG antitest titer figyelhető meg, úgy tűnik nagyobb a kockázata annak, hogy gyakrabban alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók. A Myozyme-infúzió adása alatt a heveny betegségben (pl. pneumonia, sepsis) szenvedő betegek esetén nagyobb az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulásának a veszélye. A Myozyme adása előtt a beteg klinikai állapotát alaposan fel kell mérni. A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani és az infúzióval kapcsolatos reakciókat, a késleltetett reakciókat és az esetleges immunológiai reakciókat jelenteni kell a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé.

Azokat a betegeket, akik infúzióval kapcsolatos reakcióról (és különösen anafilaxiás reakciókról) számolnak be, a Myozyme újbóli adása során óvatosan kell kezelni (lásd a 4.3 és a 4.8 pont). Az enyhe vagy múltó reakciók nem feltétlenül szorulnak orvosi ellátásra és nem feltétlenül szükséges ilyenkor az infúziót abbahagyni. Az infúzió beadási sebességének a csökkentésével, az infúzió ideiglenes megszakításával, illetőleg orális antihisztaminnal és/vagy lázcsillapítókkal és/vagy kortikoszteroidokkal való előzetes kezeléssel a reakciók nagy része hatékonyan kezelhető. A Myozyme-infúzió alatt vagy általában az azt követő 2 órán belül bármikor kialakulhatnak az infúzióval kapcsolatos reakciók, különösen, ha az infúziót nagyobb sebességgel adják be.

Előrehaladott Pompe-kórban szenvedő betegeknél előfordulhat szív működési zavar, illetve légzészavar, aminek következtében esetükben az infúzióval kapcsolatos reakciókból adódó súlyos

szövődmények nagyobb kockázatával kell számolni. Ezért ezeket a betegeket a Myozyme adása során fokozottan figyelni kell.

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során jellemzően a kezelést követő 3 hónapon belül a betegek többségénél alfa-*alglükozidáz* elleni IgG-antitestek jelentek meg. Ennek megfelelően a Myozyme-mal kezelt betegek legtöbbször szerokonverzióra kell számítani. Nagyobb adaggal (40 mg/ttkg) kezelt, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedők esetén gyakrabban alakult ki nagyobb IgG-antitest titer. Az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulása és az IgG-antitestképződés ideje között nem mutatható ki összefüggés. A korlátozott számú értékelt IgG-pozitív beteg *in vitro* vizsgálat során gátló hatások tekintetében pozitívnak mutatkozott. A betegség ritka volta és a mai napig rendelkezésre álló csekély tapasztalat miatt nincs teljes mértékben meghatározva, hogy az IgG-antitestek képződése milyen hatást gyakorol a gyógyszerbiztonságra és a hatásosságra. Úgy tűnik, a CRIM-pozitív (CRIM – Cross Reactive Immunologic Material: keresztreakciót adó immunológiai anyag) betegekkel (olyan betegek, akiknél Western blot technikával kimutatható az endogén GAA fehérje) szemben a CRIM-negatív betegek (olyan betegek, akiknél Western blot technikával nem mutatható ki az endogén GAA fehérje) körében nagyobb a rossz eredmény és a tartósan magas IgG-antitest titer kialakulásának valószínűsége. Tartósan magas IgG-antitest titer az azonban egyes CRIM-pozitív betegeknél is előfordulhat. A rossz klinikai eredmény és a tartósan magas IgG-antitest titer kialakulása feltehetően több tényezőre vezethető vissza. Az IgG-antitest titeret rendszeresen monitorozni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciók lépnek fel, alfa-*alglükozidáz* és egyéb anafilaxiás mediátorokkal szemben termelődött IgE-antitest vizsgálat is végezhető. Úgy tűnik, hogy azoknál a betegeknél, akiknek szervezetében az alfa-*alglükozidáz* hatására IgE-antitestek termelődnek, nagyobb az infúzióval összefüggő reakciók kialakulásának kockázata a Myozyme ismételt adása esetén (lásd 4.8 pont). Ezért ezeket a betegeket a Myozyme adása alatt szorosabb megfigyelés alatt kell tartani. Egyes IgE-pozitív betegeknél sikeresen végezték el az ismételt Myozyme-kezelést lassabb infúzió és alacsonyabb kezdődózis mellett, majd a Myozyme adagolása szoros klinikai felügyelet mellett folytatódott.

Immunmediált reakciók

Az alfa-*alglükozidáz* kapcsolatban súlyos, feltehetően immunmediált bőrreakciókról számoltak be, beleértve a kifehélyesedő és necrotizáló bőrlaesiókat (lásd 4.8 pont). Nephrosis-szindrómát figyeltek meg néhány Pompe-kórban szenvedő betegnél, akiket alfa-*alglükozidáz*val kezelték és magas IgG-antitest titerrel rendelkeztek ($\geq 102\ 400$) (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél a vesebiopszia immunkomplex-lerakódást mutatott. A kezelés megszakítása után a betegek állapota javult. Ezért a magas IgG-antitest titerrel rendelkező betegeknél javasolt a rendszeres vizeletvizsgálat.

Alfa-*alglükozidáz* adásakor figyelni kell, nem jelentkeznék-e a beteg bőrét és egyéb szerveit érintő szisztémás immunmediált reakciók okozta panaszok és tünetek. Immunmediált reakció esetén mérlegelni kell az alfa-*alglükozidáz* alkalmazásának megszakítását, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Immunmediált reakció után mérlegelni kell az alfa-*alglükozidáz* újbóli alkalmazásának kockázatait és előnyeit. Néhány betegnél szoros klinikai felügyelet mellett sikeresen újraindították és folytatták az alfa-*alglükozidáz*-kezelést.

Immunmoduláció

A Pompe-kórban szenvedő betegek a betegségnek a légzőizmokra gyakorolt progresszív hatásai miatt légúti fertőzések kockázatának vannak kitéve. Az alfa-*alglükozidáz*val szemben kialakult antitest-termelődés csökkentése vagy megakadályozása érdekében tett kísérlet során kísérleti feltételek között kis számú betegnek immunszuppresszív szereket adtak. Ezeknek a betegeknek egy részénél halálos és életveszélyes légúti fertőzéseket figyeltek meg. Ezért a Pompe-kórban szenvedő betegek immunszuppresszív szerekekkel történő kezelése tehát tovább növelheti a súlyos légúti fertőzések kockázatát, és emiatt elővigyázatosság ajánlatos.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás-vizsgálatok nem készültek. Rekombináns emberi protein lévén az alfa-αglükózidáz valószínűleg nem vesz részt a citokróm P450 enzimrendszer által közvetített gyógyszerkölsönhatásokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alfa-αglükózidáz terhes nőkn történő alkalmazásra nincs elegendő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a lehetséges veszély nem ismert. A Myozyme-ot terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Az alfa-αglükózidáz kiválasztódhat az anyatejbe. Mivel nem áll rendelkezésre adat az anyatejbe jutó alfa-αglükózidáz újszülöttekre gyakorolt hatásairól, a Myozyme alkalmazása alatt ajánlatos a szoptatást abbahagyni.

