

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Myozyme 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wiehed fih 50 mg ta' alglucosidase alfa.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa\* f' kull ml u wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni tvarja minn 0.5 mg sa 4 mg/ml.

\*Acid  $\alpha$ -glucosidase uman u hu magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO) minn teknoloġija DNA rikombinanti.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab ta' lewn abjad jew abjad jagħti fil-griż.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Myozyme hu indikat għat-terapija fit-tul ta' sostituzzjoni tal-enzimi (ERT) f' pazjenti b' dijanjosi kkonfermata tal-marda ta' Pompe (defiċjenza ta' acid  $\alpha$ -glucosidase).

Myozyme hu indikat għall-użu f' persuni adulti u pazjenti pedjatriċi ta' kull età.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b' Myozyme għandha tkun issorveljata minn tabib b' esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti bil-marda ta' Pompe jew b' mard ieħor metaboliku jew newromuskolari li jintiret.

#### Pożoloġija

Il-kors tad-dożaġġ rakkomandat ta' alglucosidase alfa hu ta' 20 mg/kg ta' piz tal-ġisem, mogħti darba kull ġimagħtejn.

Ir-rispons tal-pazjent għall-kura għandu jiġi evalwat fuq bazi ta' rutina, ibbażat fuq evalwazzjoni komprensiva tal-manifestazzjonijiet kliniċi kollha tal-marda.

#### *Nies pedjatriċi u oħrajn akbar fl-età*

M'hemm l-ebda evidenza għal konsiderazzjonijiet speċjali meta Myozyme jingħata lil pazjenti pedjatriċi ta' kull età jew nies akbar fl-età.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Myozyme f' pazjenti b' indeboliment renali jew epatiku ma kinux evalwati, u l-ebda kors ta' doża speċifika ma jista' jkun rakkomandat għal dawn il-pazjenti.

## Metodu ta' kif ghandu jinghata

Myozyme ghandu jinghata bhala infuzjoni gol-vini.

L-infuzjonijiet ghandhom jinghataw b'mod inkrementali. Hu rakkomandat li l-infuzjoni tinbeda b'rata inizjali ta' 1 mg/kg/siegħa u tizdied gradwalment b'2 mg/kg/siegħa kull 30 minuta jekk ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni (IARs) sakemm tintlaħaq rata massima ta' 7 mg/kg/siegħa. L-IARs huma deskritti f'sezzjoni 4.8.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva (reazzjoni anafilattika) ta' periklu għall-hajja għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, meta r-*rechallenge* ma rnexxiex (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Sensittività eċċessiva/Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet anafilattiċi serji u ta' periklu għall-hajja, li jinkludu xokk anafilattiku, kienu rrappurtati f'pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-*infanzja* u dawk li fihom il-marda bdiet tard fil-hajja waqt l-infuzjonijiet ta' Myozyme (ara sezzjoni 4.8). Minhabba l-potenzjal għal infuzjoni severa marbuta mar-reazzjonijiet, miżuri adattati ta' sapport mediku, li jinkludu tagħmir tar-risuxitazzjoni kardjopulmonari, għandhom ikunu disponibbli fil-pront meta jinghata Myozyme. Jekk iseħħu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattiċi severi, it-twaqqif immedjat ta' l-infuzjoni ta' Myozyme għandu jkun ikkunsidrat, u kura medika adattata għandha tinbeda. L-istandards mediċi kurrenti għal kura ta' emergenza ta' reazzjonijiet anafilattiċi għandhom ikunu osservati.

#### Reazzjonijiet Assoċjati mal-Infuzjoni

Madwar nofs il-pazjenti kkurati b'Myozyme fi studji kliniċi fuq pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-*infanzja* u 28% tal-pazjenti kkurati b'Myozyme fi studju kliniku f'pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja, żviluppaw reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni, IARs. IARs huma definiti bhala kwalunkwe avveniment avvers relatat li seħħ waqt l-infuzjoni jew matul is-sigħat ta' wara l-infuzjoni. Xi reazzjonijiet kienu severi (ara sezzjoni 4.8). Kienet osservata tendenza f'pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-*infanzja*, ikkurati b'doża oghla (40 mg/kg) li jkollhom aktar sintomi meta jiżviluppaw l-IARs. Pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-*infanzja* li jiżviluppaw *titres* ta' antikorpi għoljin għal IgG, jidhru li huma f'riskju oghla li jiżviluppaw IARs b'mod iktar frekwenti. Pazjenti b'mard akut (eż. *pnewmonja*, *sepsis*), meta jinghataw l-infuzjoni b'Myozyme, jidher li jkunu f'riskju akbar għal IARs. Għandha tinghata konsiderazzjoni kbira lill-istat kliniku tal-pazjent qabel l-għoti ta' Myozyme. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, u l-każijiet kollha ta' IARs, reazzjonijiet li jseħħu wara ċertu żmien u reazzjonijiet immunoloġiċi possibbli, għandhom ikunu rrappurtati lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

Pazjenti li kellhom IARs (u b'mod partikulari reazzjonijiet anafilattiċi) għandhom ikunu kkurati bl-attenzjoni meta jerga' jinghata Myozyme (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Effetti ħfief u temporanji jista' ma jkollhomx bżonn ta' kura medika jew it-twaqqif ta' l-infuzjoni. It-tnaqqis tar-rata ta' l-infuzjoni, l-interruzzjoni temporanja ta' l-infuzjoni, jew il-kura minn qabel, ġeneralment b'antistamina orali u/jew mediċini kontra d-deni u/jew kortikosteroidi, effettivament ikkontrollaw il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet. L-IARs jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin waqt l-infuzjoni ta' Myozyme, jew ġeneralment saġhtejn wara, u x'aktarx li se jseħħu iżjed b'rata oghla ta' l-infuzjoni.

Pazjenti li jinsabu fi stat avanzat tal-marda ta' Pompe jista' jkollhom funzjoni kardijaka u respiratorja kompromessa, li tista' tippredisponihom għal riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet severi mill-infuzjoni marbuta mar-reazzjonijiet. Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati aktar mill-qrib matul l-għoti ta' Myozyme.

### Immunogeniċità

Fi studji kliniċi, il-maġġoranza tal-pazjenti żviluppaw antikorpi IgG għal alglucosidase alfa, tipikament fi żmien 3 xhur minn meta bdiet il-kura. Għaldaqstant, is-serokonverżjoni hi mistennija li ssehh fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti kkurati b'Myozyme. Kienet osservata tendenza għal pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-infanzia, ikkurati b'doża oġhla (40 mg/kg) li jiżviluppaw *titres* oġhla ta' antikorpi għal IgG. Ma jidher li hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-bidu ta' IARs u ż-żmien tal-formazzjoni ta' l-antikorpi għal IgG. Instab li numru limitat ta' pazjenti li kienu evalwati kienu pożittivi għal IgG, instab li kienu pożittivi għal effetti inibitorji meta sar ittestjar *in vitro*. Minhabba r-rarità tal-kundizzjoni u l-esperjenza limitata s'issa, l-effett tal-formazzjoni ta' l-antikorpi għal IgG fuq is-sigurtà u l-effikaċja bħalissa mhux stabblit b'mod sħiħ. Il-probabbiltà ta' riżultat batut u li wiehed jiżviluppa *titres* għoljin u sostnuti ta' antikorpi għal IgG tidher oġhla fost pazjenti li huma negattivi għal CRIM (Materjal Immunoloġiku *Cross Reactive*; pazjenti li fihom ma kienet osservata l-ebda proteina GAA endoġena mill-analizi Western blot) milli fost pazjenti li kienu pożittivi għas-CRIM (pazjenti li fihom kienet osservata l-proteina GAA endoġena mill-analizi Western blot). Madankollu, *titres* għoljin u sostnuti ta' antikorpi għal IgG isehhu wkoll f'xi pazjenti li kienu pożittivi għal CRIM. Hu maħsub li l-kawża ta' riżultat kliniku batut u li jiżviluppaw *titres* għoljin u sostnuti ta' antikorpi għal IgG, hi multi-fattoralji. It-*titres* ta' l-antikorpi għal IgG għandhom ikunu mmonitorjati regolarment.

Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu wkoll jiġu ttestjati għal antikorpi għal IgE għal alglucosidase alfa u medjaturi oħrajn tal-anafilassi. Pazjenti li jiżviluppaw antikorpi għal IgE għal alglucosidase alfa jidher li huma f'riskju oġhla riskju għall-okkorrenza ta' IARs meta Myozyme jingħata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati aktar mill-qrib matul l-għoti ta' Myozyme. Xi pazjenti li kienu pożittivi għal IgE ġew *rechallenged* b'suċċess b'Myozyme billi ntużat rata aktar baxxa ta' infużjoni b'dozi tal-bidu iktar baxxi, u komplew jirċievu Myozyme taħt superviżjoni klinika mill-qrib.

