

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține alfa alglucozidază 50 mg.

După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază* 5 mg pe ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.

* α -glucozidaza acidă umană este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celulele ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă până la alb-gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Myozyme este indicat în terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de α -glucozidază acidă).

Myozyme este indicat la adulți, adolescenți și copii indiferent de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Myozyme trebuie monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boala Pompe sau alte boli metabolice sau neuromusculare ereditare.

Doze

Doza de alfa alglucozidază recomandată este de 20 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie măsurat în mod uzual, pe baza unei evaluări complexe a tuturor manifestărilor clinice ale bolii.

Copii, adolescenți și persoane vârstnice

Nu există dovezi privind necesitatea unor precauții speciale atunci când Myozyme este administrat la copii și adolescenți indiferent de vârstă sau la persoanele vârstnice.

Pacienți cu insuficiență renală și insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Myozyme la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate și nu poate fi recomandată o schemă de administrare specifică pentru acești pacienți.

Mod de administrare

Myozyme trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră. RAP sunt descrise la pct. 4.8.

Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate (reacție anafilactică) cu potențial letal la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, în cazul în care reluarea tratamentului nu a fost eficace (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări speciale și precauții pentru administrare

Hipersensibilitate/Reacții anafilactice

Au fost raportate reacții anafilactice grave și potențial letale, incluzând șoc anafilactic, în timpul perfuziilor cu Myozyme la pacienții cu debut precoce (în perioada de sugar) și debut tardiv al bolii (vezi pct. 4.8). Din cauza posibilității apariției de reacții severe asociate perfuziei, atunci când se administrează Myozyme trebuie să fie imediat disponibile mijloacele terapeutice adecvate, inclusiv echipament de resuscitare cardio-pulmonară. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate sau anafilactice, trebuie luată în considerare întreruperea imediată a perfuziei cu Myozyme și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Se vor respecta standardele medicale curente pentru tratamentul de urgență al reacțiilor anafilactice.

Reacții asociate perfuziei

Aproximativ jumătate dintre pacienții tratați cu Myozyme în studiile clinice pentru boala cu debut precoce și 28% din pacienții tratați cu Myozyme în studiile clinice pentru boala cu debut tardiv au prezentat reacții asociate perfuziei (RAP). RAP sunt definite ca orice eveniment advers asociat, apărut în timpul perfuziei sau în orele care urmează după încheierea perfuziei. Unele reacții au fost severe (vezi pct. 4.8). La copiii tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg) s-a observat o tendință de a prezenta mai multe simptome în cadrul RAP. Aparent, pacienții cu debut precoce care dezvoltă titruri mari de anticorpi de tip IgG prezintă un risc mai mare de a manifesta RAP mai frecvente. Aparent, pacienții cu o boală acută (de exemplu pneumonie, septicemie) la momentul administrării perfuziei cu Myozyme prezintă un risc mai ridicat de RAP. O atenție specială trebuie acordată stării clinice a pacientului înainte de administrarea Myozyme. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și toate cazurile de RAP, reacții întârziate sau posibile reacții imunologice trebuie raportate deținătorului autorizației de punere pe piață.

Pacienții care au prezentat RAP (și în special reacții anafilactice) trebuie tratați cu precauție la readministrarea de Myozyme (vezi pct. 4.3 și 4.8). Este posibil ca reacțiile ușoare și tranzitorii să nu necesite tratament medical sau întreruperea perfuziei. Majoritatea acestor reacții au fost abordate în mod eficient prin scăderea vitezei perfuziei, întreruperea temporară a perfuziei sau tratamentul prealabil, în general cu antihistaminice și/sau antipiretice și/sau corticosteroizi pe cale orală. RAP pot apărea în orice moment în timpul administrării perfuziei cu Myozyme sau, în general, în interval de 2 ore după încheierea perfuziei și sunt mai probabile la viteze mai mari ale perfuziei.

Pacienții cu boală Pompe în stadiu avansat pot avea funcția cardiacă sau respiratorie compromisă, ceea ce îi poate predispuce la un risc mai mare de complicații severe datorate reacțiilor asociate perfuziei. Din această cauză, acești pacienți trebuie monitorizați mai îndeaproape în timpul administrării de Myozyme.

Imunogenitate

În studiile clinice, majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi anti-alfa alglucozidază de tip IgG, de regulă în decurs de 3 luni după tratament. Astfel, se anticipează apariția conversiei serologice la majoritatea pacienților tratați cu Myozyme. La pacienții cu debut precoce tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg), s-a observat o tendință de a produce titruri mai mari de anticorpi de tip IgG. Aparent, nu există o corelație între debutul RAP și momentul producerii de anticorpi de tip IgG. Un număr limitat de pacienți IgG pozitivi evaluați a prezentat un răspuns pozitiv pentru efectele inhibitoare la testele *in vitro*. Din cauza rarității afecțiunii și experienței limitate până în prezent, efectul producerii de anticorpi de tip IgG asupra siguranței și eficacității nu este încă demonstrat cu certitudine. Aparent, probabilitatea unui rezultat clinic nesatisfăcător și a dezvoltării de titruri mari și constante de anticorpi de tip IgG este mai mare în cazul pacienților cu CRIM negativ (Material imunologic cu reacție încrucișată; pacienții la care nu a fost detectată proteină endogenă AGA în urma analizei Western blot) decât în cazul celor cu CRIM pozitiv (pacienții la care a fost detectată proteina endogenă AGA prin analiza Western blot). Totuși, titrurile mari și constante de anticorpi de tip IgG apar, de asemenea, la unii pacienți cu CRIM pozitiv. Cauza unui rezultat clinic nesatisfăcător și a dezvoltării de titruri de anticorpi de tip IgG mari și constante este considerată multifactorială. Titrurile de anticorpi de tip IgG trebuie monitorizate în mod regulat.