Termékenység

Az alfa-αglükózidáz termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen jelentős nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel infúzióval összefüggő reakcióként szédülésről számoltak be, ez a beadás napján befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór

A klinikai vizsgálatokban 39 olyan beteget kezeltek Myozyme-mal több mint három évig (168 hét, átlagosan 121 hét; lásd 5.1 pont), akiknél a betegség csecsemőkorban kezdődött. A legalább 2 betegnél előforduló mellékhatásokat az 1. táblázat sorolja fel szervrendszerenként csoportosítva. A mellékhatások többnyire enyhék vagy mérsékelten súlyosak voltak, és csaknem mindegyikük az infúzió alatt vagy az infúziót követően 2 órán belül jelentkezett (infúzióval kapcsolatos reakciók). Súlyos, infúzióval összefüggő reakciók, így urticaria, szörtyzörejek, tachycardia, csökkent oxigénszaturáció, bronchospasmus, tachypnoe, periorbitális ödéma, valamint hypertonia előfordulásáról számoltak be.

Késői megjelenésű Pompe-kór

Egy 78 hétig tartó, placebo-kontrollos vizsgálatban 90, tíz és hetven év közötti késői megjelenésű Pompe-kóros beteget 2:1 arányban randomizáltan Myozyme-mal vagy placebóval kezeltek (lásd 5.1 pont). Általánosságban azoknak a betegeknek a száma, akiknél mellékhatások vagy súlyos mellékhatások léptek fel, a két csoportban hasonló volt. A leggyakoribb megfigyelt mellékhatás az infúzióval összefüggő reakciók voltak. A placebo csoporthoz képest a Myozyme csoportban valamivel több betegnél jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók (sorrendben 28%, illetve 23%). E reakciók többsége nem súlyos – enyhe vagy közepes intenzitású – volt és spontán megszűnt. A legalább 2 betegnél jelentkező mellékhatásokat az 1. táblázat tartalmazza. Négy, Myozyme-mal kezelt betegnél megfigyelt súlyos mellékhatások a következők voltak: angioedema, mellkasi panaszok, szorító érzés a torokban, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, supraventricularis tachycardia. E négy beteg közül kettőnél a mellékhatások az IgE által mediált túlérzékenységi reakciók voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

1. táblázat: A legalább két betegnél jelentett mellékhatások, valamint a forgalomba hozatalt követően, a kiterjesztett kezelési programok és a nem kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások szervrendszerenkénti csoportosításban, gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A kis betegszám miatt a 2 betegnél jelentkező mellékhatások a gyakori kategóriába kerültek besorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenként i csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás (A preferált kifejezés alapján)		További mellékhatások ⁴
		Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór ¹	Késői megjelenésű Pompe-kór ²	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori		Túlérzékenység	
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Izgatottság		
	Nem ismert			Izgatottság Nyugtalanóság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Remegés	Szédülés Paraesthesia Fejfájás ³	
	Nem ismert			Remegés Fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert			Conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia		
	Gyakori	Cyanosis		
	Nem ismert			Szívmegállás Bradycardia Tachycardia Cyanosis
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kipirulás		
	Gyakori	Hypertonia Sápadtság	Kipirulás	
	Nem ismert			Hypertonia Hypotonia Vasoconstrictio Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Tachypnoe Köhögés		
	Gyakori		Szorító érzés a torokban	
	Nem ismert			Légzésleállás Apnoe Respiratorikus distress Bronchospasmus Sípuló légzés Garatödéma Dyspnoe Tachypnoe Szorító érzés a torokban Stridor Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányás		

	Gyakori	klendezés Hányinger	Hasmenés Hányás Hányinger ³	
	Nem ismert			Hasi fájdalom Öklendezés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Urticaria Kiütés		
	Gyakori	Erythema Maculo-papularis kiütés Macularis kiütés Papularis kiütés Pruritus	Urticaria Papularis kiütés Pruritus Hyperhidrosis	
	Nem ismert			Periorbitális ödéma Livedo reticularis Fokozott könnytermelés Bőrkiütés Erythema Hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori		Izomgörcs Izomrángás Myalgia	
	Nem ismert			Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem ismert			Nephrosis-szindróma Proteinuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz		
	Gyakori	Ingerlékenység Hidegrázás	Láz Mellkasi diszkomfort Perifériás oedema Helyi duzzanat Fáradtság ³ Forróságérzés	
	Nem ismert			Mellkasi fájdalom Arcödéma Forróságérzés Láz Hidegrázás Mellkasi diszkomfort Ingerlékenység Perifériás hidegérzés Fájdalom az infúzió beadásának helyén Reakció az infúzió beadásának helyén Duzzanat az infúzió beadásának helyén Induratio az infúzió beadásának helyén Extravasatio az infúzió beadásának helyén

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Csökkent oxigénszaturáció		
	Gyakori	Pulzusszám-emelkedés Vérnyomás-emelkedés Testhőmérséklet-emelkedés	Vérnyomás-emelkedés	
	Nem ismert			Csökkent oxigénszaturáció Pulzusszám-emelkedés

¹ 2 klinikai vizsgálatban 39, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedőknél megfigyelt reakciók.

² Egy placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő 60, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő betegnél megfigyelt reakciók.

³ Azok a reakciók, amelyek késői megjelenésű Pompe-kór esetén a placebo-csoportban gyakrabban fordultak elő, mint a Myozyme-csoportban.

⁴ További, a forgalomba hozatalt követően, a kiterjesztett kezelési programok és a nem kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

A kiválasztott mellékhatások leírása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően kisszámú betegnél (<1%) életmentő beavatkozást igénylő anafilaxiás sokk és/vagy szívmegállás lépett fel a Myozyme infúzió alkalmazása során. A reakciók rendszerint röviddel az infúzió megkezdését követően jelentkeztek. Elsősorban légúti, keringési, ödémás és/vagy bőrt érintő panaszokról és tünetekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Néhány, alfa-αglükózidázzal kezelt betegnél az infúziót követően általában néhány napig tartó, visszatérő influenzaszerű reakciókat vagy láz, hidegrázás, izomfájdalom, ízületi fájdalom, fájdalom vagy fáradtság kombinációit figyelték meg. A betegek többségénél sikerrel járt a kezelés megismétlése az alacsonyabb dózisú alfa-αglükózidáz alkalmazásával és/vagy gyulladásgátló gyógyszerekkel és/vagy kortikoszteroidokkal történő premedikációval, és kezelésüket szoros klinikai felügyelet alatt tovább folytatták.

A közepes fokútól a súlyosig terjedő, vagy visszatérő, infúzióval kapcsolatos reakciót mutató betegeket vizsgáltak alfa-αglükózidáz-specifikus IgE-antitestre; egyes betegeknél – köztük néhány olyan betegnél, akinél anafilaxiás reakció lépett fel – pozitív eredményt mértek.

Az alfa-αglükózidázzal kapcsolatban nephrosis-szindrómáról, valamint súlyos, feltehetően immunmediált bőrreakciókról számoltak be, beleértve az kifehélyesedő és necrotisáló bőrlaesiókat (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

4.9 Túlادagolás

Az alfa-αglükózidáz túlادagolásával nincs tapasztalat. A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 40 mg/ttkg-nak megfelelő dózist adtak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek.
ATC kód: A16AB07

Pompe-kór

A Pompe-kór ritkán előforduló, progresszív és fatális metabolicus myopathia, melynek becsült globális előfordulása 40 000 születésenként egy esetre tehető. A Pompe-kór egyéb megnevezései közé tartozik a II-es típusú glikogéntárolási betegség (GSD-II), savi-maltáz hiány (AMD) és II-es típusú glycogenosis. A Pompe-kór a lizoszomális tárolási betegségek közé tartozik, mivel előidézője a természetesen előforduló lizoszomális hidroláz, a lizoszomális glikogént glükózzá bontó savanyú α -glükozidáz (GAA) hiánya. Ezen enzim hiánya következtében a különböző szövetekben - különösképpen a szívizomban, a légzőszervi és a vázizomokban glikogén szaporodik fel, ami hipertrófiás cardiomyopathia és progrediáló izomgyengeség kialakulásához vezet, ideértve a légzőszervi funkció romlását.