### Reazzjonijiet immuni medjati

Reazzjonijiet severi tal-ġilda, possibbilment medjati mill-immunità, kienu rrappurtati b'alglucosidase alfa, li jinkludu leżjonijiet nekrotizzanti u ulċerattivi tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Is-sindrome nefrotiku ġie osservat fi ftit pazjenti bil-marda ta' Pompe ikkurati b'alglucosidase alfa u li kellhom *titres* għoljin ta' antikorpi għal IgG ( $\geq 102,400$ ) (ara sezzjoni 4.8). F'dawn il-pazjenti, bijopsija tal-kliwi wriet depożizzjoni kumplessa immuni. Il-kundizzjoni tal-pazjenti tjeibet wara l-interruzzjoni tal-kura. Għalhekk hu rakkomandat li titwettaq analiżi perġodika tal-awrina fost pazjenti b'*titres* għoljin ta' antikorpi għal IgG.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet sistemici immuni medjati li jinvolvu l-ġilda u organi oħra waqt li jkunu qed jirċievu alglucosidase alfa. Jekk isehhu reazzjonijiet medjati mill-immunità, it-twaqqif tal-infużjoni ta' alglucosidase alfa għandu jiġi kkunsidrat, u kura medika adattata għandha tinbeda. Ir-riskji u l-benefiċċji tal-għoti mill-ġdid ta' alglucosidase alfa wara reazzjoni medjata mill-immunità għandhom jiġu kkunsidrati. Xi pazjenti reġġu ngħataw u komplew jirċievu alglucosidase alfa b'suċċess, taħt superviżjoni klinika mill-qrib.

### Immunomodulazzjoni

Il-pazjenti bil-marda ta' Pompe huma f'riskju ta' infezzjonijiet respiratorji minhabba effetti progressivi tal-marda fuq il-muskoli respiratorji. Sustanzi immunosoppressivi ngħataw f'ambjenti sperimentali f'għadd żgħir ta' pazjenti, f'tentattiv li jitnaqqas jew li jiġi impedit l-iżvilupp ta' antikorpi għal alglucosidase alfa. Infezzjonijiet respiratorji fatali u ta' theddid għall-hajja ġew osservati f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Għaldaqstant, il-kura tal-pazjenti bil-marda ta' Pompe b'sustanzi immunosoppressivi tista' żżid aktar ir-riskju li dawn jiżviluppaw infezzjonijiet respiratorji severi u hija rakkomandata l-vigilanza.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott. Minhabba li hu proteina umana rikombinanti, alglucosidase alfa mhux mistenni li jikkawża interazzjonijiet bejn mediċina u ohra medjati minn ċitokrom P450.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' alglucosidase alfa f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Myozyme m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar.

##### Treddigh

Alglucosidase alfa hu eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fuq l-effetti fi trabi tat-twelid esposti għal alglucosidase alfa permezz tal-halib tas-sider, hu rakkomandat li t-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Myozyme.

##### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika dwar l-effetti ta' alglucosidase alfa fuq il-fertilità. Dejta ta' qabel l-użu kliniku ma żvelat l-ebda riżultati avversi sinifikanti (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li l-isturdament ġie rrappurtat bhala reazzjoni assoċjata mal-infużjoni, dan jista' jaffettwa l-hila li persuna ssuq u tuża l-magni fil-jum tal-infużjoni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

##### *Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia*

Fi provi kliniċi, 39 pazjent li fihom il-marda bdiet fl-infanzia, kienu kkurati b'Myozyme għal iktar minn tliet snin (168 ġimgha b'medjan ta' 121 ġimgha; ara sezzjoni 5.1). Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'mill-inqas 2 pazjenti huma elenkati f'Tabella 1 skond il-Klassi ta' l-Organu tas-Sistema. Ir-reazzjonijiet avversi kienu l-iktar minn h'ief sa moderati fl-intensità u kwazi kollha seħhew waqt l-infużjoni jew matul is-saġhtejn ta' wara l-infużjoni (reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni, IARs). Reazzjonijiet serji għall-infużjoni kienu jinkludu urtikarja, hsejjes tal-pulmun, takikardija, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu, bronkospazmu, takipnea, edema periorbitali, u pressjoni għolja kienu rrappurtati.

##### *Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja*

Fi studju kkontrollat bil-plaċebo li dam 78 ġimgha, 90 pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja, li kellhom minn 10 sa 70 sena, kienu kkurati b'Myozyme jew bil-plaċebo *randomized* fi proporzjon ta' 2:1 (ara sezzjoni 5.1). Globalment, in-numri ta' pazjenti li kellhom reazzjonijiet avversi u reazzjonijiet avversi serji kienu komparabbli bejn iż-żewġ gruppi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni osservati kienu IARs: Ftit iktar pazjenti fil-grupp ta' Myozyme milli fil-grupp tal-plaċebo kellhom IARs (28% kontra 23%). Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet ma kinux serji, u kienu ta' intensità minn hafifa sa moderata u fiequ b'mod spontanju. Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina (ADRs) rrappurtati f'mill-inqas 2 pazjenti huma elenkati f'Tabella 1. Reazzjonijiet avversi serji rrappurtati f'4 pazjenti kkurati b'Myozyme kienu: anġjoedema, skonfort fis-sider, dwejjaq fil-gerżuma, uġigh mhux kardijaku fis-sider u takikardija supraventrikulari. Reazzjonijiet fi 2 minn dawn il-pazjenti kienu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva medjati minn IgE.

Lista f' tabella ta' rezzjonijiet avversi

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (irrapportati f' mill-inqas 2 pazjenti) u reazzjonijiet avversi rrapportati fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq, programmi ta' aċċess imkabbar u provi kliniċi mhux ikkontrollati, skont il-Klassi tal-Organi tas-Sistema, ipprezentata permezz tal-kategoriji ta' frekwenza: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Minhabba l-popolazzjoni żgħira tal-pazjenti, reazzjoni avversa rrapportata f' 2 pazjenti hi kklassifikata bhala komuni. F' kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Klassi tal- Organi tas- Sistema	Frekwenza	Reazzjoni avversa (Livell ta' Terminu Ppreferut)		Reazzjonijiet avversi addizzjonali <sup>4</sup>
		Pazjenti li fihom il- marda bdiet fl- infanzja Marda ta' Pompe <sup>1</sup>	Pazjenti li fihom il- marda bdiet tard fil- hajja Marda ta' Pompe <sup>2</sup>	Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl- Infanzja u Tard fil-hajja
Disturbi fis-sistema immuni	komuni		Sensittività eċċessiva	
Disturbi psikjatriċi	komuni	Agitazzjoni		
	mhux magħruf			Agitazzjoni Nuqqas ta' kwiet f' ġismek
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni	Rogħda	Sturdament Parestesija Ugħigh ta' ras <sup>3</sup>	
	mhux magħruf			Rogħda Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-ġhajnejn	mhux magħruf			Konguntivite
Disturbi fil-qalb	komuni hafna	Takikardija		
	komuni	Ċijanosi		
	mhux magħruf			Waqfien tal-qalb Bradikardija Takikardija Ċijanosi
Disturbi vaskulari	komuni hafna	Fwawar		
	komuni	Pressjoni għolja Sfura	Fwawar	
	mhux magħruf			Pressjoni għolja Pressjoni baxxa Vini/arterji jidjiequ Sfura
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	komuni hafna	Takipnea Sogħla		
	komuni mhux magħruf		Skonfort fil-gerżuma	Waqfien respiratorju Waqfien tan-nifs għal xi hin Problemi respiratorji

				Bronkospažmu Tharhir Edema fil-faringi Dispnea Takipnea Skonfort fil-gerżuma Hsejjes tat-tisfir tat-tharhir Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Rimettar		
	komuni	Dardir Nawsja	Dijarea Rimettar Nawsja <sup>3</sup>	
	mhux magħruf			Ugħigh addominali Dardir
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni ħafna	Urtikarja Raxx		
	komuni	Eritema Raxx makulopapulari Raxx makulari Raxx papulari Hakk tal-ġilda	Urtikarja Raxx papulari Hakk tal-ġilda Iperidrosi	
	mhux magħruf			Edema periorbitali Livedo reticularis Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh Raxx Eritema Iperidrosi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	komuni		Spažmi tal-muskoli Kontrazzjonijiet tal-muskoli Mijalgja	
	mhux magħruf			Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	mhux magħruf			Sindrome nefrotiku Proteinurija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni ħafna	Deni		
	komuni	Irritabilità Tertir ta' bard	Deni Skonfort fis-sider Edema periferali Nefha lokali Għeja kbira <sup>3</sup> Thoss is-shana	
	mhux magħruf			Ugħigh fis-sider Edema fil-wiċċ Thoss is-shana Deni Tertir ta' bard Skonfort fis-sider Irritabilità Kesha periferali Ugħigh fil-parti tal-

				infużjoni Reazzjoni fil-post fejn tingħata l- infużjoni Nefha fil-post fejn tingħata l-infużjoni Ebusija fil-post fejn tingħata l-infużjoni Estravażjoni mill- post fejn tingħata l- infużjoni
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Tnaqqis fis- saturazzjoni tal- ossiġnu		
	komuni	Żieda fir-rata tat- tahbit tal-qalb Żieda fil-pressjoni tad-demmm Żieda fit-temperatura tal-ġisem	Żieda fil-pressjoni tad- demmm	
	mhux magħruf			Tnaqqis fis- saturazzjoni tal- ossiġnu Żieda fir-rata tat- tahbit tal-qalb

<sup>1</sup> Reazzjonijiet irrappurtati f' 39 pazjent li fihom il-marda bdiet fl-infanzja f' 2 provi kliniċi.