Pacienții care prezintă reacții de hipersensibilitate pot fi testați și pentru anticorpi anti-alfa alglucozidază de tip IgE, și pentru alți mediatori ai anafilaxiei. Aparent, pacienții care dezvoltă anticorpi anti-alfa alglucozidază de tip IgE prezintă un risc mai mare de apariție a RAP la readministrarea Myozyme (vezi pct. 4.8). Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai îndeaproape în timpul administrării de Myozyme. Unii pacienți IgE pozitivi au fost retratați cu succes, cu doze inițiale mai mici de Myozyme, administrate cu o viteză mai mică de perfuzare și au continuat tratamentul cu Myozyme sub strictă supraveghere medicală.

Reacții mediate imun

După tratamentul cu alfa alglucozidază au fost raportate reacții cutanate severe, posibil mediate imun, inclusiv leziuni cutanate ulcerose și necrotice (vezi pct. 4.8). Sindromul nefrotic a fost diagnosticat la câțiva pacienți cu boală Pompe tratați cu alfa alglucozidază și care aveau titruri mari de anticorpi de tip IgG (≥ 102400) (vezi pct. 4.8). La acești pacienți s-a depistat prin biopsie renală depunerea complexelor imune. Simptomatologia pacienților s-a ameliorat după întreruperea tratamentului. De aceea, la pacienții cu titruri mari de IgG se recomandă efectuarea periodică a analizelor de urină.

În timpul administrării de alfa alglucozidază, pacienții trebuie monitorizați pentru a descoperi semnele și simptomele reacțiilor sistemice mediate imun cu interesare cutanată și a altor organe. Dacă apar reacții mediate imun, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de alfa alglucozidază și instituirea tratamentului medical adecvat. După o reacție mediată imun, trebuie analizate riscurile și beneficiile re-administrării de alfa alglucozidază. La unii pacienți tratamentul s-a reluat cu succes și s-a continuat administrarea de alfa alglucozidază sub supraveghere clinică strictă.

Imunomodulare

Pacienții cu boala Pompe prezintă riscul de apariție a infecțiilor respiratorii, din cauza efectelor progresive ale bolii asupra mușchilor respiratori. La un număr mic de pacienți, au fost administrate în condiții experimentale medicamente imunosupresoare, în încercarea de a reduce sau de a preveni apariția anticorpilor anti-alfa alglucozidază. La unii dintre acești pacienți a fost observată apariția unor infecții respiratorii letale și a unor infecții cu risc vital. Prin urmare, administrarea de medicamente imunosupresoare la pacienții cu boala Pompe poate crește suplimentar riscul de a dezvolta infecții respiratorii severe și se recomandă atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Fiind o proteină umană recombinantă, este puțin probabil ca alfa alglucozidaza să prezinte interacțiuni medicamentoase mediate de citocromul P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea alfa alglucozidazei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut. Myozyme nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Alăptarea

Este posibil ca alfa alglucozidaza să se elimine în laptele matern. Deoarece nu există date disponibile privind reacțiile apărute la nou-născuții expuși la alfa alglucozidază prin laptele matern, în timpul administrării Myozyme este recomandată întreruperea alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele alfa alglucozidazei asupra fertilității. Datele preclinice nu au evidențiat reacții adverse semnificative (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece s-a raportat că amețelile pot apărea ca reacție asociată perfuziei, acestea ar putea influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în ziua administrării perfuziei.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Boala Pompe cu debut precoce

În studiile clinice, 39 de pacienți cu debut precoce al bolii au fost tratați cu Myozyme timp de peste trei ani (168 de săptămâni, cu o durată mediană de 121 săptămâni; vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate la cel puțin 2 pacienți sunt enumerate în tabelul 1, clasificate pe aparate, sisteme și organe. Majoritatea reacțiilor adverse au avut o intensitate ușoară până la moderată și aproape toate au apărut în timpul perfuziei sau în interval de 2 ore după încheierea perfuziei (reacții asociate perfuziei, RAP). S-au raportat reacții grave asociate perfuziei, inclusiv urticarie, raluri, tahicardie, saturație scăzută de oxigen, bronhospasm, tahipnee, edem periorbital și hipertensiune arterială.

Boala Pompe cu debut tardiv

Într-un studiu controlat cu placebo, care s-a desfășurat timp de 78 de săptămâni la 90 de pacienți cu boala Pompe cu debut tardiv și vârsta cuprinsă între 10 și 70 de ani, s-a administrat Myozyme sau placebo prin randomizare într-un raport 2:1 (vezi pct. 5.1). În general, numărul pacienților cu reacții adverse și numărul pacienților cu reacții adverse grave au fost comparabile între cele două grupuri. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost RAP. Un număr ușor mai crescut de pacienți din grupul tratat cu Myozyme față de cel tratat cu placebo au prezentat RAP (28% față de 23%). Majoritatea acestor reacții nu au fost grave, au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au remis spontan. Reacțiile adverse raportate la cel puțin 2 pacienți sunt enumerate în tabelul 1. Reacțiile adverse grave raportate la 4 pacienți tratați cu Myozyme au fost: angioedem, disconfort toracic, senzație de constricție la nivelul gâtului, durere toracică de cauză non-cardiacă și tahicardie supraventriculară. Reacțiile prezente la 2 dintre acești pacienți au fost reacții de hipersensibilitate mediate de IgE.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1: reacții adverse (raportate la cel puțin 2 pacienți) și reacții adverse raportate după punerea pe piață, în programe cu acces extins și în studii clinice necontrolate, clasificate pe aparate, sisteme și organe, sunt prezentate în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Din cauza grupului mic de