A Pompe-kór klinikai megjelenése olyan betegséggyűttesként írható le, amely magában foglalja egyrészt a gyorsan előrehaladó, csecsemőkorban kialakuló betegségformát (a Pompe-kór tünetei rendszerint az első életévben jelentkeznek és esetükben igen rövid a várható élettartam), másrészt a lassabban progrediáló, későbbi életkorban kialakuló formát.

A Pompe-kór csecsemőkorban kialakuló betegségformájának jellemzője a szívben és a vázizomzatban lerakódó nagy mennyiségű glikogén, ami minden esetben gyorsan progrediáló cardiomyopathiát, általános izomgyengeséget és hypotoniát idéz elő. A motoros fejlődés gyakran teljesen leáll, ha pedig a szervezet eljut is a motoros fejlődés egyes állomásaira, ezen fejlettséget a későbbiek folyamán elveszíti. Az elhalálozás rendszerint az egyéves életkor előtti szívelégtelenség vagy légzési elégtelenség miatt következik be.

Egy retrospektív természetes lefolyású, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedőkre (n=168) kiterjedő vizsgálatban a tünetek megjelenésének átlagos életkora 2,0 hónap, az elhalálozás átlagos életkora 9,0 hónap volt. A Kaplan-Meier-féle túlélési arány 12, 24 és 36 hónapos korban rendre 26%, 9% és 7% volt.

Leírtak egy atípusos, lassabban progrediáló, csecsemőkorban kialakuló Pompe-kór formát is, amelyre kevésbé súlyos cardiomyopathia, és ennél fogva hosszabb túlélés jellemző.

A Pompe-kór késői megjelenésű formája csecsemőkorban, gyermekkorban, serdülőkorban vagy akár felnőttkorban jelentkezik és sokkal kevésbé gyorsan progrediál, mint a csecsemőkorban kialakuló forma. Általában olyan mértékű maradék GAA-aktivitás jellemzi, amely elégséges a cardiomyopathia kialakulásának a megelőzéséhez, ugyanakkor a későbbi korban kialakuló Pompe-kórban szenvedőknek mintegy 4%-ánál a szívet érintő tünetek megjelenéséről számoltak be.

A Pompe-kór késői megjelenésű formájában szenvedő betegeknél progresszív myopathia jelentkezik, főként a medencetájéki és lapockatájéki proximalis izmok és különböző mértékben a légzőszervi izmok érintettek, ami végső fokon alapvető fogyatékosághoz és/vagy lélegeztetési szükséglethez vezet. A betegség időbeli lefolyása rendkívül változatos és nem előre megjósolható, egyes betegek a vázizomok és a légzőszervi izmok működésének gyors, járásképtelenséghez és légzési elégtelenséghez vezető romlásáról számolnak be, másoknál a folyamat lassabban halad előre, ismét mások esetén a vázizomzat és a légzőszervi izomzat érintettségének előrehaladása egymástól független.

Hatásmechanizmus

A feltételezés szerint a Myozyme helyreállítja a lizoszomális GAA-tevékenységet, ami a szív- és vázizmok működésének stabilizálását vagy helyreállítását eredményezi (beleértve a légzőszervi izmokat is). A vér-agy gát hatása és az enzim mérete következtében az alfa-*glükózidáz* központi idegrendszer általi felvétele nem valószínű.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór; 6 hónapos vagy fiatalabb betegeken végzett klinikai vizsgálat
A Myozyme hatásosságát és biztonságosságát, 18, csecsemőkorban megbetegedett, nem lélegeztetett, a kezelés megkezdésekor 6 hónapos vagy annál fiatalabb beteg pivotál, randomizált, nyílt, hisztorikus adatokon alapuló kontrollos klinikai vizsgálatával értékelték. A kezeletlen hisztorikus kohortot összevetették a pivotál vizsgálatban részt vevő populációval, melyben a hisztorikus kohort a retrospektív természetes kórlefolyású vizsgálatból (n=42) származott és csecsemőkorban megbetegedett, Pompe-kórban szenvedő betegekből állt. A betegek 52 héten keresztül kéthetente egyszer véletlenszerűen vagy 20 mg/ttkg, vagy 40 mg/ttkg adagot kaptak. Minimum 52 hét után e 18 beteg közül 16 lépett tovább a kiterjesztett vizsgálatba, melynek során ugyanazzal a dózissal maximum három évig (150 hét) folytatták tovább a kezelést.

Az elsődleges végpont az életben maradó és invazív lélegeztetésre nem szoruló betegek aránya volt. Ugyanakkor nem rögzítették a kezeletlen hisztorikus kohort csoportnál az invazív lélegeztetés nélküli túlélést, így ennek a végpontnak az összehasonlítása nem lehetséges. Ötvenkét heti kezelés után mind a 18 Myozyme-mal kezelt beteg életben volt, a 18 közül 15 invazív lélegeztetés nélkül volt életben, ugyanakkor a kezeletlen hisztorikus kohort csoportban a 42 betegből 1 volt életben 18 hónapos korában. Két beteg meghalt, így nem kezdte meg a kiterjesztett vizsgálatot. 104 hét kezelés után a kiterjesztett vizsgálatba bevont mind a 16 beteg életben volt, és a 16-ból 10 nem szorult invazív lélegeztetésre. A vizsgálat végén (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 60-150 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 119 hét körül mozgott) a 16 betegből 14 volt életben, az életben maradó és invazív lélegeztetésre nem szoruló betegek száma pedig 16-ból 9 volt. A vizsgálat befejeződése után egy beteg halt meg, a vizsgálatból való kilépés után pedig további még egy.

A túlélési görbéknek a diagnózis időpontjától a kezeletlen hisztorikus kohorttal való összehasonlítása a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzése alapján történt. A Myozyme-mal kezelt betegek túlélése javult a kezeletlen hisztorikus kohort túléléséhez képest (lásd a 2. táblázatot).

2. táblázat: Túlélési végpont eredmények a Cox-féle regressziós modell segítségével

Kezelt betegek	Hisztorikus összehasonlíto referencia	Végpont	Kezelési hatás kockázati aránya	95% konfidencia-intervallum	p érték
N=18	N=42	Túlélés	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Megjegyzés: az eredmények a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzéséből származnak, amelyben a kezelés időfüggő változóként szerepel és tartalmazza a diagnóziskori életkort és a tünet jelentkezése kori életkort. A vizsgálati személyek a kezelés megkezdésekor 6 hónaposak vagy annál fiatalabbak voltak. A kezeletlen hisztorikus kohortban szereplők 1993-ban vagy később születtek.					