<sup>2</sup> Reazzjonijiet irrappurtati f' 60 pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-ħajja fi prova klinika kkontrollata bil-placebo.

<sup>3</sup> Reazzjonijiet irrappurtati iktar b' mod frekwenti fil-grupp tal-placebo milli fil-grupp ta' Myozyme f' pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-ħajja.

<sup>4</sup> Reazzjonijiet avversi addizzjonali minn wara t-tqeghid fis-suq, programmi ta' aċċess imkabbar u provi kliniċi mhux ikkontrollati.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Numru żgħir ta' pazjenti (< 1%) fi provi kliniċi u fi sfond kummerċjali, żviluppaw xokk anafilattiku u/jew waqfien kardijaku waqt l-infużjoni b' Myozyme, li kienu jehtieġu miżuri ta' sapport tal-ħajja. Ir-reazzjonijiet generalment sehhew ftit wara l-bidu tal-infużjoni. Il-pazjenti kellhom varjetà kbira ta' sinjali u sintomi, li primarjament kienu respiratorji, kardjovaskulari, edematużi u/jew tal-ġilda fin-natura tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet rikorrenti li jikkonsistu minn mard simili għall-influwenza jew kombinazzjoni ta' avvenimenti bħal deni, tertir, mijalgja, artralġja, uġiġħ jew gheja li jsehħu wara l-infużjoni u li normalment idumu xi ftit tal-jiem, ġew osservati f' xi pazjenti kkurati b' alglucosidase alfa. Il-maġġoranza tal-pazjenti ġew sfidati mill-ġdid b' suċċess b' alglucosidase alfa bl-użu ta' doži iżgħar u/jew b' kura minn qabel b' mediċini antinfjammatorji u/jew kortikosteroidi u komplew jirċievu kura taħt superviżjoni klinika mill-qrib.

Pazjenti b' IARs moderati sa severi jew rikorrenti kienu evalwati għal antikorpi IgE li huma specifici għal alglucosidase alfa; xi pazjenti ttestjaw pożittivi, li jinkludu xi whud li kellhom reazzjoni anafilattika.

Is-sindrome nefrotiku kif ukoll reazzjonijiet severi tal-ġilda, possibbilment medjati mill-immunità, kienu rrapportati b' alglucosidase alfa, li jinkludu leżjonijiet ulċerattivi nekrotizzanti tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4).



### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva ta' alglucosidase alfa. Fi studji kliniċi, intużaw dozi sa 40 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn għall-passaġġ ta' l-ikel u tal-metaboliżmu, enzimi.  
Kodiċi ATC: A16AB07.

### Il-marda ta' Pompe

Il-marda ta' Pompe hi mijopatija metabolika rari, progressiva u fatali b'incidenza globali stmata ta' 1 minn kull 40,000 twelid. Ismijiet oħrajn għall-marda ta' Pompe jinkludu l-marda tal-ħażna ta' glycogen ta' tip II (GSD-II), defiċjenza ta' acid maltase (AMD) u glikoġenesi ta' tip II. Il-marda ta' Pompe tappartieni għad-disturbi tal-ħażna lisosomali għax hi kkawżata minn defiċjenza ta' hydrolase lisosomali li sseħħ b'mod naturali, acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA) li jiddegrada glycogen lisosomali għal glucose. Id-defiċjenza ta' din l-enzima twassal għall-akkumulazzjoni tal-glycogen f'diversi tessuti, partikularment fil-muskoli kardijaċi, respiratorji u skelettriċi, li twassal għall-iżvilupp ta' kardjomijopatija ipertrofica u dgħjufija progressiva fil-muskoli, li tinkludi indeboliment tal-funzjoni respiratorja.

Il-preżentazzjoni klinika tal-marda ta' Pompe tista' tkun deskritta bħala l-medda tal-marda li tvarja mill-forma tal-marda li tibda fl-infanzia li jkollha progressjoni mgħaġġla (il-bidu tas-sintomi tal-marda ta' Pompe li tipikament jidhru fl-ewwel sena tal-ħajja u b'tul ta' ħajja mistenni li jkun qasir hafna), sal-forma tal-marda li tibda tard fil-ħajja, bi progressjoni inqas mgħaġġla.

F'pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia, din tkun ikkaratterizzata minn depożitu massiv ta' glycogen fil-qalb u fil-muskoli skelettriċi, li dejjem jirriżulta f'kardjomijopatija progressiva mgħaġġla, dgħjufija ġeneralizzata fil-muskoli u ipotonija. L-iżvilupp tal-moviment ta' spiss jieqaf kompletament, jew jekk il-*milestones* tal-moviment jintlaħqu, dawn sussegwentement jintilfu. Il-mewt tipikament isseħħ minħabba insuffiċjenza kardijaka u/jew tan-nifs qabel ma l-pazjent jagħlaq sena. Fi studju retrospettiv dwar l-istorja naturali f'pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia (n=168), il-medjan ta' l-età meta bdew is-sintomi kien ta' xahrejn, u l-medjan ta' l-età tal-mewt kien ta' 9.0 xhur. Ir-rati ta' sopravivenza ta' Kaplan-Meier fi 12, 24 u 36 xahar ta' età kienu ta' 26%, 9% u 7%, rispettivament.

Forma mhux tipika, li jkollha progressjoni aktar bil-mod, tal-marda ta' Pompe li tibda fl-infanzia kienet deskritta, li hi kkaratterizzata minn kardjomijopatija inqas severa, u konsegwentement sopravivenza li ddum aktar.

Il-forma tal-marda ta' Pompe li tibda aktar tard fil-ħajja tkun osservata matul l-infanzia, it-tfulija, l-adollexenza jew meta persuna ssir adulta, u hi hafna inqas progressiva b'mod mgħaġġel mill-forma tal-marda li tibda fl-infanzia. Normalment, din tkun ikkaratterizzata mill-preżenza ta' attività GAA residwa suffiċjenti li tipprekludi l-iżvilupp ta' kardjomijopatija; madankollu xi involviment kardijaku kien irrapportat f'sa madwar 4% tal-pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja.

Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja, tipikament ikollhom mijopatija progressiva, fil-biċċa l-kbira tagħha fil-muskoli prossimali fiċ-ċinturi pelviċi u ta' l-ispallejn, u bi gradi varji ta' involviment respiratorju, li fl-aħħar mill-aħħar il-marda tiżviluppa f' diżabilità profonda u/jew fil-htieġa għal sapport bil-ventilatur. Il-medda ta' żmien għall-progressjoni tal-marda hu estremament varjabbli u ma jistax jiġi mbassar, b'xi pazjenti li jkollhom deterjorament mgħaġġel fil-funzjoni skeletrika u l-muskoli respiratorji li jwasslu li l-pazjent ma jkunx jista' jimxi, u għal insuffiċjenza respiratorja. Pazjenti oħrajn ikollhom deterjorament inqas mgħaġġel. Oħrajn ikollhom dissoċjazzjoni fil-progressjoni ta' l-involviment skeletriku u tal-muskoli respiratorji.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hu kkalkulat li Myozyme ser iregġa' lura għan-normal l-attività lisosomali GAA li tirriżulta fl-istabbilizzazzjoni jew fir-restituzzjoni tal-funzjoni kardijaka u tal-muskoli skeletriċi (li tinkludi l-muskoli respiratorji). Minhabba l-effett ta' l-ostakolu demm-moħħ u d-daqs ta' l-enzima, it-teħid ta' alglucosidase alfa fis-sistema nervuża ċentrali mhuwiex mistenni.

### Effikaċja klinika u sigurtà

*Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia; prova klinika f' pazjenti li kellhom 6 xhur jew inqas*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Myozyme kienet evalwata fi prova klinika importanti ħafna, *randomised, open-label*, ikkontrollata storikament, fuq 18-il pazjent li ma kinux iventilati li fihom il-marda bdiet fl-infanzia, li kelhom 6 xhur jew inqas fil-bidu tal-kura. Il-koorti storiku mhux ikkurat kien imqabbel ma' l-istudju importanti ħafna u kien miksub minn studju retrospettiv ta' l-istorja naturali (n=42) f' pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia. Il-pazjenti kienu *randomized* biex jirċievu jew 20 mg/kg jew 40 mg/kg darba kull ġimagħtejn għal perjodu ta' 52 ġimgha. Wara minimu ta' 52 ġimgha, 16 minn dawn it-18-il pazjent kienu rreġistrati fi studju ta' estensjoni biex jirċievu kura kontinwa fl-istess doża għal tul ta' żmien sa tliet snin (150 ġimgha).