pacienți, o reacție adversă raportată la 2 pacienți este clasificată ca frecventă. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă (Termen preferat)		Reacții adverse suplimentare ⁴
		Boala Pompe cu debut precoce ¹	Boala Pompe cu debut tardiv ²	Boala Pompe cu debut precoce și tardiv
Tulburări ale sistemului imunitar	frecvente		Hipersensibilitate	
Tulburări psihice	frecvente	Agitație		
	cu frecvență necunoscută			Agitație Neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	Tremor	Amețeli Parestezii Cefalee ³	
	cu frecvență necunoscută			Tremor Dureri de cap
Tulburări oculare	cu frecvență necunoscută			Conjunctivită
Tulburări cardiace	foarte frecvente	Tahicardie		
	frecvente	Cianoză		
	cu frecvență necunoscută			Stop cardiac Bradycardie Tahicardie Cianoză
Tulburări vasculare	foarte frecvente	Hiperemie facială		
	frecvente	Hipertensiune arterială Paloare	Hiperemie facială	
	cu frecvență necunoscută			Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Vasoconstricție Paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	foarte frecvente	Tahipnee Tuse		
	frecvente		Senzație de constricție la nivelul gâtului	
	cu frecvență necunoscută			Stop respirator Apnee Detresă respiratorie Bronhospasm Wheezing Edem faringian Dispnee Tahipnee Senzație de constricție la nivelul gâtului Stridor Tuse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă (Termen preferat)		Reacții adverse suplimentare ⁴
		Boala Pompe cu debut precoce ¹	Boala Pompe cu debut tardiv ²	Boala Pompe cu debut precoce și tardiv
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente	Vărsături		
	frecvente	Senzație de a vărsa Greață	Diaree Vărsături Greață ³	
	cu frecvență necunoscută			Dureri abdominale Senzație de a vărsa
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	foarte frecvente	Urticarie Erupții cutanate tranzitorii		
	frecvente	Eritem Erupții cutanate tranzitorii maculo-papuloase Erupții cutanate tranzitorii maculare Erupții cutanate tranzitorii papuloase Prurit	Urticarie Erupții cutanate tranzitorii papuloase Prurit Hiperhidroză	
	cu frecvență necunoscută			Edem periorbital Livedo reticularis Hiperlacrimație Erupții cutanate tranzitorii Eritem Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente		Spasme musculare Contractii musculare Mialgii	
	cu frecvență necunoscută			Artralgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	cu frecvență necunoscută			Sindrom nefrotic Proteinurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente	Pirexie		
	frecvente	Iritabilitate Frisoane	Pirexie Disconfort toracic Edem periferic Inflamație localizată Fatigabilitate ³ Senzație de căldură	
	cu frecvență necunoscută			Dureri toracice Edem facial Senzație de căldură Pirexie Frisoane

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă (Termen preferat)		Reacții adverse suplimentare ⁴
		Boala Pompe cu debut precoce ¹	Boala Pompe cu debut tardiv ²	Boala Pompe cu debut precoce și tardiv
				Disconfort toracic Iritabilitate Senzație de răcire a extremităților Dureri la nivelul locului de administrare Reacții la nivelul locului de administrare Edem la nivelul locului de administrare a perfuziei Indurație la nivelul locului de administrare a perfuziei Extravazare la nivelul locului de administrare a perfuziei
Investigații diagnostice	foarte frecvente	Scăderea saturației de oxigen		
	frecvente	Frecvență cardiacă crescută Tensiune arterială crescută Temperatura corpului crescută	Tensiune arterială crescută	
	cu frecvență necunoscută			Scăderea saturației de oxigen Frecvență cardiacă crescută

¹ Reacții raportate în două studii clinice, la 39 de pacienți cu debut precoce.

² Reacții raportate într-un studiu clinic controlat cu placebo, la 60 de pacienți cu debut tardiv.

³ Reacții raportate mai frecvent în grupul placebo decât în grupul Myozyme la pacienți cu debut tardiv.

⁴ Reacții adverse suplimentare raportate după punerea pe piață, în programe cu acces extins și în studii clinice necontrolate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un număr mic de pacienți (< 1%) din studii clinice și după punerea pe piață au prezentat șoc anafilactic și/sau stop cardiac în timpul perfuziei cu Myozyme, care au necesitat măsuri de susținere a funcțiilor vitale. În general, reacțiile au apărut la scurt timp după inițierea perfuziei. Pacienții au prezentat un grup de semne și simptome, în special de tip respirator, cardiovascular, edematos și/sau cutanat (vezi pct. 4.4).

La anumiți pacienți tratați cu alfa alglucozidază, au fost observate reacții recurente care constau în simptome pseudogripale sau într-o asociere de evenimente cum sunt febra, frisoanele, mialgia,

artralgia, durerile sau fatigabilitatea, care apar după perfuzie și durează, de obicei, câteva zile. La majoritatea pacienților s-a reușit reluarea tratamentului cu alfa alglucozidază, administrată în doze mai mici și/sau utilizând tratament prealabil cu medicamente antiinflamatoare și/sau corticosteroizi și s-a continuat tratamentul sub supraveghere medicală strictă.