A cardiomyopathia echocardiográfiai mutatói a bal kamrai izomtömeg (LVM) csökkenésének mérése alapján javultak. 52 hét kezelés után az LVM a kiinduláshoz képest mind a 14 olyan betegnél csökkent, akinek adatai rendelkezésre álltak, 14-ből 3 betegnél pedig a normál tartományban volt. A kezelés első éve (64-130 hét) után 8 betegnél az LVM tovább csökkent. A kezelés 104. hetében 8 beteg esetében álltak rendelkezésre az LVM eredmények, akik közül 5-nél az értékek a normál tartományba tértek vissza.

A 18 betegből a vizsgálat alatt hét mutatott javulást a motoros funkció tekintetében az Alberta Infant Motor Scale (AIMS) motoros teljesítményre vonatkozó életkor-arányos pontszámaival mérve. Ők az utolsó vizsgálati felméréskor (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 52-130 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 94 hét körül mozgott) már önálló járásra is képesek voltak. További 4 betegnél javult a motoros funkció a vizsgálat alatt, így ők az utolsó vizsgálati felméréskor (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 78-130 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 110 hét körül mozgott) már önállóan ülni is tudtak, bár a lábukat nem tudták használni. A többi 7 betegnél nem volt klinikailag szignifikáns változás a motoros funkció tekintetében, illetve a javulás nem bizonyult tartósnak, és az utolsó vizsgálati felmérés alkalmával (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 52-142 hét között, az átlagos utánkövetési időszak 103 hét körül mozgott) mindössze nagyon csekély motoros mozgásra voltak csak képesek.

52 hét kezelés után a testsúly-életkor percentilis 18 betegből tizennégy esetében (77,8%) maradt szinten vagy mutatott javulást (a hármas percentilis feletti érték), a testhossz 15-ből 14 beteg (93,3%), a fejkörfogat pedig 15-ből 12 beteg (80,0%) esetében volt a hármas percentilis felett. A kezelés második évében a testsúly-percentilis 17-ből tizenöt beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 78-142 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 111 hét körül mozgott), a testhossz-percentilis 16-ből tíz beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 90-130 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 113 hét körül mozgott), a fejkörfogat-percentilis pedig a 15-ből tizenegy beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 90-130 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 110 hét körül mozgott) esetében javult tovább. A kezelés 104. hetében mind a 13 olyan beteg állapota, akinek adatai rendelkezésre álltak szinten maradt vagy javulást mutatott (a hármas percentilis feletti érték) a testsúly-percentilis tekintetében; a testhossz, illetve a fejkörfogat pedig mind a 12 olyan beteg esetében, akinek adatai rendelkezésre álltak, a hármas percentilis felett volt.

A hatásossági elemzések nem mutattak jelentős különbséget a 2 dóziscsoport között a túlélést, az invazív lélegeztetéstől mentes túlélést és bármilyen lélegeztetéstől mentes túlélést, az LVM-ben bekövetkező csökkenést, a növekedési paramétereket és a motoros fejlődést illetően. Mindezen eredmények alapján az ajánlott adag kéthetente 20 mg/ttkg.

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór; klinikai vizsgálat 6 hónapos és 3,5 éves kor közötti betegek körében

Egy másik nyílt klinikai vizsgálat úgyszintén a Myozyme biztonságának és hatásosságának a megállapítására irányult 21 olyan betegre kiterjedően, akikre főleg a csecsemőkorban kialakult Pompe-kór nem tipikus formája volt jellemző, és a kezelés megkezdésekor életkoruk 6 hónap és 3,5 év között volt. A betegek 52 héten át kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kaptak, kivéve 8 beteget, akik legalább 26 hetes kezelést követően 40 mg/ttkg adagot kaptak. 52 hét után valamennyi betegnél tovább folytatták a kezelést összesen több mint 3 évig (168 hét; átlagosan 121 hét).

A pivotal vizsgálat elsődleges végpontja az életben maradó betegek aránya. 52 hét kezelés után a Myozyme-mal kezelt 21 beteg közül tizenhat (76,2%) volt életben. 104 hét kezelés után a 21 betegből tizennégy (66,7%) volt életben, és 1 olyan beteg volt, aki életben volt, de kilépett a vizsgálatból. Ezek az arányok a vizsgálat végéig (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 1-168 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 109 hét körül mozgott) megmaradtak. A kezeletlen hisztorikus kohort csoportban abból a 47 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak öt (10,6%) maradt életben 30 hónapos (2,5 éves) korára.

A kezelt betegek túlélését egy hasonló, kezeletlen alanyokból álló hisztorikus kohort túlélésével hasonlították össze a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzésének segítségével (lásd a 3. táblázatot).

3. táblázat: Túlélési végpont eredmények a Cox-féle regressziós modell segítségével

Kezelt betegek	Hisztorikus összehasonlíto referencia	Végpont	Kezelési hatás kockázati aránya	95% konfidencia-intervallum	p érték
N=21	N=48	Túlélés	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
<p>Megjegyzés: az eredmények a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzéséből származnak, amelyben a kezelés időfüggő változóként szerepel és tartalmazza a diagnóziskori életkort és a tünet jelentkezésekor életkort. A vizsgálati személyek a kezelés megkezdésekor 6 hónapos és 3,5 éves kor közöttiek voltak. A kezeletlen hisztorikus kohortban szereplők 1995-ben vagy később születtek.</p>					

A hatásossággal kapcsolatos további adatok szerint azon 16 beteg közül, akik a kiindulási időpontban nem szorultak invazív lélegeztetési támogatásra 7 őrizte meg ezt az állapotot a 104 heti kezelés után. A maradék 9 beteg vagy meghalt (5 beteg) vagy folyamatos invazív lélegeztetésre szorult (4 beteg). A kiindulási időpontban invazív lélegeztetési támogatásra szoruló mind az 5 beteg a vizsgálat egész folyamán továbbra is lélegeztetési támogatásra szorult (4 beteg túlélte a 104 hetet, egy beteg meghalt).

52 hét kezelés után az LVM a kiinduláshoz képest mind a 12 olyan betegnél csökkent, akinek adatai rendelkezésre álltak, és 12-ből hat esetben visszatért a normál tartományba. A kezelés első éve (58-168 hét) után az LVM abból a 12 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak kilenc esetében tovább csökkent. A kezelés 104. hetében abból a tíz betegből, akinél mérhető volt az LVM 9 esetében normalizálódott az érték.

52 hét kezelés után abból a 8 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak, 3 esetében javult a motoros funkció a kiinduláshoz képest a nyers pontszámok és AIMS életkor-arányos kiindulási pontszámai alapján. Abból a 11 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak, hatnál az 52. hét után is tovább javult a motoros funkció (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 58-168 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 121 hét körül mozgott) beleértve 3 járóbeteg, valamint 3 olyan beteget, akik az utolsó vizsgálati vizit alkalmával kizárólag ülni tudtak. A maradék öt beteg nem mutatott további jelentős változás a motoros fejlődés terén az 52. héthez képest (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 104-168 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 140 hét körül mozgott) beleértve négy olyan beteget, akinél semmilyen értékelt pozícióban nem volt jelentős változás a motoros funkció tekintetében és azt az egy beteget, aki az utolsó vizsgálati vizit alkalmával is csak ülni tudott.

A csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő, Myozyme-mal kezelt betegek túlnyomó többsége javulást mutat a kardiális funkció, valamint a növekedési paraméterek fenntartása vagy javulása terén. Ugyanakkor nagyobb változatosság tapasztalható a kezelésre adott motoros és respirációs válaszok tekintetében.