Ir-riżultat aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kienu hajjin u ħielsa minn sapport invażiv bil-ventilatur. Madankollu, is-sopravivenza ħielsa mill-ventilazzjoni invażiva ma kinitx irrekordjata fil-koorti storiku mhux ikkurat u l-paragun ta' dan ir-riżultat aħhari mhuwiex possibbli. Wara 52 ġimgha ta' kura, it-18-il pazjent kollha kkurati b'Myozyme kienu hajjin, u 15 minn dawn it-18-il pazjent kienu hajjin u ħielsa minn sapport ta' ventilazzjoni invażiva, filwaqt li 1 minn 42 pazjent fil-koorti storiku mhux ikkurat kien haj meta kellu 18-il xahar. Żewġ pazjenti mietu u ma daħlux fl-istudju ta' estensjoni. Wara 104 ġimghat ta' kura, is-16-il pazjent kollha li rreġistraw fl-istudju ta' estensjoni kienu hajjin, u 10 minn dawn is-16-il pazjent kienu ħielsa minn sapport ventilatorju invażiv. Fit-tmiem tal-istudju (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 60 sa 150 ġimgha; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 119-il ġimgha) 14 minn 16-il pazjent kienu hajjin, u 9 minn 16-il pazjent kienu hajjin u ħielsa minn sapport ta' ventilazzjoni invażiva. Pazjent iehor miet wara t-tmiem tal-istudju u iehor miet wara li waqqaf jipparteċipa fl-istudju.

Il-paragun tal-kurvi tas-sopravivenza miż-żmien tad-dijanjsi kontra koorti storiku mhux ikkurat, saret permezz ta' analiżi tar-rigressjoni tal-perikli proporzjonali ta' Cox. Il-pazjenti kkurati b'Myozyme urew sopravivenza mtawla meta mqabbla mas-sopravivenza fil-koorti storiċi li ma kinux ikkurati (ara Tabella 2).

Tabella 2: Riżultati għas-sopravivenza tar-riżultati aħhari ta' l-istudju bl-użu tal-mudell tar-rigressjoni ta' Cox

Pazjenti Kkurati	Komparatur Storiku tar-Referenza	Riżultat aħhari	Proporzjon tal-Periklu tal-Kura-Effett	95% Intervall tal-Kunfidenza	valur p
N=18	N=42	Sopravivenza	0.05	(0.015, 0.147)	<0.0001

Nota: Ir-riżultati huma minn analiżi tar-rigressjoni tal-perikli proporzjonali ta' Cox li tinkludi l-kura bhala ko-varjant li jvarja maż-żmien, u tinkudi wkoll l-età tad-dijanjosji u l-età meta bdew is-sintomi.  
 Il-pazjenti kellhom 6 xhur jew inqas meta bdiet il-kura.  
 Il-pazjenti fil-koorti storiku mhux ikkurat twieldu fl-1993 jew wara.

L-indiċi ekokardjografiċi tal-kardjomijopatija tjeibu hekk kif imkejla minn tnaqqis fil-piż ventrikulari tax-xellug (LVM). Wara 52 ġimgħa ta' kura, l-LVM naqas mil-linja bazi fl-14-il pazjent kollha b' dejta disponibbli, u kienu fil-limiti normali fi 3 minn 14-il pazjent. Wara l-ewwel sena (64 sa 130 ġimgħa) ta' kura, l-LVM naqas b' mod ulterjuri fi 8 pazjenti. Wara 104 ġimgħat ta' kura, evalwazzjonijiet tal-LVM kienu disponibbli għal 8 pazjenti, li minnhom 5 naqsu sal-limiti normali.

Hekk kif imkejla permezz tal-punteġġi tal-prestazzjoni li huma ekwivalenti għall-età tal-*Alberta Infant Motor Scale* (AIMS), seba' mit-18-il pazjent kisbu titjib fl-iżvilupp tal-moviment matul l-istudju u kienu jimxu indipendentement sal-aħħar evalwazzjoni tal-istudju (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 52 sa 130 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 94 ġimgħa). 4 pazjenti addizzjonali kisbu titjib fl-iżvilupp tal-moviment matul l-istudju u kienu joqogħdu bilqiegħda indipendentement sal-aħħar evalwazzjoni tal-istudju (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 78 sa 130 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 110 ġimgħa), għalkemm ma kellhomx użu funzjonali tar-riglejn. Il-bqija tas-7 pazjenti ma kisbu l-ebda titjib tal-moviment li kien klinikament sinifikanti, jew ma kinux kapaċi jżommu t-titjib tal-moviment miksub, u kellhom moviment motoreju limitat hafna sal-aħħar evalwazzjoni tal-istudju (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 52 sa 142 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 103 ġimgħat).

Wara 52 ġimgħa ta' kura, 14 minn 18-il pazjent (77.8%) żammew jew tejbu l-*percentiles* piż-età ('il fuq mit-3et *percentile*), 14 minn 15-il pazjent (93.3%) kienu 'l fuq mit-3et *percentile* għat-tul u 12 minn 15-il pazjent (80.0%) kienu 'l fuq mit-3et *percentile* għaċ-ċirkonferenza tar-ras. Fit-tieni sena tal-kura, 15 minn 17-il pazjent tejbu b' mod ulterjuri l-*percentiles* piż-età (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 78 sa 142 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 111-il ġimgħa), 10 minn 16-il pazjenti tejbu b' mod ulterjuri l-*percentiles* tul-età (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 90 sa 130 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 113-il ġimgħa) u 11 minn 15-il pazjent tejbu b' mod ulterjuri l-*percentiles* taċ-ċirkonferenza tar-ras meta mqabbla mal-età (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 90 sa 130 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 110 ġimgħat). Wara 104 ġimgħat ta' kura, it-13-il pazjent kollha b' dejta disponibbli żammew jew tejbu l-*percentiles* piż-età ('il fuq mit-3et *percentile*), it-12-il pazjent kollha b' dejta disponibbli kienu 'l fuq mit-3et *percentile* għat-tul, u t-12-il pazjent kollha b' dejta disponibbli kienu 'l fuq mit-3et *percentile* għaċ-ċirkonferenza tar-ras.

L-analiżi ta' l-effikaċja ma żvelatx differenzi sinifikanti bejn iż-2 gruppi li kienu qed jieħdu d-doża fir-rigward tas-sopravivenza, sopravivenza mingħajr support ta' ventilazzjoni invażiva, kwalunkwe sopravivenza mingħajr ventilatur, tnaqqis fil-LVM, titjib fil-parametri tat-tkabbir u l-akkwist ta' milestones tal-moviment. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati, id-doża ta' 20 mg/kg kull ġimgħtejn hi rakkomandata.

*Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe b'diet fl-infanzja; prova klinika f'pazjenti li kellhom 6 xhur sa 3 snin u nofs*

It-tieni studju kliniku tat-tip *open-label* evalwa wkoll is-sigurtà u effikaċja ta' Myozyme f'21 pazjent li fil-biċċa l-kbira tagħhom kellhom forma mhux tipika tal-marda ta' Pompe li b'diet fl-infanzja, li varjaw fl-età minn 6 xhur sa 3.5 snin fil-bidu tal-kura. Il-pazjenti rċievew 20 mg/kg ta' Myozyme darba kull ġimagħtejn għal 52 ġimgha hliet għal 8 pazjenti li rċievew 40 mg/kg wara mill-inqas 26 ġimgha ta' kura. Wara 52 ġimgha, il-pazjenti kollha komplew il-kura għal total ta' żmien ta' iktar iktar minn 3 snin (168 ġimgha b' medjan ta' 121 ġimgha).

Ir-riżultat aħhari primarju tal-prova importanti hafna kien il-proporzjon ta' pazjenti li kienu hajjin. Wara 52 ġimgha ta' kura, 16 minn 21 pazjent (76.2%) kkurati b' Myozyme kienu hajjin. Wara 104 ġimghat ta' kura, 14 minn 21 pazjent (66.7%) kienu hajjin u pazjent 1 kien haj iżda kien waqaf jipparteċipa fl-istudju. Dawn il-porzjonijiet inżammu sat-tmien tal-istudju (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varjaw minn 1 sa 168 ġimgha; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 109 ġimgha). Fil-koorti storiku mhux ikkurat, 5 minn 47 pazjent (10.6%) li għalihom kien hemm dejta disponibbli, kienu hajjin fl-età ta' 30 xahar (sentejn u nofs).

Is-sopravivenza fil-pazjenti kkurati tqabblet mas-sopravivenza f'koorti storiku simili ta' pazjenti mhux ikkurati bl-użu ta' l-analizi tar-rigressjoni tal-perikli proporzjonali ta' Cox (Ara Tabella 3).

Tabella 3: Riżultati għas-sopravivenza tar-riżultat aħhari bl-użu tal-mudell tar-rigressjoni ta' Cox

Pazjenti Kkurati	Komparatur Storiku tar-Referenza	Riżultat aħhari	Proporzjon tal-Periklu tal-Kura-Effett	95% Intervall tal-Kunfidenza	valur p
N=21	N=48	Sopravivenza	0.301	(0.112,0.804)	0.0166
Nota: Ir-riżultati huma minn analizi tar-rigressjoni tal-perikli proporzjonali ta' Cox li tinkludi l-kura bħala ko-varjant li jvarja maż-żmien, u tinkludi wkoll l-età tad-dijanjsi u l-età meta bdew is-sintomi. Il-pazjenti varjaw minn età ta' 6 xhur sa 3.5 snin fil-bidu tal-kura. Il-pazjenti fil-koorti storiku mhux ikkurati twieldu fl-1995 jew wara.					