Pacienți cu RAP moderate până la severe sau recurente au fost testați pentru prezența anticorpilor de tip IgE specifici pentru alfa alglucozidază; unii pacienți au avut rezultate pozitive, iar dintre aceștia câțiva pacienți au prezentat o reacție anafilactică.

După tratamentul cu alfa alglucozidază au fost raportate sindrom nefrotic, precum și reacții cutanate severe, posibil mediate imun, inclusiv leziuni cutanate ulcerose și necrotice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozajul de alfa alglucozidază. În studiile clinice au fost administrate doze de până la 40 mg/kg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism – enzime, codul ATC: A16AB07

Boala Pompe

Boala Pompe este o miopatie metabolică rară, progresivă și letală, cu o incidență totală estimată de 1 la 40000 nașteri. Alte denumiri pentru boala Pompe includ boală de stocare a glicogenului de tip II (BSG-II), deficiență de maltază acidă (DMA) și glicogenoză de tip II. Boala Pompe face parte din tulburările de teaurizare lizosomală, deoarece este determinată de o deficiență a unei hidrolaze lizozomale prezente în mod fiziologic la acest nivel, α -glucozidaza acidă (AGA), care degradează glicogenul lizosomal în glucoză. Deficiența acestei enzime duce la acumulare de glicogen în diverse țesuturi, în special cardiac, respirator și mușchii scheletici, determinând apariția cardiomiopatiei hipertrofice și a scăderii progresive a forței musculare, inclusiv a insuficienței respiratorii.

Prezentarea clinică a bolii Pompe poate fi descrisă ca un spectru de manifestări care variază de la o formă cu debut precoce și progresie rapidă (cu apariția simptomelor bolii Pompe, de obicei, în timpul primului an de viață și cu o speranță de viață foarte scurtă) până la o formă cu debut tardiv și progresie mai lentă.

Forma cu debut precoce al bolii Pompe este caracterizată printr-o depunere masivă de glicogen la nivelul inimii și musculaturii scheletice, determinând întotdeauna cardiomiopatie cu progresie rapidă, oboseală musculară generalizată și hipotonie. Dezvoltarea motorie încetează adesea complet sau, dacă se înregistrează progrese motorii, acestea se pierd ulterior. Decesul survine, de obicei, din cauza insuficienței cardiace și/sau respiratorii înainte de vârsta de un an.

Într-un studiu retrospectiv privind istoria naturală a bolii Pompe la pacienți cu debut precoce (n=168), vârsta mediană la apariția simptomelor a fost de 2,0 luni, iar vârsta mediană la deces a fost de 9,0 luni. Ratele de supraviețuire Kaplan-Meier la vârsta de 12, 24 și 36 luni au fost de 26%, 9% și respectiv 7%.

A fost descrisă o formă atipică a bolii Pompe cu debut precoce și anume forma cu progresie mai lentă, care este caracterizată printr-o cardiomiopatie mai puțin severă și, în consecință, o perioadă de supraviețuire mai lungă.

Forma cu debut tardiv al bolii Pompe se manifestă în timpul perioadei antepreșcolare, în copilărie, adolescență și chiar la vârsta adultă, progresia sa fiind mult mai lentă comparativ cu progresia formei cu debut precoce (în perioada de sugar). De obicei, este caracterizată prin prezența unei activități AGA reziduale suficiente pentru a preveni apariția cardiomiopatiei; totuși, o afectare cardiacă a fost raportată la aproximativ 4% din pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv.

Pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv prezintă în general miopatie progresivă, în special la nivelul mușchilor proximali din centurile pelviană și scapulară și grade variate de afectare respiratorie, progresând până la dizabilitate accentuată și/sau necesitatea instituirii suportului ventilator. Durata progresiei bolii este extrem de variabilă și imprevizibilă, unii pacienți suferind o deteriorare rapidă a funcției musculaturii scheletice și respiratorii, care duce la pierderea capacității de deplasare și la insuficiență respiratorie, alții progresând mai lent și alții prezentând totuși o disociere între progresia afectării musculaturii scheletice și a celei respiratorii.

Mecanism de acțiune

Se estimează faptul că Myozyme restabilește activitatea lizozomală a AGA, determinând stabilizarea sau restabilirea funcției musculaturii cardiace și scheletice (inclusiv a musculaturii respiratorii). Datorită efectului de barieră hemato-encefalică și dimensiunii enzimei, este puțin probabilă absorbția alfa alglucozidazei la nivelul sistemului nervos central.

Eficacitate și siguranță clinică

Boala Pompe cu debut precoce; studiu clinic efectuat la pacienți cu vârsta de maxim 6 luni
Siguranța și eficacitatea Myozyme au fost evaluate într-un studiu clinic pivot, randomizat, deschis, controlat cu grup martor retrospectiv, efectuat la 18 pacienți cu boală cu debut precoce, neventilați, cu vârsta de 6 luni sau mai mică în momentul inițierii tratamentului. Populația netratată a coortei retrospective a fost echivalată cu populația studiului pivot și a provenit dintr-un studiu retrospectiv privind istoria naturală a bolii Pompe (n=42) la pacienți cu debut precoce. Pacienții au fost randomizați în vederea administrării fie a 20 mg/kg, fie a 40 mg/kg o dată la interval de două săptămâni, pe parcursul unei perioade de 52 săptămâni. După o perioadă minimă de 52 de săptămâni, 16 din acești 18 pacienți au fost înrolați într-o extensie a studiului, pentru continuarea tratamentului cu aceeași doză, pe parcursul unei perioade totale de până la trei ani (150 de săptămâni).