A motoros fejlődést mutató, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedők a kiindulási időpontban a négyfejű izomban mért motoros funkciót és alacsonyabb glikogéntartalmat nagyobb mértékben őrizték meg. Figyelemreméltó, hogy a jobb motoros eredményt mutató betegek nagyobb részénél mutatkozott stabilitás vagy javulás a fejlődési paraméterekben (súly), miközben a betegek túlnyomó többségénél az LVM Z-értékek változásainak mérése alapján a cardiomyopathia visszafelődött, motoros eredményeiktől vagy kiindulási értékeiktől függetlenül.

Az adatok együttevén arra utalnak, hogy a betegség korai stádiumában történő felismerés és kezelés alapvető fontosságú tényező lehet ezen csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő betegek esetén a lehető legjobb eredmény elérése szempontjából.

Késői megjelenésű Pompe-kór; pivotális klinikai vizsgálat

A Myozyme biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 90, a kezelés megkezdésének időpontjában tíz és hetven év közötti késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő és korábban enzimpótló terápiában nem részesülő betegnél. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a 78 héten át (18 hónap) kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot (n = 60), illetve placebót (n = 30) kapó csoportokba.

A két elsődleges hatásossági végpont a 6 perc alatt gyalog megtett (méterben mért) távolság (6 perces járásteszt, 6MWT) és az ülő helyzetben előre jelzett FVC (forszírozott vitálkapacitás) % volt. Hetvennyolc hét után a placebót kapó betegekhez képest a Myozyme-mal kezelt betegek esetében láthatóan javult a 6MWT teszttel mért legyalogolt távolság, és stabilizálódott az előre jelzett FVC% alapján mért légzésfunkció. A 6 perc alatt legyalogolt távolság átlagosan 15,0 méterrel nőtt a Myozyme-mal kezelt betegeknél, és átlagosan 7,5 méterrel csökkent a placebóval kezelt betegeknél, ami a Myozyme kezelés hatásosságának statisztikai szignifikanciáját jelzi a placebóhoz képest (p=0,0283). Az előre jelzett FVC% a Myozyme-mal kezelt csoportban átlagosan 0,0%-kal változott, a placebóval kezelt csoportban pedig 3%-kal csökkent, ami a Myozyme-kezelés hatásosságának statisztikai szignifikanciáját jelzi a placebóhoz képest (p=0,0026). Az eredmények részletezése a 4. táblázatban található.

4. táblázat: A kiinduláshoz viszonyított változás: hatásossági végpontok a placebo-kontrollos vizsgálatban

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
6 perces járás teszten megtett távolság (méter)			
Kezelést megelőző kiindulási érték	Átlag ± szórás Medián	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. hét/Utolsó megfigyelés	Átlag ± szórás Medián	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Változás a kiinduláshoz képest a 78. hétig/Utolsó megfigyelésig*	Átlag ± szórás Medián	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney próba	p-érték	0,0283	
Forszírozott vitálkapacitás (A előre jelzett normál érték százaléka)			
Kezelést megelőző kiindulási érték	Átlag ± szórás Medián	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. hét/Utolsó megfigyelés	Átlag ± szórás Medián	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Változás a kiinduláshoz képest a 78. hétig/Utolsó megfigyelésig*	Átlag ± szórás Medián	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney próba	p-érték	0,0026	
*Egy beteget, akinél nem álltak rendelkezésre a vizsgálat megkezdése utáni adatok, kizártak az elemzésekből.			

Késői megjelenésű Pompe-kór; egyéb klinikai vizsgálatok és elemzések

A Myozyme-mal három független, nyílt, egykarú, a vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatot folytattak:

- az olaszországi vizsgálatba 74, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, legfeljebb 48 hónapos követéssel.
- a németországi vizsgálatba 38, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, 36 hónapos követéssel.

- a hollandiai vizsgálatba 69, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, 23 hónap medián időtartamú követéssel.

Ez a három klinikai vizsgálat (két vizsgálat esetében legalább 3 éves követéssel és egy másik vizsgálatban 23 hónapos medián időtartamú követéssel) igazolta a Myozyme motoros funkció stabilizáló vagy javító és a légzésfunkció stabilizáló hatását.

A fent említett, 69 késői megjelenésű Pompe-kóros beteggel végzett hollandiai vizsgálatban a Myozyme hatására javulás mutatkozott az izomerőben. Ugyanakkor a motoros funkció csak a tolószékhez nem kötött betegeknél és a kevésbé kifejezett izomgyengeségben szenvedő betegeknél javult.

Két további, Myozyme-mal végzett 24 hónapos követésű nyílt klinikai vizsgálat során tíz, súlyos, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő (középsúlyos–súlyos motoros károsodásban szenvedő és légzéstámogatásban részesülő) beteg a motoros- és légzésfunkciójának felmérésekor változó reakciót mutatott, amely leginkább mérsékelt javulást jelentett (AGLU03105, AGLU04107).

Az egyik nyílt klinikai vizsgálat során a Myozyme biztonságosságát és hatásosságát értékelték 5 olyan betegre kiterjedően, akiknél későbbi korban alakult ki a Pompe-kór és a kezelés megkezdésekor életkoruk 5 és 15 év között volt (AGLU02804). A betegek 26 héten át kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kaptak. Minden beteg ambulánsan kezelhető volt és egy beteg kivételével egyikük sem szorult semmilyen lélegeztetési támogatásra (1 beteg éjszakánként nem invazív lélegeztetésre szorult). Azon 3 beteg közül, akiknél a felvétel/kiindulási időpont idején a tüdők számottevő érintettsége volt megállapítható (ülő helyzetben a előre jelezhető forszírozott kilégzési vitálkapacitás 58-67% között változott), a 26. hétre 2 beteg klinikailag értékelhető, ülő helyzetben mért (+11,5% és 16,0% között változó) FVC-javulást mutatott. A motoros funkciók értékelése eltérő eredményt mutatott.

10, későbbi korban kialakult, előrehaladott Pompe-kórban szenvedő, (azaz 10-ből 10 esetben tolószékhez kötött és 10-ből 9 esetben lélegeztetésre szoruló) 9–54 éves kor közötti beteget 6 hónap és 2,5 év közötti időtartamon át kéthetente egyszer 20-40 mg/ttkg alfa- α -glükózidázal kezeltek a kiterjesztett gyógyszer-hozzáférési program keretein belül. A betegekben megfigyelt pulmonológiai előnyök közül megemlítendő az egyik betegben mért, klinikailag számottevő 35%-os FVC-javulás, továbbá 2 beteg esetén a lélegeztetési támogatást szükségessé tevő órák számának lényeges csökkenése. A kezelés motoros funkcióra gyakorolt előnyei közé tartozott az elvesztett motoros készségek néhány beteg esetén megfigyelt visszanyerése. Csak egy betegnek sikerült megszabadulnia a tolószék használatától. Ebben a betegcsoportban a motoros funkció tekintetében ugyancsak megfigyelhető volt a reakciósbeli változatosság.