Informazzjoni addizzjonali dwar l-effikaċja wriet li mis-16-il pazjent li kienu hielsa minn sapport ta' ventilazzjoni invażiva fil-linja bażi, 7 baqghu hekk wara 104 ġimghat ta' kura. Id-9 pazjenti li kien baqa', jew mietu (5 pazjenti) jew saru dipendenti fuq sapport invażiv bil-ventilatur (4 pazjenti). Il-5 pazjenti kollha li kienu qed jirċievu ventilazzjoni invażiva fil-linja bażi baqa' jkollhom bżonn tal-ventilazzjoni matul l-istudju kollu (4 pazjenti għexu wara ġimgha 104 u pazjent wiehed miet).

Wara 52 ġimgha ta' kura, l-LVM naqas mil-linja bażi fit-12-il pazjent kollha b' dejta disponibbli, u kienu fil-limiti normali f'6 minn 12-il pazjent. Wara l-ewwel sena (minn 58 sa 168 ġimgha) ta' kura, l-LVM naqas b' mod ulterjuri f'9 minn 12-il pazjent b' dejta disponibbli. Wara 104 ġimghat ta' kura, evalwazzjonijiet tal-LVM kienu disponibbli għal 10 pazjenti, li minnhom 9 naqsu sal-limiti normali.

Wara 52 ġimgha ta' kura, 3 minn 8 pazjenti b' dejta disponibbli kellhom titjib fil-funzjoni tal-moviment fuq il-linja bażi kif imkejjel mill-punteġġi mhux analizzati u punteġġi ekwivalenti għall-età mil-linja bażi fl-AIMS. Sitta mill-11-il pazjent b' dejta disponibbli komplew jiksibu titjib fl-iżvilupp tal-moviment wara Ġimgha 52 (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 58 sa 168 ġimgha; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 121 ġimgha), li jinkludu 3 pazjenti ambulatorji u 3 pazjenti li kellhom biss hliet funzjonali li joqogħdu bilqiegħda sal-aħhar vizta tal-istudju. Il-5 pazjenti l-oħra ma wrew l-ebda żvilupp sinifikanti jibdlu fl-iżvilupp tal-moviment wara minn Ġimgha 52 (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 104 sa 168 ġimgha; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 140 ġimgha), li jinkludi 4 pazjenti mingħajr l-ebda hliet sinifikanti tal-moviment fi kwalunkwe mill-pożizzjonijiet evalwati, u pazjent 1 li kellu biss hliet funzjonali li joqogħod bilqiegħda sal-aħhar vizta tal-istudju.

Il-maġġoranza l-kbira tal-pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia u li kienu kkurati b'Myozyme, juru titjib fil-funzjoni kardijaka kif ukoll stabbilizzazzjoni jew titjib fil-parametri tat-tkabbir. Madankollu, ir-risponsi tal-moviment u dawk respiratori għall-kura kienu aktar varjabbli. Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia li urew titjib fil-moviment, kellhom preservazzjoni akbar tal-funzjoni tal-moviment u kontenut ta' glycogen aktar baxx fil-muskolu *quadriceps* fil-linja bażi. Ta' min jinnota li proporzjon oghla ta' pazjenti b'riżultati aħjar tal-moviment, juru stabbiltà jew titjib fil-parametri tat-tkabbir (piż), filwaqt li l-maġġoranza kbira tal-pazjenti, irrispettivament mir-riżultati tal-moviment jew tal-karatteristiċi fil-linja bażi tagħhom, juru t-treġġiġh lura tal-kardjomijopatia, hekk kif imkejla mit-tibdil fil-punteġġ Z tal-LVM.

It-totalità ta' l-informazzjoni tissuggerixxi li dijanjosi bikrija u l-kura f'fażi bikrija tal-marda jistgħu jkunu kritiċi biex jinthaqu l-aħjar riżultati f'dawn il-pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-infanzia.

*Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja; prova klinika prinċipali*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Myozyme kienu evalwati fi studju *randomized, double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo f'90 pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja, li varjaw fl-età minn 10 sa 70-il sena fil-bidu tal-kura u li kollha kienu *naive* għat-terapija tas-sostituzzjoni tal-enzimi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 u rċewew 20 mg/kg ta' Myozyme (n=60) jew plaċebo (n=30) darba kull ġimagħtejn għal 78 ġimgha (18-il xahar).

L-evalwazzjonijiet tar-riżultat tal-effikaċja ko-primarja kienu d-distanza li l-pazjenti mxew (metri) f'6 minuti (Test tal-Mixja ta' 6 minuti, 6MWT) u l-% imbassar tal-FVC (Kapaċità Vitali Sfurzata) fil-pozizzjoni ta' bilqiegħda. Wara 78 ġimgha, il-pazjenti kkurati b'Myozyme wrew tiġib fid-distanza li mxew kif imkejla bis-6MWT u stabilizzazzjoni tal-funzjoni pulmonari kif imkejla bil-% imbassar tal-FVC meta mqabbel mal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Id-distanza li l-pazjenti mxew f'6 minuti żdiedet b'medjan ta' 15.0 metri għal pazjenti kkurati b'Myozyme u naqset b'medjan ta' 7.5 metri għal pazjenti kkurati bil-plaċebo, u dan jindika effett tal-kura b'Myozyme li hu statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo (p=0.0283). Il-% imbassar tal-FVC inbidel b'medjan ta' 0.0 għal pazjenti kkurati b'Myozyme u naqas b'medjan ta' 3% għal pazjenti kkurati bil-plaċebo, u dan jindika effett tal-kura li hu statistikament sinifikanti (p=0.0026). Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 4.

Tabella 4: Tibdil mil-linja bażi: riżultati tal-effikaċja fi studju kkontrollat bil-plaċebo

		Myozyme (N = 60)	Plaċebo (N = 30)
Distanza fit-Test tal-Mixja ta' 6 minuti (metri)			
Linja Bażi Qabel il-Kura	Medja ± s.d. Medjan	332.20 ± 126.69 360.0	317.93 ± 132.29 339.0
Ġimgha 78/L-Aħħar Osservazzjoni	Medja ± s.d. Medjan	357.85 ± 141.32 367.5	313.07 ± 144.69 307.0
Tibdil mil-Linja Bażi sa Ġimgha 78/L-Aħħar Osservazzjoni*	Medja ± s.d. Medjan	26.08 ± 64.41 15.0	-4.87 ± 45.24 -7.5
Test ta' Wilcoxon-Mann-Whitney	valur p	0.0283	
Kapaċità Vitali Sfurzata (Percentwali tan-normal imbassar)			
Linja Bażi Qabel il-Kura	Medja ± s.d. Medjan	55.43 ± 14.44 53.5	53.00 ± 15.66 49.0
Ġimgha 78/L-Aħħar Osservazzjoni	Medja ± s.d. Medjan	56.67 ± 16.17 55.5	50.70 ± 14.88 49.0
Tibdil mil-Linja Bażi sa Ġimgha 78/L-Aħħar Osservazzjoni*	Medja ± s.d. Medjan	1.25 ± 5.55 0.0	-2.3 ± 4.33 -3.0
Test ta' Wilcoxon-Mann-Whitney	valur p	0.0026	
*Pazjent li ma kellux dejta ta' wara l-linja bażi ġie eskluż mill-analiżi.			

*Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja; provi kliniċi oħrajn u analiżi*

Saru tlett studji bil-Myozyme li huma ndipendenti, open-label, b'fergħa wahda u mibdija minn investigaturi

- FI-Italja sar studju wiehed b'follow-up sa 48 xahar fejn kienu rreġistrati 74 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom
- Fil-Ġermanja sar studju wiehed b'follow-up sa 36 xahar fejn kienu rreġistrati 38 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom
- FI- Olanda sar studju wiehed b'follow-up sa 23 xahar fejn kienu rreġistrati 69 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom

.Dawn it-tlejt studji b' Myozyme (b' follow-up ta' mill-inqas 3 snin f' żewġ studji u medjan ta' 23 xahar fi studju iehor urew istabbilizzazzjoni jew titjib kemm tal-funzjoni motorja kif ukoll ta' dik pulmonari.

Fl-istudju deskritt hawn fuq li sar fl-Olanda f' 69 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-hajja tagħhom, Myozyme wera titjib fil-sahha tal-muskoli. Madankollu, il-funzjoni motorja tjebet biss f' pazjenti li mhumiex dipendenti fuq sigġu tar-roti u f' dawk fejn il-muskoli ma kinux daqshekk dgħajfin.