Criteriul final principal de evaluare a fost proporția pacienților care au supraviețuit și au fost independenți de suportul ventilator administrat invaziv. Totuși, perioada de supraviețuire fără ventilație administrată invaziv nu a fost înregistrată la cohorta retrospectivă netratată și o comparație a acestui criteriu final de evaluare nu este posibilă. După 52 de săptămâni de tratament, toți cei 18 pacienți tratați cu Myozyme au supraviețuit și 15 dintre acești 18 pacienți au supraviețuit fără suport ventilator administrat invaziv, în timp ce 1 din 42 pacienți din cohorta retrospectivă netratată a supraviețuit până la 18 luni. Doi pacienți au decedat și nu au fost incluși în extensia studiului. După 104 săptămâni de tratament, toți cei 16 pacienți înrolați în extensia studiului supraviețuiseră și 10 dintre acești 16 pacienți nu necesitau suport ventilator administrat invaziv. La încheierea studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 60 și 150 de săptămâni; perioada medie de urmărire 119 săptămâni), 14 din 16 pacienți supraviețuiseră și 9 din 16 pacienți supraviețuiseră fără a necesita suport ventilator administrat invaziv. Un alt pacient a decedat după încheierea studiului și un altul după retragerea din studiu.

Compararea curbelor de supraviețuire de la momentul diagnosticării cu cohorta retrospectivă netratată a fost efectuată utilizând o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor. Pacienții tratați cu Myozyme au demonstrat o perioadă de supraviețuire prelungită comparativ cu perioada de supraviețuire a coortei retrospective netratate (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultate privind criteriul final de supraviețuire obținute cu ajutorul modelului de regresie al lui Cox

Pacienți tratați	Comparator retrospectiv de referință	Criteriu final de evaluare	Indicele de risc pentru efectul tratamentului	Interval de încredere 95%	Valoarea p
N=18	N=42	Supraviețuirea	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
<p>Notă: Rezultatele provin dintr-o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor, care include o covariabilă temporală și de asemenea vârsta la stabilirea diagnosticului și vârsta la debutul simptomelor.</p> <p>La momentul inițierii tratamentului, subiecții aveau vârsta de maxim 6 luni.</p> <p>Subiecții din cohorta retrospectivă netratată s-au născut în 1993 sau ulterior.</p>					

Indicii ecocardiografici ai cardiomiopatiei, măsurați ca o scădere a masei ventriculului stâng (MVS), s-au ameliorat. După 52 de săptămâni de tratament, MVS a scăzut față de momentul intrării în studiu, la toți cei 14 pacienți cu date disponibile și s-a încadrat în limite normale la 3 din 14 pacienți. După primul an (64 până la 130 de săptămâni) de tratament, MVS a scăzut în continuare la 8 pacienți. După 104 săptămâni de tratament, evaluările MVS au fost disponibile la 8 pacienți, la 5 dintre aceștia valorile scăzând până la limitele normale.

Conform măsurătorilor efectuate cu ajutorul scorurilor de performanță corespunzătoare vârstei din Scala Alberta a Motilității la Copii (Alberta Infant Motor Scale -AIMS), șapte din 18 pacienți au dobândit achiziții motorii pe parcursul studiului și - până la efectuarea ultimei evaluări din cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual cuprinse între 52 și 130 săptămâni; perioada medie de urmărire 94 de săptămâni) – dobândiseră autonomia locomotorie. Alți 4 pacienți au dobândit achiziții motorii pe parcursul studiului și - până la efectuarea ultimei evaluări din cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 78 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 110 săptămâni) – reușiseră să stea în șezut autonom, deși nu își puteau utiliza picioarele. Ceilalți 7 pacienți nu au dobândit achiziții motorii semnificative sau nu au fost capabili să le mențină și au prezentat o mișcare motorie foarte limitată până la efectuarea ultimei evaluări în cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 52 și 142 de săptămâni; perioada medie de urmărire 103 săptămâni).

După 52 săptămâni de tratament, 14 din 18 pacienți (77,8%) au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă situate pe aceeași percentilă sau pe o percentilă superioară (peste percentila 3), 14 din 15 (93,3%) pacienți au prezentat valori peste percentila 3 pentru lungime și 12 din 15 pacienți (80,0%) depășiseră percentila 3 pentru circumferința capului. În al doilea an de tratament, 15 din 17 pacienți au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă care au evoluat pe centile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 78 și 142 de săptămâni; perioada medie de urmărire 111 săptămâni), 10 din 16 pacienți au prezentat valori pentru lungime în funcție de vârstă care au evoluat pe centile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual cuprinse între 90 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 113 săptămâni) și 11 din 15 pacienți au prezentat valori pentru circumferința capului în funcție de vârstă care au evoluat pe centile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 90 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 110 săptămâni). La 104 săptămâni de tratament, toți cei 13 pacienți cu date disponibile au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă situate pe aceeași percentilă sau pe o percentilă superioară (peste percentila 3), toți cei 12 pacienți cu date disponibile au depășit percentila 3 pentru lungime și toți cei 12 pacienți cu date disponibile au depășit percentila 3 pentru circumferința capului.

Analizele eficacității nu au evidențiat diferențe semnificative între cele 2 grupuri de doze în ceea ce privește perioada de supraviețuire, perioada de supraviețuire fără suport ventilator administrat invaziv, perioada de supraviețuire fără orice tip de suport ventilator, scăderea MVS, ameliorarea parametrilor

de dezvoltare staturo-ponderală și dobândirea achizițiilor motorii. Pe baza acestor rezultate este recomandată doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni.