Pompe-nyilvántartás

Az orvosi és egészségügyi ellátásában tevékenykedő szakembereket arra biztatjuk, hogy a Pompe-kórral diagnosztizált betegeket regisztrálják a „Pompe-nyilvántartásban” a www.PompeRegistry.com. Ebben a nyilvántartásban a betegek adatait név nélkül gyűjtik. A „Pompe-nyilvántartás” célkitűzései közé tartozik a Pompe-kór megértése és a betegeknek, valamint az enzimpótló terápiára adott időbeli válaszaiknak a megfigyelése, melynek végső célja az adott betegekre vonatkozó klinikai eredmények javítása.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy 18 betegre kiterjedő pivotális vizsgálat során értékelték 15 olyan beteg esetén, akiknél csecsemőkorban alakult ki a Pompe-kór (a kezelés megkezdésekor mindannyian 6 hónaposnál fiatalabbak voltak). Ezek a betegek 20 mg/ttkg vagy 40 mg/ttkg alfa- α -glükózidáz-adagokat kaptak körülbelül 4 – 6,5 órás infúzió formájában, az adag nagyságától függően.

Eloszlás és elimináció

A Myozyme első és hatodik infúziója után az átlagos plazmacsúcskoncentráció (C_{max}) a 20 mg/ttkg és a 40 mg/ttkg adagot kapó csoportoknál 178,2 – 263,7 $\mu\text{g/ml}$ között változott, az adag nagyságától függően. A plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület (AUC_{∞}) átlaga 977,5 és 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ között változott a 20 mg/ttkg és a 40 mg/ttkg adagot kapó csoportok esetén. Az átlagos plazma-clearance (CL) 21,4 ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban (V_{ss}) 66,2 ml/kg volt mindkét dóziscsoport esetén, csekély, 15% illetve 11%-os egyedi eltérésekkel. Az átlagos plazma eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) mindkét dóziscsoport esetén 2,75 óra volt.

Linearitás/nem-linearitás

A farmakokinetikai paraméterek dóziszfüggőek voltak, és a kezelés ideje alatt nem változtak.

Az alfa-glükózidáz farmakokinetikáját egy másik vizsgálat keretében is értékelték 21 betegen, akiknél csecsemőkorban alakult ki a Pompe-kór (a kezelés megkezdésekor életkoruk 6 hónap és 3,5 év között volt). A vizsgálat során az alfa- α -glükózidázt 20 mg/ttkg adagban kapták. Tizenkét betegnél – a rendelkezésre álló adatok alapján – az AUC_{∞} és a C_{max} értékek megközelítőleg azonosak voltak a pivotal vizsgálat során 20 mg/ttkg adaggal kezelt csoportnál megfigyelt értékekkel. A kb. 2–3 órás $t_{1/2}$ -höz szintén hasonló értékeket mértek ebben a betegcsoportban is.

Késői megjelenésű Pompe-kór

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy olyan vizsgálat során is értékelték, amelybe 5 olyan, 6 és 15 év közötti életkorú beteget vontak be, akik késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedtek. Ezek a betegek a vizsgálat során kéthetente egyszer kaptak 20 mg/ttkg alfa- α -glükózidázt. Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikai profilját illetően nem volt különbség a juvenilis késői megjelenésű és a csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő betegek között.

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban résztvevő 32, huszonegy és hetven év közötti, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő, kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kapó beteg populációs analízisével tanulmányozták. Az AUC és C_{max} hasonló volt a 0., 12. és 52. heti vizsgálatok alkalmával, ami azt jelzi, hogy az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikája nem volt időfüggő (5. táblázat).

Eloszlás és elimináció

5. táblázat: Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikája egyszeri adag után, valamint 12 és 52 hetes terápiát követően

Paraméter	0. hét	12. hét	52. hét
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{ó/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
CL (ml/ó/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1158	919 \pm 1154	896 \pm 1154
Hatékony felezési idő (ó)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Nem volt bizonyíték arra, hogy az alfa- α -glükózidáz elleni IgG-antitestek befolyásolnák a farmakokinetikát. Magasabb átlag clearance-, alacsonyabb átlag AUC_{∞} , és alacsonyabb átlag C_{max} -értékeket mértek 5 olyan betegnél, akinél az enzim celluláris felvételének gátlása tekintetében pozitív eredményeket mértek. Nem volt azonban látható összefüggés a felvétel gátlása és a kombinált elsődleges hatásossági végpontok között (lásd 4.4. pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, az egyszeri illetve ismételt dózistoxicitási - vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Egéren és nyúlön végzett embryofoetalis vizsgálatban semmilyen jelentős negatív hatásra utaló eredményt nem kaptak az embryofoetalis fejlődés tekintetében, és semmilyen jelentős negatív hatásra utaló eredményt nem kaptak az egér fertilitását és a korai embrionális fejlődést elemző vizsgálatokban. A nyulakon végzett, embryofoetalis fejlődést elemző vizsgálatban a difenhidraminnal együtt, napi 10-40 mg/ttkg adagban adott Myozyme alkalmazását követően, a terápiához kapcsolódóan emelkedett vetélési- és koraszülési incidenciát figyeltek meg. Ez a hatás részben az anyai toxicitásnak volt tulajdonítható, mivel az anyaállatok táplálékfelvételének és testsúlyának jelentős csökkenését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
Dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339)
Poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását, 2 – 8°C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C-on) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg por, szilikonos butil dugóval és alumínium védőkoronggal ellátott, műanyag lepattintható kupakos, átlátszó I. típusú injekciós üvegben. Kiszerelési egységek: dobozonként 1, 10 vagy 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Myozyme-ot injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani és intravénás infúzió formájában kell beadni. A feloldást és hígítást a helyes gyakorlati eljárások, különösen az aseptisre vonatkozó szabályok szerint kell végrehajtani.

Mivel a készítmény fehérjetermészetű anyagot tartalmaz – a feloldást követően és később az infúziós zsákban – részecskék képződhetnek. Ezért a beadás során 0,2 mikronos, alacsony fehérjekötő-

képességű beépített szűrőt kell alkalmazni. Kimutatták, hogy a 0,2 mikronos beépített szűrő eltávolítja a látható részecskéket, és alkalmazásával nem csökken sem a fehérje mennyisége, sem annak aktivitása.

Határozza meg az adott beteg adagolási rendje (mg/ttkg) alapján, hogy hány darab injekciós üveg tartalmát kell feloldania, majd vegye ki a megfelelő mennyiségű injekciós üveget a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni őket (kb. 30 perc). Az egyes Myozyme injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

Alkalmazzon aszeptikus eljárást

Feloldás

Minden egyes 50 mg-os Myozyme injekciós üveg tartalmát 10,3 ml injekcióhoz való vízben oldjon fel. Az injekcióhoz való vizet lassan, az injekciós üveg falára csepegtetve adja hozzá, és ne közvetlenül a liofilizált porra adagolja. Az egyes injekciós üvegeket óvatosan döntse meg és forgassa. Ne fordítsa meg, ne mozgassa körkörösén és ne rázza az üveget! Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, mennyisége 10,5 ml, és 5 mg enzimet tartalmaz milliliterenként. Amennyiben az oldat részecskéket tartalmaz, az vékony fehér szálak vagy áttetsző rostok formájában látható. Az elkészített oldatokat haladéktalanul vegye szemügyre, nem látható-e bennük szemcsés anyag vagy elszíneződés. Ne használja fel az oldatot, amelyben a közvetlen ellenőrzés során a fent leírtaktól eltérő szemcsés idegen anyag vagy elszíneződés látható. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 6,2.

A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani (lásd alább).