F'żewġ provi kliniċi open-label b' Myozyme, għaxar pazjenti b' marda severa ta' Pompe li bdiet tard fil-hajja (indeboliment motorju moderat għal sever u ventilazzjoni assistita) urew rispons varjabbli fil-miżuri ta' funzjoni motorja u ta' funzjoni respiratorja, l-aktar bhala titjib modest (AGLU03105, AGLU04107)

Studju kliniku tat-tip *open-label* evalwa s-sigurtà u effikaċja ta' Myozyme f' 5 pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja, li varjaw fl-età minn 5 sa 15-il sena fil-bidu tal-kura (AGLU02804). Il-pazjenti rċievew 20 mg/kg ta' Myozyme darba kull ġimagħtejn għal 26 ġimgha. Il-pazjenti kollha kienu jimxu b' mod hieles u kollha hliet wiehed ma kellhomx bżonn ta' xi forma ta' sapport bil-ventilatur (pazjent wiehed kien jehtieg ventilazzjoni mhux invażiva matul il-lejl). Mit-3 pazjenti b' involviment pulmonari sinifikanti fl-*iscreening*/linja bażi (il-perċentwali bassret il-hila vitali sfurzata fil-pożizzjoni ta' bilqieghda li varjat minn 58 - 67%), tnejn urew titjib klinikament sinifikanti fl-FVC (+11.5% u +16.0%) fil-pożizzjoni ta' bilqieghda minn ġimgha 26. L-evalwazzjoni tal-funzjoni tal-moviment tat riżultati differenti.

Għaxar pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja, bil-marda fi stat avanzat (i.e. li kienu f' sigġu bir-roti għal 10/10 u jiddependu fuq ventilatur għal 9/10), li kellhom minn 9 sa 54 sena, kienu kkurati fi programmi b' aċċess imkabbar b' alglucosidase alfa 20-40 mg/kg darba kull ġimagħtejn għal diversi perjodi ta' żmien ta' bejn 6 xhur u 2.5 snin. Il-benefiċċji pulmonari osservati fil-pazjenti inkludew titjib klinikament sinifikanti fl-FVC ta' 35% f' pazjent wiehed, u tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' sigħat ta' sapport tal-ventilatur meħtieġ f' 2 pazjenti. Il-benefiċċji tal-kura fuq il-funzjoni moviment, li jinkludu l-ksib lura ta' hliet tal-moviment, kienu osservati f' xi pazjenti. Pazjent wiehed biss ma baqax fis-sigġu bir-roti. F'dan il-grupp ta' pazjenti, rispons varjabbli kien osservat ukoll fir-rigward tal-funzjoni tal-moviment.

### Pompe Registry

Persuni mediċi jew professjonisti fil-qasam tas-sahha huma inkoraġġiti biex jirreġistraw pazjenti li huma dijanjostikati bil-marda ta' Pompe, fuq [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). L-informazzjoni dwar il-pazjenti ser tingabar b' mod anonimu f' din ir-Registry. L-għanijiet tal-"Pompe Registry" huma li jkabbbru l-għarfien dwar il-marda ta' Pompe u li jsir monitoraġġ tal-pazjenti u r-rispons tagħhom għat-terapija tas-sostituzzjoni ta' l-enzimi matul iż-żmien, bil-għan aħħari jkun li jittejjbu r-riżultati kliniċi għal dawn il-pazjenti.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzja

Fi prova importanti hafna li kienet tinkludi 18-il pazjent, il-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa kienet evalwata fi 15-il pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzja (li kollha kellhom inqas minn 6 xhur fil-bidu tal-kura) li rċievew doži ta' 20 mg/kg jew 40 mg/kg ta' alglucosidase alfa bhala infużjoni ta' madwar 4 sa 6.5 sigħat, rispettivament.

### Distribuzzjoni u eliminazzjoni

Wara l-ewwel u s-sitt infużjoni ta' Myozyme, il-medja tal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $C_{max}$ ) varjat minn 178.2 sa 263.7  $\mu\text{g/ml}$  għall-gruppi li kienu qed jieħdu doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg rispettivament. Il-medja taż-żona taħt il-konċentrazzjoni tal-plażma-kurva tal-hin ( $AUC_{\infty}$ ) varjat minn 977.5 sa 1,872.5  $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/ml}$  għall-gruppi li kienu qed jieħdu doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg. Il-

medja tat-tnehhija tal-plażma (CL) kienet ta' 21.4 ml/siegha/kg u l-medja tad-distribuzzjoni tal-volum fl-istat fiss (Vss) kienet ta' 66.2 ml/kg għaż-żewġ gruppi li kienu qed jiehdu d-doża, b'varjabilità żgħira bejn il-pazjenti ta' 15% u 11%, rispettivament. Il-medja tal-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) ta' l-eliminazzjoni tal-plażma kienet ta' 2.75 sigħat għaż-żewġ gruppi li kienu qed jiehdu d-doża.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika kienet proporzjonali mad-doża u ma nbidlitx maż-żmien.

Il-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa kienet evalwata wkoll fi prova separata f'21 pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzja (kollha bejn l-età ta' 6 xhur u 3.5 snin fil-bidu tal-kura) li rċiew dozi ta' 20 mg/kg ta' alglucosidase alfa. Fi 12-il pazjent li għalihom kien hemm informazzjoni disponibbli, l- $AUC_{\infty}$  u  $s-C_{max}$  kienu ta' bejn wieħed u iehor ekwivalenti għal dawk osservati għall-grupp li nġhata doża ta' 20 mg/kg fil-prova importanti hafna. It- $t_{1/2}$  ta' madwar 2-3 sigħat kienet simili wkoll f'dan il-grupp ta' pazjenti.

#### Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja

Il-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa kienet evalwata fi prova f'5 pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja u li kellhom minn 6 sa 15-il sena, li rċiew 20 mg/kg ta' alglucosidase alfa darba kull ġimagħtejn. Ma kien hemm l-ebda differenza fil-profil farmakokinetiku ta' alglucosidase alfa f'pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-ħajja meta mqabbla ma' pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-infanzja.

Il-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa kienet studjata f'analizi ta' popolazzjoni ta' 32 pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja, minn studju *randomized, double-blind*, u kkontrollat bil-placebo, li l-età tagħhom kienet tvarja minn 21 sa 70 sena li rċiew Myozyme 20 mg/kg darba kull ġimagħtejn.  $AUC_{\infty}$  u  $C_{max}$  kienu simili fil-viżti f'ġimgha 0, 12 u 52 li jindika li l-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa ma kinux jiddependu fuq iż-żmien (Tabella 5).

#### Distribuzzjoni u eliminazzjoni

Tabella 5: Il-farmakokinetika ta' alglucosidase alfa wara doża waħda u wara 12 u 52 ġimgha ta' terapija

Parametru	Ġimgha 0	Ġimgha 12	Ġimgha 52
$C_{max}$ (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
$AUC_{\infty}$ (µg•siegha/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/siegha/kg)	8.1 ± 1.8	8.9 ± 2.3	8.2 ± 2.4
Vss (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
<i>Half-life</i> effettiva (sigħat)	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.4

Ma kien hemm l-ebda evidenza li antikorpi għal IgG għal alglucosidase alfa affettwaw il-farmakokinetika. Tnehhija medja oġhla, medja iktar baxxa tal- $AUC$ , u medja iktar baxxa tas- $C_{max}$  kienu osservati f'5 pazjenti li nstab li kien pożittivi għall-inibizzjoni tal-assorbiment ċellulari tal-enzima. Madankollu, ma kien hemm l-ebda rabta apparenti bejn l-inibizzjoni tal-assorbiment u r-riżultati aħħarin tal-effikaċja ko-primarja (ara sezzjoni 4.4).



### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda jew minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-ebda sejbiet avversi sinifikanti dwar l-iżvilupp embrijufetali ma kienu osservati fi studju embrijufetali fuq il-ġrieden u l-fniek. u l-ebda sejbiet avversi sinifikanti ma kienu osservati fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri embrijufetali fil-ġrieden. Fi studju dwar l-iżvilupp embrijufetali fil-fniek, wara l-għoti ta' Myozyme (10-40 mg/kg/kuljum) flimkien mal-għoti ta' diphenhydramine, kienet osservata zieda fl-inkidenza ta' korrimenti u ħlas qabel iż-żmien relatata mal-kura. Dan l-effett kien parzjalment attribwibbli għat-tossicità materna, għax kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-konsum tal-ikel u l-piż tal-ġisem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E421)  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)  
Disodium phosphate heptahydrate (E339)  
Polysorbate 80 (E433)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibilità, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

Wara d-dilwizzjoni, l-użu immedjat hu rakkomandat. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet muriġa għal 24 siegħa f' temperatura ta' minn 2 sa 8°C meta jinħażen u jkun protett mid-dawl.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

50 mg ta' trab f'kunjett (ħġieġ ta' Tip 1) b'tapp (siliconised butyl) u sigill (ta' l-aluminju) b'għatu *flip-off* (tal-plastik). Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 10 jew 6 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Myozyme għandu jkun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet, imbagħad dilwit b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u mbagħad jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom jittwettqu b'konformità mar-regoli ta' Prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Minhabba n-natura *proteinaceous* tal-prodott, jista' jiffirma frak fis-soluzzjoni rikostitwita u fil-boroż ta' l-infużjoni finali. Għalhekk, filtru *in-line low protein binding* ta' 0.2 micron għandu jintuża għall-ghoti. Intwera li l-użu ta' filtru *in-line* ta' 0.2 micron inehhi partikuli vizibbli u ma jirrizultax f' telf apparenti ta' proteina jew ta' l-attività.

Stabbilixxi n-numru ta' kunjetti li ser ikunu rikostitwiti, ibbażat fuq il-kors tad-doża tal-pazjent individwali (mg/kg) u neħhi l-kunjetti meħtieġa mill-frigġ sabiex thallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (madwar 30 minuta). Kull kunjett ta' Myozyme hu għall-użu ta' darba biss.