Boala Pompe cu debut precoce; studiu clinic la pacienți cu vârste de la 6 luni la 3,5 ani

De asemenea, un al doilea studiu clinic deschis a evaluat siguranța și eficacitatea Myozyme la 21 de pacienți prezentând în mod predominant o formă atipică a bolii Pompe cu debut precoce, cu vârste cuprinse între 6 luni și 3,5 ani la momentul inițierii tratamentului. Pacienților li s-a administrat Myozyme 20 mg/kg o dată la interval de 2 săptămâni timp de 52 de săptămâni, cu excepția a 8 pacienți care au primit 40 mg/kg după minim 26 de săptămâni de tratament. După încheierea celor 52 de săptămâni, toți pacienții au continuat tratamentul timp de peste 3 ani (168 de săptămâni, cu o durată mediană de 121 de săptămâni).

Criteriul final principal de evaluare urmărit în studiul pilot a fost proporția pacienților care au supraviețuit. După 52 de săptămâni de tratament, 16 din cei 21 de pacienți (76,2%) care au fost tratați cu Myozyme au supraviețuit. După 104 de săptămâni de tratament, 14 din cei 21 de pacienți (66,7%) au supraviețuit și 1 pacient a supraviețuit, dar a întrerupt participarea la studiu. Aceste proporții s-au menținut până la sfârșitul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 1 și 168 de săptămâni; perioada medie de urmărire 109 săptămâni). În cohorta retrospectivă netratată, 5 din 47 de pacienți (10,6%) pentru care datele au fost disponibile, au fost în viață la vârsta de 30 de luni (2,5 ani).

Perioada de supraviețuire la pacienții tratați a fost comparată cu perioada de supraviețuire la o cohortă retrospectivă similară de subiecți netratați, utilizând o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor (vezi tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultate privind criteriul final de supraviețuire utilizând modelul de regresie al lui Cox

Pacienți tratați	Comparator retrospectiv de referință	Criteriu final de evaluare	Indicele de risc pentru efectul tratamentului	Interval de încredere 95%	Valoarea p
N=21	N=48	Supraviețuirea	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
<p>Notă: Rezultatele provin dintr-o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor, care include o covariabilă temporală și de asemenea vârsta la stabilirea diagnosticului și vârsta la debutul simptomelor.</p> <p>La momentul inițierii tratamentului, subiecții aveau vârsta cuprinsă între 6 luni și 3,5 ani.</p> <p>Subiecții din cohorta retrospectivă netratată s-au născut în 1995 sau mai târziu.</p>					

Date suplimentare privind eficacitatea au arătat că, dintre cei 16 pacienți care nu necesitau suport ventilator administrat invaziv la momentul intrării în studiu, 7 și-au menținut starea după 104 săptămâni de tratament. Ceilalți 9 pacienți fie au decedat (5 pacienți), fie au devenit dependenți de suportul ventilator administrat invaziv (4 pacienți). Toți cei 5 pacienți care beneficiau de suport ventilator administrat invaziv la momentul intrării în studiu au continuat să necesite ventilație pe toată durata studiului (4 pacienți au supraviețuit până după săptămâna 104, iar unul a decedat).

După 52 de săptămâni de tratament, MVS a scăzut față de valoarea inițială la toți cei 12 pacienți cu date disponibile și s-a încadrat în limite normale la 6 din 12 pacienți. După primul an (58 până la 168 de săptămâni) de tratament, MVS a scăzut în continuare la 9 din 12 pacienți cu date disponibile. La 104 săptămâni de tratament, evaluările MVS au fost disponibile la 10 pacienți, dintre care la 9 scăzuseră până la valori în limite normale.

După 52 de săptămâni de tratament, 3 din cei 8 pacienți cu date disponibile au dobândit achiziții motorii față de momentul inițial, potrivit măsurătorilor efectuate cu ajutorul scorurilor brute și al scorurilor de performanță corespunzătoare vârstei de la momentul inițial, în AIMS. Șase din cei 11 pacienți cu date disponibile au continuat să dobândească achiziții motorii după săptămâna 52 (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 58 și 168 de săptămâni; perioada medie

de urmărire 121 săptămâni), inclusiv 3 pacienți cu capacitate de deplasare și 3 pacienți numai cu capacitate funcțională de a sta în șezut, manifestate până la ultima vizită în cadrul studiului. Restul de 5 pacienți nu au prezentat nicio modificare semnificativă la nivelul dezvoltării motorii după săptămâna 52 (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 104 și 168 de săptămâni; perioada medie de urmărire 140 săptămâni), inclusiv 4 pacienți fără capacități motorii semnificative în oricare dintre pozițiile evaluate și 1 pacient care prezintă doar capacitatea funcțională de a sta în șezut, manifestate până la ultima vizită în cadrul studiului.

Marea majoritate a pacienților cu boală Pompe cu debut precoce, tratați cu Myozyme, prezintă o ameliorare a funcției cardiace, precum și stabilizarea sau ameliorarea parametrilor de dezvoltare staturo-ponderală. Totuși, răspunsurile motorii și respiratorii la tratament au prezentat un grad mai ridicat de variabilitate. Pacienții cu boală Pompe cu debut precoce care au dobândit achiziții motorii au prezentat o menținere mai bună a funcției motorii și un conținut mai scăzut de glicogen în mușchiul cvadriceps la momentul intrării în studiu. Este de remarcat faptul că o proporție mai mare de pacienți cu rezultate motorii mai bune prezintă stabilitate sau ameliorare a parametrilor de dezvoltare staturo-ponderală (greutate), în timp ce marea majoritate a pacienților, indiferent de rezultatele lor motorii sau de caracteristicile de la momentul intrării în studiu, prezintă o regresie a cardiomiopatiei, măsurată cu ajutorul modificărilor scorului Z corespunzător MVS.