Hígítás

A fentiek szerint elkészített oldat az injekciós üvegben milliliterenként 5 mg alfa-D-glükózidáz tartalmaz. A feloldott mennyiség elegendő ahhoz, hogy az injekciós üvegből pontosan ki lehessen venni 10,0 ml (50 mg-nak megfelelő mennyiségű) oldatot. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani az alábbiaknak megfelelően: az egyes injekciós üvegekből lassan vegyen ki akkora mennyiséget, amennyi a beteg adagjának megfelel. Az D-glükózidáz ajánlott végleges koncentrációja az infúziós zsákban 0,5 – 4 mg/ml. Távolítsa el az infúziós a levegőt. Ugyancsak távolítson el a zsákból annyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, amennyi feloldott Myozyme-ot fog a helyére tölteni. Lassan fecskendezze a feloldott Myozyme-ot közvetlenül a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba. A hígított oldat elegyítéséhez óvatosan fordítsa meg, vagy két tenyere között mozgassa az infúziós zsákot. Ne rázza vagy mozgassa túlzottan az infúziós zsákot.

A kész infúziós oldatot az elkészítés idejétől számítva a lehető legrövidebb időn belül be kell adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/333/001-003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. március 29.

A forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2011. március 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

18/12/2013

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag) gyártóinak neve és címe

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701,
USA

Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgium

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Nagy-Britannia
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
alfa-alglükózidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg alfa-alglükózidáz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa-alglükózidázt tartalmaz és hígítás után a koncentráció 0,5-4 mg/ml között változik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Mannit (E421)

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)

Dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339)

Poliszorbát 80 (E433)

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

10 injekciós üveg

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

25 injekciós üveg

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását 2 – 8°C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/333/001
EU/1/06/333/002
EU/1/06/333/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
alfa-αglükózidáz
Intravénás alkalmazás feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Genzyme Europe B.V.-NL

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz alfa-αglükózidáz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Myozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Myozyme alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Myozyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Myozyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Myozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Myozyme az igazoltan Pompe-kórral diagnosztizált felnőttek, gyermekek és serdülők kezelésére használatos minden életkorban.

A Pompe-kórban szenvedők szervezete nem termel eleget az alfa-glükózidáz nevű enzimből. Ez az enzim felelős a glikogénszint (egy szénhidrát fajta) szabályozásáért. A glikogén energiát biztosít a szervezet számára, azonban Pompe-kór esetén a glikogénszint túlságosan megemelkedhet.

A Myozyme egy alfa-αglükózidáz nevű mesterséges enzimet tartalmaz, amely pótolja a Pompe-kór miatt hiányzó természetes enzimet.

2. Tudnivalók a Myozyme alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Myozyme-et:

Ha életveszélyes allergiás (túlérzékenységi) reakciókat tapasztalt az alfa-αglükózidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére és a gyógyszer újbóli adása sem sikerült jól. Az életveszélyes allergiás reakciók tünetei közé tartozik, de nem kizárólagosan, az alacsony vérnyomás, a nagyon magas pulzusszám, a légzési nehézség, a hányás, az arc feldagadása, a csalánkiütés vagy a kiütés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha Önt Myozyme-mal kezelik, előfordulhat, hogy a gyógyszer beadása alatt vagy az infúziót követő órákban infúzióval összefüggő reakciók lépnek fel Önél. Az ilyen reakciók olyan különböző tünetekből tevődnek össze, mint az alacsony vérnyomás, kellemetlen mellkasi érzés, szorító érzés a torokban, az arc, ajkak vagy nyelv duzzanata (angioödéma), csalánkiütés (urtikária), szédülés, kiütés, bőrviszketés, hányinger, hányás, köhögés és hörgőgörcs (az infúzióval összefüggő reakciók teljes felsorolását lásd a 4. pontban). Az infúzióval összefüggő reakció néha nagyon súlyos is lehet. Ha ilyen reakció jelentkezését észleli, **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához**. Előfordulhat, hogy az allergiás reakció megelőzésére előkezelési gyógyszereket (pl. antihisztaminokat, és/vagy kortikoszteroidokat) vagy lázcsillapítókat kell kapnia.

Egyes vizsgálatokban az orvosok gyógyszereket használtak az immunrendszer elnyomására, hogy ezáltal csökkenjen az ellenanyagok termelődése. Mivel Ön Pompe-kórban szenved, fennáll annak a kockázata, hogy súlyos légúti- vagy tüdőfertőzést kap. Ezeknek a gyógyszereknek az immunrendszer elnyomására való használata tovább növelheti ezt a kockázatot.

Ha súlyos fekélyes elváltozásokat észlel a bőrén, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát. Ha alsó végtagjain vagy testszerte jelentkező vizenyőt (ödémát) észlel, tájékoztassa kezelőorvosát. Orvosának mérlegelnie kell a Myozyme adásának felfüggesztését és a megfelelő orvosi ellátás megkezdését. A Myozyme újbóli alkalmazásának előnyeit és kockázatait kezelőorvosának kell mérlegelnie.

Egyéb gyógyszerek és a Myozyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Myozyme terhes nők körében történő használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. A Myozyme a terhesség ideje alatt nem adható, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. A Myozyme alkalmazásának időtartama alatt a szoptatás abbahagyása javasolt. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Myozyme infúzió beadása után rövid ideig a gépjárművezetés vagy a gépekkel végzett munka során legyen óvatos, mert szédülést tapasztalhat.

A Myozyme nátriumot tartalmaz

A gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Myozyme-ot?

A Myozyme-ot a Pompe-kór kezelésében tapasztalatokkal rendelkező orvos felügyelete mellett adják be Önnek.

Az adagot az Ön testtömege alapján határozzák meg. A Myozyme ajánlott adagja testtömeg-kilogrammonként 20 mg. Ezt kéthetente egyszer adják be Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Myozyme gyermekeknél és serdülőknél javasolt adagolása azonos a felnőttekével.

Használati utasítások

A Myozyme-ot a vénába juttatva (intravénás infúzió formájában) adják be. A készítmény por formában kerül forgalomba, amelyet beadás előtt steril vízzel kevernek össze.

Ha az előírtnál több Myozyme-ot alkalmazott

A Myozyme túladagolásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok.

Ha elfelejtette alkalmazni a Myozyme-ot

Ha egy infúziót kihagyott, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások főként a gyógyszer beadása alatt vagy nem sokkal utána jelentkeztek („infúzióval kapcsolatos hatások”). Az infúzióval kapcsolatos reakciók némelyike súlyos vagy életveszélyes volt. Egyes betegek esetében életveszélyes reakciók, így nagyon súlyos, kiterjedt allergiás reakciók és anafilaxiás sokk előfordulásáról számoltak be. Az ilyen reakciók tünetei közé tartozik az alacsony vérnyomás, a nagyon magas pulzusszám, a légzési nehézség, a hányás, az arc, ajkak vagy nyelv feldagadása, a csalánkiütés vagy a kiütés. Egyes betegek influenzaszerű tünetek formájában tapasztalták az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokat, és amelyek az infúzió befejezése után még néhány napig fennálltak.