#### Uża t-teknika asettika

#### Rikostituzzjoni

Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 50 mg ta' Myozyme b' 10.3 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Żid l-ilma għall-injezzjonijiet permezz ta' zieda ta' taqtir bil-mod man-naħa tal-kunjett u mhux direttament fuq is-sustanza lajofilizzata. Mejjel u irrombla kull kunjett bil-mod. Taqlibx ta' taħt fuq, iddawwarx u iċċaqlaqx il-kunjett. Il-volum rikostitwit hu ta' 10.5 ml li fih 5 mg/ml, u jidher bħala soluzzjoni ċara li tkun minn bla kulur sa isfar ċar, u li jista' jkun fiha frak fis-sura ta' ħjut rqaq bojod jew fibri translucidi. Eżamina immedjatement il-kunjetti rikostitwiti għal frak u tibdil fil-kulur. Jekk meta teżaminahom tosserva frak li ma jkunx bħal dak deskritt hawn fuq, jew jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, tużahx. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hu ta' madwar 6.2.

Wara r-rikostituzzjoni hu rakkomandat li tiddilwa immedjatement il-kunjetti (ara hawn taħt).

#### Dilwizzjoni

Meta tkun rikostitwita kif deskritt hawn fuq, is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett ikun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa f' kull ml. Il-volum rikostitwit jippermetti għid preċiż ta' 10.0 ml (li hu l-istess daqs 50 mg) minn kull kunjett. Dan, imbagħad, għandu jkun dilwit b' mod addizzjonali kif ġej: Iġbed bil-mod is-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett sakemm jinkiseb il-volum għad-doża tal-pazjent. Il-konċentrazzjoni finali rakkomandata ta' alglucosidase fil-boroż ta' l-infużjoni tvarja minn 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml. Neħhi l-arja mill-borża ta' l-infużjoni. Neħhi wkoll l-istess volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, li ser ikun sostitwit b' Myozyme rikostitwit. Injetta bil-mod Myozyme rikostitwit direttament għos-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Aqleb ta' taħt fuq jew immassaġġja l-borża ta' l-infużjoni biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Iċċaqlaqx jew tharrek b' mod eċċessiv il-borża ta' l-infużjoni.

Is-soluzzjoni ta' l-infużjoni finali għandha tingħata qrib tal-ħin tal-preparazzjoni kemm jista' jkun.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/333/001-003

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Marzu, 2006

Data tal-ahhar tiġdid: 29 ta' Marzu, 2011

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

18/12/2013

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Stati Uniti ta' l-Amerika

Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Il-Belġju

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ir-Renju Unit

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Myozyme 50 mg, trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Alglucosidase alfa

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 50 mg ta' alglucosidase alfa

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa/ml u wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni tvarja minn 0.5 mg sa 4 mg/ml.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sustanzi mhux attivi:

Mannitol (E421)

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)

Disodium phosphate heptahydrate (E339)

Polysorbate 80 (E433)

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

1 kunjett

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

10 kunjetti

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

25 kunjetti

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jintuża darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Wara d-dilwizzjoni, l-użu immedjat hu rakkomandat. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet muriġa għal 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C meta jinħażen u jkun protett mid-dawl.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2°C - 8°C).

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

## **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

## **17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

## **18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Myozyme 50 mg, trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni  
Aglucosidase alfa  
Użu għal ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

50 mg

**6. OHRAJN**

Ahžen fi frigg (2°C - 8°C).  
Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Myozyme 50 mg, trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni Alglucosidase alfa

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Myozyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Myozyme
3. Kif għandu jinghata Myozyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Myozyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Myozyme u għalxiex jintuża**

Myozyme jintuża għall-kura ta' persuni adulti, tfal u adolexxenti ta' kull età li jkollhom dijanjosi kkonfermata tal-marda ta' Pompe.

Nies bil-marda ta' Pompe għandhom livelli baxxi ta' enzima msejha alpha-glucosidase. Din l-enzima tgħin lill-ġisem jikkontrolla l-livelli ta' glycogen (tip ta' carbohydrate). Glycogen jipprovdi l-ġisem bl-enerġija, iżda f'nies bil-marda ta' Pompe dawn il-livelli ta' glycogen jistghu jkunu żżejjed.

Myozyme fih enzima artifiċjali msejha alglucosidase alfa – din tista' tissostitwixxi l-enzima naturali li tkun nieqsa fil-marda ta' Pompe.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Myozyme**

##### **Tużax Myozyme:**

Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi (għandek sensitività eċċessiva) li kienu ta' periklu għall-ħajja għal alglucosidase alfa jew għal kwalunkwe sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkata fis-sezzjoni 6) u l-ghoti mill-ġdid tal-mediċina ma nrexxiex. Sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi ta' periklu għall-ħajja jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, pressjoni tad-demem baxxa, rata mgħaġla ħafna ta' taħbit tal-qalb, diffikultà biex tiehu n-nifs, rimettar, nefha fil-wiċċ, urtikarja jew raxx.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Jekk inti tkun ikkurat/a b'Myozyme, jista' jkollok hekk imsejha reazzjoni assoċjata mal-infuzjoni waqt li tkun qed tinghata l-mediċina jew matul is-siġhat wara l-infuzjoni. Reazzjoni bħal din tinkludi sintomi differenti bħal pressjoni tad-demem baxxa, skumdità fis-sider, sensazzjoni ta' għafis fil-grizmejn, nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien (anġjoedema), ħakk (urtikarja), sturdament, raxx, ħakk fil-ġilda, nawsja, rimettar, sogħla u bronkospażmi (ara sezzjoni 4 għal deskrizzjoni fil-qosor tar-reazzjonijiet kollha assoċjati mal-infuzjoni). Reazzjoni marbuta ma' l-infuzjoni xi kultant tista tkun severa ħafna. Jekk ikollok reazzjoni bħal din, għandek **tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Jista' jkun hemm il-bżonn li tinghata mediċini għal qabel il-kura biex tiġi evitata reazzjoni allergika (eż. antistamini u/jew kortikosteroidi) jew biex jitnaqqas id-deni (mediċini kontra d-deni).

Fl-istudji, it-tobba użaw mediċini sabiex irazznu lis-sistema immuni sabiex din tnaqqas il-produzzjoni ta' antikorpi. Minhabba li għandek il-marda ta' Pompe, hemm ir-riskju li tiehu infezzjoni severa fil-

passaġġi tal-arja jew fil-pulmun. Jekk tuża dawn il-mediċini biex trażżan lis-sistema immuni, dan jista' jżid aktar dan ir-riskju.

Jekk ikollok leżjonijiet ulċerattivi severi tal-ġilda, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek. Jekk ikollok nefha f'riġlejk jew nefha ġeneralizzata, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jikkunsidra t-twaqqif tal-ġhoti ta' Myozyme u jibda kura medika adattata. It-tabib tiegħek għandu jikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tal-ġhoti mill-ġdid ta' Myozyme.

### **Mediċini oħra u Myozyme**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

### **Tqala, treddiġh u fertilità**

M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' Myozyme f'nisa tqal. M'għandekx tinghata Myozyme waqt it-tqala jekk m'hemmx b'żonn ċar. Inti rakkomandata li twaqqaf it-treddiġh meta tinghata Myozyme. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Oqgħod attent meta ssuq jew tuża kwalunkwe għodda jew makkinarju ftit wara l-infuzjoni ta' Myozyme, għax tista' tkun stordut.

### **Myozyme fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif għandu jinghata Myozyme**

Myozyme ser jinghatalek taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura tal-marda ta' Pompe.

Id-doża li tirċievi hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-dożaġġ rakkomandat ta' Myozyme hu ta' 20 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Ser jinghatalek darba kull ġimagħtejn.

### Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Myozyme fit-tfal u fl-adolessenti hu l-istess bħal dak fl-adulti.

### **Struzzjonijiet biex tużah kif suppost**

Myozyme jinghata minn ġo dripp ġo vina (permezz ta' infuzjoni ġol-vini). Hu fornut bħala trab li ser jithallat b' ilma sterili qabel jinghata.

### **Jekk tinghata Myozyme aktar milli suppost**

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva ta' Myozyme.

### **Jekk tinsa tuża Myozyme**

Jekk tkun insejt tiehu infuzjoni, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji kienu osservati primarjament waqt li l-pazjenti kienu qed jinghataw il-medicina jew ftit wara ("effetti marbuta ma' l-infuzjoni"). Xi effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni kienu serji jew ta' theddida għall-hajja. Reazzjonijiet ta' periklu għall-hajja, li jinkludu reazzjonijiet allergici generalizzati severi hafna u xokk anafilattiku, kienu rrapportati f'xi pazjenti. Sintomi ta' reazzjonijiet bhal dawn jinkludu pressjoni tad-demem baxxa, rata mgħaġla hafna ta' tahbit tal-qalb, diffikultà biex tiehu n-nifs, rimettar, nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien, urtikarja jew raxx. Xi pazjenti kellhom effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni fil-forma ta' sintomi simili għal dawm tal-influenza, li damu għal ftit jiem wara li ntemmet l-infuzjoni.