Datele, în ansamblul lor, sugerează faptul că diagnosticarea și tratamentul precoce, în stadiul inițial al bolii, pot fi decisive pentru obținerea celor mai bune rezultate la acești pacienți cu debut precoce al bolii.

Boala Pompe cu debut tardiv; studiu clinic pivot

Siguranța și eficacitatea Myozyme au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 90 de pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, a căror vârstă a fost cuprinsă între 10 și 70 de ani la inițierea tratamentului și care nu au mai fost tratați cu terapie de substituție enzimatică. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat Myozyme 20 mg/kg (n=60) sau placebo (n=30) o dată la interval de două săptămâni, timp de 78 de săptămâni (18 luni).

Criteriile principale coroborate de evaluare a rezultatelor privind eficacitatea au fost reprezentate de distanța (exprimată în metri) parcursă în 6 minute (testul de mers timp de 6 minute TM6M) și CVF (Capacitatea vitală forțată) exprimată procentual din valoarea prezisă, determinată în poziția șezând. După 78 de săptămâni, pacienții tratați cu Myozyme au prezentat o îmbunătățire a distanței parcurse conform TM6M și stabilizarea funcției pulmonare măsurată cu ajutorul CVF exprimate procentual din valoarea prezisă, comparativ cu pacienții din grupul tratat cu placebo. Distanța parcursă pe jos în 6 minute a crescut cu o valoare mediană de 15,0 metri în cazul pacienților cărora li s-a administrat Myozyme și a scăzut cu o valoare mediană de 7,5 metri la pacienții cărora li s-a administrat placebo, indicând un efect terapeutic semnificativ statistic al Myozyme comparativ cu placebo ($p=0,0283$). CVF exprimată procentual din valoarea prezisă s-a modificat cu o valoare mediană de 0,0 pentru pacienții cărora li s-a administrat Myozyme și a scăzut cu o valoare mediană de 3% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo, indicând un efect terapeutic statistic semnificativ ($p=0,0026$). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Modificări față de valorile la momentul inițial: rezultate de eficacitate în studiul controlat cu placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Testul de mers timp de 6 minute (metri)			
Valori inițiale înainte de tratament	Medie ± AS Mediană	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Săptămâna 78/Ultima observație	Medie ± AS Mediană	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Modificări de la momentul inițial până la Săptămâna 78/Ultima observație*	Medie ± AS Mediană	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Testul Wilcoxon-Mann-Whitney	Valoare p	0,0283	
Capacitatea vitală forțată (exprimată procentual din valoarea prezisă)			
Valori inițiale înainte de tratament	Medie ± AS Mediană	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Săptămâna 78/Ultima observație	Medie ± AS Mediană	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Modificări de la momentul inițial până la Săptămâna 78/Ultima observație*	Medie ± AS Mediană	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Testul Wilcoxon-Mann-Whitney	Valoare p	0,0026	
*Un pacient la care nu existau date după momentul inițial a fost exclus din analize.			

Boala Pompe cu debut tardiv; alte studii și analize clinice

Au fost efectuate trei studii independente, deschise, cu un singur braț de tratament cu Myozyme, inițiate de investigator:

- Un studiu efectuat în Italia, care a înrolat 74 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă de urmărire de până la 48 de luni.
- Un studiu efectuat în Germania, care a înrolat 38 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă de urmărire de 36 de luni.
- Un studiu efectuat în Olanda, care a înrolat 69 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă mediană de urmărire de 23 de luni.

Aceste trei studii efectuate cu Myozyme (cu o perioadă de urmărire de cel puțin 3 ani în două dintre studii și cu o perioadă mediană de 23 de luni în celălalt studiu) au sugerat stabilizarea sau îmbunătățirea funcției motorii și stabilizarea funcției pulmonare.

În studiul descris mai sus, efectuat la 69 de pacienți din Olanda, Myozyme a determinat o îmbunătățire a forței musculare. Cu toate acestea, funcția musculară s-a îmbunătățit numai la pacienții independenți de scaunul rulant și la cei cu oboseală musculară mai puțin pronunțată.

În alte două studii clinice deschise, cu o perioadă de urmărire de 24 de luni, efectuate cu Myozyme, zece pacienți cu o formă severă de boală Pompe cu debut tardiv (afectare musculară moderată până la severă și ventilație asistată) au prezentat un răspuns variabil în ceea ce privește parametrii funcțiilor motorie și respiratorie, în majoritatea cazurilor sub formă de îmbunătățire moderată (AGLU03105, AGLU04107).

Un studiu clinic deschis a evaluat siguranța și eficacitatea Myozyme la 5 pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, cu vârste cuprinse între 5 și 15 ani în momentul inițierii tratamentului (AGLU02804). Pacienților li s-a administrat Myozyme în doză de 20 mg/kg la interval de 2 săptămâni, timp de 26 de

săptămâni. Toți pacienții se deplasau liber și – cu singură excepție – nici un pacient nu a necesitat nicio formă de suport ventilator (1 pacient a necesitat ventilație nocturnă administrată non-invaziv). Din cei 3 pacienți cu afectare pulmonară semnificativă la momentul selecției/intrării în studiu (Capacitate vitală forțată exprimată procentual din valoarea prezisă în poziția șezând, cuprinsă între 58 și 67%), doi pacienți au prezentat ameliorări semnificative clinic ale CVF (+11,5% și +16,0%) în poziția șezând până în săptămâna 26. Evaluarea funcției motorii a furnizat rezultate disparate.