Ha ilyen reakció jelentkezését észleli, kérjük, **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.**

Előfordulhat, hogy az allergiás reakció megelőzésére előkezelési gyógyszereket (pl. antihisztaminokat, és/vagy kortikoszteroidokat) vagy lázcsillapítókat kell kapnia.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-et érinthet

- Csalánkiütés
- Kiütés
- Megemelkedett pulzusszám
- (Arc) kipirulás
- Láz vagy hőemelkedés
- Köhögés
- Megnövekedett légzésszám
- Hányás
- Csökkent oxigénszint a vérben

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Sápadság
- Megemelkedett vagy magas vérnyomás
- A bőr kékes elszíneződése
- Hidegrázás
- Izgatottság
- Remegés
- Fejfájás
- Bizsergés
- Az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom vagy helyi reakció
- Szédülés
- Ingerlékenység
- Bőrviszketés
- Öklendezés
- Az arc, a garat feldagadása, illetve az arc, a garat és a nyelv egyidejű, kifejezett feldagadása egy súlyos allergiás reakció következtében
- A karok és lábak feldagadása
- Hányinger
- Kellemetlen érzés a mellkasban
- Szorító érzés a torokban
- Hasmenés
- Fáradtság
- Izomfájdalom
- Izomgörcsök
- Súlyos fekélyes bőrelváltozások
- Bőrpír

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság

- Szem körüli duzzanat
- Szokatlan hangokkal járó (esetleg sípoló) levegővétel
- Nehézlégzés (beleértve a légszomjat is)
- Hideg végtagok (pl. kézfejek, lábfejek)
- Alacsony vérnyomás
- Az erek összeszűkülése, aminek következtében csökken a véráramlás
- A hörgők hirtelen beszűkülése, ami gátolja a levegő beáramlását a tüdőbe (hörgőgörcs)
- Forróságérzet
- Fokozott izzadás
- Könnyezés
- Márványozott bőr
- Nyugtalanság
- Sípoló légzés
- Csökkent pulzusszám
- Szívmegállás
- Mellkasi fájdalom (nem szív eredetű)
- A szemgolyót és a szemhéjat fedő hártya gyulladása (kötőhártya-gyulladás)
- Hasi fájdalom
- Ízületi fájdalom
- Átmeneti légzésleállás vagy a légzés hirtelen megszűnése
- Fehérjevesztés a vizeleten keresztül
- Nefrózis-szindróma (veseeredetű tünetegyüttes): az alsó végtagokon vagy testszerte jelentkező vizenyők (ödémák kialakulása), fehérjevesztés a vizeleten keresztül
- Duzzanat és a bőr megvastagodása az infúzió beadása helyén, a gyógyszer erekből történő szivárgása esetén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Myozyme-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását, 2 – 8°C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Myozyme

-A készítmény hatóanyaga az alfa-α-glükózidáz. Egy injekciós üveg 50 mg alfa-α-glükózidázt tartalmaz. Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa-α-glükózidázt tartalmaz, hígítás után a koncentráció 0,5 mg és 4 mg/ml között változik.

-Egyéb összetevői:

- Mannit (E421),
- nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
- dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339)
- poliszorbát 80 (E433).

Milyen a Myozyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (50 mg/injekciós üveg). Az egyes kiszerezések 1, 10 vagy 25 injekciós üveget tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A por fehér vagy törtfehér színű. A feloldást követően tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat áll rendelkezésre, amely szemcséket tartalmazhat. Az elkészített oldatot tovább kell hígítani.

A gyártó és a forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Hollandia

Gyártó

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Egyesült Királyság

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írország

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086 111

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 – 0

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Ireland
Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0) 845 372 7101

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati utasítás – feloldás, hígítás és beadás

A Myozyme-ot injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani és intravénás infúzió formájában kell beadni. A feloldást és hígítást a helyes gyakorlati eljárások, különösen az asepsisre vonatkozó szabályok szerint kell végrehajtani.

Mivel a készítmény fehérjetermészetű anyagot tartalmaz – a feloldást követően és később az infúziós zsákban – részecskék képződhetnek. Ezért a beadás során 0,2 mikronos, alacsony fehérjekötőképességű beépített szűrőt kell alkalmazni. Kimutatták, hogy a 0,2 mikronos beépített szűrő eltávolítja a látható részecskéket, és alkalmazásával nem csökken sem a fehérje mennyisége, sem annak aktivitása.

Határozza meg az adott beteg adagolási rendje (mg/ttkg) alapján, hogy hány darab injekciós üveg tartalmát kell feloldania, majd vegye ki a megfelelő mennyiségű injekciós üveget a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni őket (kb. 30 perc). Az egyes Myozyme injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

Alkalmazzon aszeptikus eljárást

• Feloldás

Minden egyes 50 mg-os Myozyme injekciós üveg tartalmát 10,3 ml injekcióhoz való vízben oldjon fel, egy legfeljebb 20 Gauge tűátmérőjű fecskendő alkalmazásával. Az injekcióhoz való vizet lassan, az injekciós üveg falára csepegtetve adja hozzá, és ne közvetlenül a liofilizált porra adagolja. Az egyes injekciós üvegeket óvatosan döntse meg és forgassa. Ne fordítsa meg, ne mozgassa körkörösén és ne rázza az üveget! Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, mennyisége 10,5 ml, és 5 mg enzimet tartalmaz milliliterenként. Amennyiben az oldat részecskéket tartalmaz, az vékony fehér szálak vagy áttetsző rostok formájában látható. Az elkészített oldatokat haladéktalanul vegye szemügyre, nem látható-e bennük szemcsés anyag vagy elszíneződés. Ne használja fel az oldatot, amelyben a közvetlen ellenőrzés során a fent leírtaktól eltérő szemcsés idegen anyag vagy elszíneződés látható. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 6,2.

A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani (lásd alább).

- **Hígítás**

A fentiek szerint elkészített oldat az injekciós üvegben milliliterenként 5 mg alfa-D-glükózidázt tartalmaz. A feloldott mennyiség elegendő ahhoz, hogy az injekciós üvegből pontosan ki lehessen venni 10,0 ml (50 mg-nak megfelelő mennyiségű) oldatot. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani az alábbiaknak megfelelően: az egyes injekciós üvegekből egy legfeljebb 20 Gauge tűátmérőjű fecskendő alkalmazásával lassan vegyen ki akkora mennyiséget, amennyi a beteg adagjának megfelel. Az D-glükózidáz ajánlott végleges koncentrációja az infúziós zsákban 0,5 – 4 mg/ml. Távolítsa el az infúziós zsákból a levegőt. Ugyancsak távolítsa el a zsákból annyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, amennyi feloldott Myozyme-ot fog a helyére tölteni. Lassan fecskendezze a feloldott Myozyme-ot közvetlenül a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba. A hígított oldat elegyítéséhez óvatosan fordítsa meg, vagy két tenyere között mozgassa az infúziós zsákot. Ne rázza vagy mozgassa túlzottan az infúziós zsákot.

A kész infúziós oldatot az elkészítés idejétől számítva a lehető legrövidebb időn belül be kell adni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

- **Adagolás**

A hígított oldat beadását ajánlatos három órán belül elkezdni. A feloldás és az infúzió befejezése között eltelt teljes időtartam legfeljebb 24 óra lehet.

A Myozyme ajánlott adagja kéthetente egyszer 20 mg/ttkg, vénás infúzió formájában beadva.

Az infúzió adagját fokozatosan kell növelni. Az infúzió ajánlott kezdeti sebessége óránként 1 mg/ttkg, amit a maximális óránkénti 7 mg/ttkg sebesség eléréséig 30 percenként 2 mg/ttkg/óra mennyiséggel ajánlott emelni, amennyiben nem alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók (IAR) tünetei.