Jekk ikollok xi reazzjoni bhal din, jekk jogħġbok **għid lit-tabib tiegħek immedjament**. Jista' jkun hemm il-bżonn li tinghata medicini ta' qabel il-kura biex tiġi evitata reazzjoni allergika (eż. antistamini u/jew kortikosteroidi) jew biex jitnaqqas id-deni (medicini kontra d-deni).

#### **Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10**

- Urtikarja
- Raxx
- Żieda fir-rata ta' tahbit tal-qalb
- Fwawar (tal-wiċċ)
- Deni jew zieda fit-temperatura tal-ġisem
- Soghla
- Żieda fir-rata tan-nifs
- Rimettar
- Livell baxx ta' ossiġnu fid-demem

#### **Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10**

- Sfura
- Żieda fil-pressjoni jew pressjoni għolja
- Kulur tal-ġilda jagħti fil-blu
- Tertir ta' bard
- Aġitazzjoni
- Rogħda
- Uġiġh ta' ras
- Tnemnim
- Uġiġh jew reazzjoni lokali fis-sit tad-dripp
- Sturdament
- Irritabilità
- Ħakk fil-ġilda
- Dardir
- Nefha tal-wiċċ, nefha tal-gerżuma jew nefha severa kombinata tal-wiċċ, tal-gerżuma u tal-ilsien minhabba reazzjoni allergika severa
- Nefha fid-dirġhajj u r-riġlejn
- Nawsja
- Skonfort fis-sider
- Skonfort fil-gerżuma
- Dijarea
- Gheja
- Uġiġh fil-muskoli
- Spażmi tal-muskoli

- Lezjonijiet ulċerattivi severi tal-ġilda
- Ħmura tal-ġilda

#### **Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli**

- Nefha madwar l-ġhajnejn
- Ħsejjes anormali meta tiehu n-nifs, li jinkludu ħoss qisu tisfir
- Diffikultà biex tiehu n-nifs (li jinkludi qtugħ ta' nifs)
- Kesħa fl-estremitàjiet (eż. idejn, saqajn)
- Pressjoni baxxa
- Il-vini/arterji tad-demem jidjiegħu u jikkawżaw tnaqqis fil-fluss tad-demem
- Restrizzjoni għal għarrieda tal-bronki li jikkawżaw restrizzjoni fl-arja diehla u hierġa mill-pulmun (bronkospazmu)
- Thoss is-šhana
- Zieda fl-gharaq
- Għajnejn idemmghu
- Ġilda bi tbajja'
- Nuqqas ta' kwiet f'gismek
- Tharhir
- Tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Il-qalb tieqaf
- Uġiġħ fis-sider (mhux fil-qalb)
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-ġhajn u tebqet il-ġhajn
- Uġiġħ addominali
- Uġiġħ fil-ġogi
- Waqfien temporanju jew għal għarrieda tan-nifs
- Telf ta' proteina fl-awrina
- Sindrome Nefrotiku: nefha fir-riglejn, nefha ġeneralizzata u telf ta' proteina fl-awrina
- Il-ġilda fil-post fejn tingħata l-infużjoni tintefah u tiħxien f'każ li jkun hemm tnixxija tal-prodott 'il barra mill-vini.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imniżżla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

### **5. Kif taħzen Myozyme**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2°C – 8°C).

Wara d-dilwizzjoni, l-użu immedjat hu rakkomandat. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet muriġa għal 24 siegħa f'temperatura ta' minn 2 sa 8°C meta jinħażen u jkun protett mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.



## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Myozyme**

- Is-sustanza attiva hi alglucosidase alfa 50 mg. Kunjett wiehed fih 50 mg ta' alglucosidase alfa. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni jkun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa f'kull ml u wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni tvarja minn 0.5 mg sa 4 mg/ml.
- Is-sustanzi l-oħra huma
  - mannitol (E421),
  - sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)
  - disodium phosphate heptahydrate (E339)
  - polysorbate 80 (E433).

### **Kif jidher Myozyme u l-kontenut tal-pakkett**

Myozyme hu trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f' kunjett (50 mg/kunjett). Kull pakkett fih 1, 10 jew 25 kunjett. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

It-trab hu ta' kulur minn abjad sa abjad jagħti fil-griz. Wara r-rikostituzzjoni, isir soluzzjoni ċara, bla kulur sa isfar ċar, li jista' jkun fiha l-frak. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tkun dilwita b'mod addizzjonali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, L-Olanda

#### Manifattur

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Ir-Renju Unit

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal sit elettronici oħra dwar mard rari u kura.

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

### **Struzzjonijiet għall-użu – rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti**

Myozyme għandu jkun rikostitwit bl-ilma għall-injezzjonijiet, imbagħad dilwit b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u mbagħad jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għandhom jitwettqu b'konformità mar-regoli ta' Prattika tajba, partikularment fir-rigward ta' asepsis.

Minhabba n-natura *proteinaceous* tal-prodott, jista' jiffirma frak fis-soluzzjoni rikostitwita u fil-boroż ta' l-infużjoni finali. Għalhekk, filtru *in-line low protein binding* ta' 0.2 micron għandu jintuża għall-għoti. Kien muri li l-użu ta' filtru *in-line* ta' 0.2 micron inehhi partikuli vizibbli u ma jirrizultax f' telf apparenti ta' proteina jew attività.

Stabbilixxi n-numru ta' kunjetti li ser ikunu rikostitwiti, ibbażat fuq il-kors tad-doża tal-pazjent individwali (mg/kg) u neħhi l-kunjetti meħtiega mill-frigġ sabiex thallihom jilhq u t-temperatura tal-kamra (madwar 30 minuta). Kull kunjett ta' Myozyme hu għall-użu ta' darba biss.

### **Uża t-teknika asettika**

#### **• Rikostituzzjoni**

Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 50 mg ta' Myozyme b' 10.3 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet billi tuża siringa b'labra ta' dijametru ta' mhux aktar minn 20 gauge. Żid l-ilma għall-injezzjonijiet permezz ta' zieda ta' taqtir bil-mod man-naħa tal-kunjett u mhux direttament fuq is-sustanza lajofilizzata. Mejjel u irrombla kull kunjett bil-mod. Taqlibx ta' taħt fuq, iddawwarx u iċċaqlaqx il-kunjett. Il-volum rikostitwit hu ta' 10.5 ml li fih 5 mg/ml, u jidher bħala soluzzjoni ċara li tkun minn bla kulur sa isfar ċar, u li jista' jkun fiha frak fis-sura ta' hġut rqaq bojod jew fibri translucidi. Eżamina immedjament il-kunjetti rikostitwiti għal frak u tibdil fil-kulur. Jekk meta teżaminahom tosserva frak li ma jkunx bħal dak deskritt hawn fuq, jew jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur, tużahx. Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hu ta' madwar 6.2.

Wara r-rikostituzzjoni hu rakkomandat li tiddilwa immedjament il-kunjetti (ara hawn taħt).

- **Dilwizzjoni**

Meta tkun rikostitwita kif deskritt hawn fuq, is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett ikun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa f'kull ml. Il-volum rikostitwit jippermetti għid preċiż ta' 10.0 ml (li huma l-istess daqs 50 mg) minn kull kunjett. Dan, imbagħad, għandu jkun dilwit b'mod addizzjonali kif ġej: Iġbed bil-mod is-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett sakemm jinkiseb il-volum għad-doża tal-pazjent billi tuża siringa b'labra ta' dijametru ta' mhux aktar minn 20 gauge. Il-koncentrazzjoni finali rakkomandata ta' alglucosidase fil-boroż ta' l-infuzjoni tvarja minn 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml. Nehhi l-arja mill-borża ta' l-infuzjoni. Nehhi wkoll l-istess volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, li ser ikun sostitwit b'Myozyme rikostitwit. Injetta bil-mod Myozyme rikostitwit direttament gos-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Aqleb ta' taħt fuq jew immassaġġja l-borża ta' l-infuzjoni biex thallat is-soluzzjoni dilwita. Iċċaqlaqx jew tharrek b'mod eċċessiv il-borża ta' l-infuzjoni.

Is-soluzzjoni ta' l-infuzjoni finali għandha tingħata qrib tal-hin tal-preparazzjoni kemm jista jkun.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

- **Kif Jingħata**

Hu rakkomandat li tibda l-għoti tas-soluzzjoni dilwita fi żmien tliet sigħat. Il-hin totali bejn ir-rikostituzzjoni u t-tlestija ta' l-infuzjoni m'għandux jaqbeż l-24 siegħa.

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' Myozyme hu ta' 20 mg/kg ta' piz tal-ġisem, mogħti darba kull ġimagħtejn bhala infuzjoni ġol-vini.

L-infuzjonijiet għandhom jingħataw b'mod inkrementali. Hu rakkomandat li l-infuzjoni tinbeda b'rata inizjali ta' 1 mg/kg/siegħa u tiżdied gradwalment b'2 mg/kg/siegħa kull 30 minuta jekk ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' reazzjonijiet assoċjati ma' l-infuzjoni (IARs) sakemm tintlahaq rata massima ta' 7 mg/kg/siegħa.