Zece pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv avansată (adică 10/10 pacienți imobilizați în scaunul rulant și 9/10 pacienți dependenți de ventilator), cu vârste cuprinse între 9 și 54 ani, au fost tratați în programe de acces extins cu alfa alglucozidază administrată în doză de 20-40 mg/kg la interval de 2 săptămâni, pe perioade variate de timp, cuprinse între 6 luni și 2,5 ani. Beneficiile pulmonare observate la pacienți au inclus o ameliorare semnificativă clinic a CVF de 35% la un pacient și reduceri semnificative ale necesarului de suport ventilator exprimat în număr de ore, în cazul a 2 pacienți. La unii pacienți au fost observate beneficii ale tratamentului privind funcția motorie, inclusiv redobândirea abilităților motorii pierdute. Un singur pacient nu a mai necesitat utilizarea scaunului rulant. La acest grup de pacienți, s-a observat, de asemenea, un răspuns variabil din perspectiva funcției motorii.

Registrul Pompe

Medicii și profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să înregistreze pacienții care sunt diagnosticați cu boala Pompe la www.PompeRegistry.com. Datele despre pacienți vor fi colectate în mod anonim în acest Registru. Obiectivele „Registrului Pompe” sunt o mai bună înțelegere a bolii Pompe și monitorizarea pacienților și a răspunsului lor la terapia de substituție enzimatică pe parcursul evoluției bolii, cu scopul final de a ameliora rezultatele clinice ale acestor pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Boala Pompe cu debut precoce

Într-un studiu pivot ce a inclus 18 pacienți, farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost evaluată la 15 pacienți cu boală Pompe cu debut precoce (toți cu vârste sub 6 luni la momentul inițierii tratamentului) cărora li s-au administrat doze de 20 mg/kg sau 40 mg/kg alfa alglucozidază în perfuzie cu durate de aproximativ 4 până la respectiv 6,5 ore.

Distribuție și eliminare

După prima și a șasea perfuzie cu Myozyme, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) s-a încadrat între 178,2 și 263,7 $\mu\text{g/ml}$ pentru grupurile la care s-a administrat doza de 20 mg/kg și respectiv 40 mg/kg. Valoarea medie a ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice (ASC_{∞}) s-a încadrat între 977,5 și 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ pentru grupurile care au primit doza de 20 mg/kg și respectiv 40 mg/kg. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic (CL) a fost de 21,4 ml/kg și oră, iar valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru farmacocinetic (V_{ss}) a fost de 66,2 ml/kg pentru ambele grupuri de doze, cu variabilitate scăzută între subiecți, de 15% și respectiv 11%. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost de 2,75 ore pentru cele două grupuri de doze.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica a fost proporțională cu doza și nu s-a modificat în timp.

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost, de asemenea, evaluată într-un studiu separat la 21 de pacienți cu boală Pompe cu debut precoce (toți cu vârste cuprinse între 6 luni și 3,5 ani la momentul inițierii tratamentului) cărora li s-au administrat doze de 20 mg/kg alfa alglucozidază. La 12 pacienți cu date disponibile, ASC_{∞} și C_{max} au fost aproximativ echivalente cu cele observate pentru grupul tratat cu doza de 20 mg/kg din studiul pivot. $T_{1/2}$ de aproximativ 2-3 ore a fost, de asemenea, similar la acest grup de pacienți.

Boala Pompe cu debut tardiv

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost evaluată într-un studiu la 5 pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, cu vârste cuprinse între 6 și 15 ani, cărora li s-au administrat 20 mg/kg alfa alglucozidază la interval de 2 săptămâni. Nu s-a constatat nicio diferență între profilul farmacocinetic al alfa alglucozidazei la pacienții cu debut juvenil tardiv al bolii, comparativ cu pacienții cu debut precoce al bolii.

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost studiată în cadrul unei analize populaționale la 32 de pacienți cu boala Pompe cu debut tardiv și vârsta cuprinsă între 21 și 70 de ani, proveniți din studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cărora li s-a administrat Myozyme în doză de 20 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Valorile ASC_{∞} și C_{max} au fost similare la vizitele efectuate în săptămâna 0, 12 și 52, indicând că proprietățile farmacocinetice ale alfa alglucozidazei nu au fost dependente de timp (tabelul 5).

Distribuție și eliminare

Tabelul 5: proprietățile farmacocinetice ale alfa alglucozidazei după o doză unică și după 12 și respectiv 52 de săptămâni de terapie

Parametru	Săptămâna 0	Săptămâna 12	Săptămâna 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
ASC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/kg și oră)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
Vss (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Timp efectiv de înjumătățire plasmatică (ore)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Nu s-a dovedit că anticorpii de tip IgG față de alfa alglucozidază au influențat proprietățile farmacocinetice. La 5 pacienți cu rezultate pozitive la testul de inhibiție a absorbției celulare a enzimei au fost observate o valoare medie crescută a clearance-ului, o valoare medie crescută a ASC_{∞} și o valoare medie scăzută a C_{max} . Cu toate acestea, nu a existat o legătură aparentă între inhibiția absorbției și criteriile finale principale coroborate de evaluare a eficacității (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și după doze repetate. Nu au fost observate rezultate adverse semnificative privind dezvoltarea embriofetală în cadrul unui studiu embriofetal efectuat la șoarece și iepure și, de asemenea, nu s-au observat reacții adverse semnificative asupra fertilității și asupra dezvoltării embrionare precoce într-un studiu efectuat la șoarece. În cadrul studiului privind dezvoltarea embriofetală efectuat la iepure, după administrarea de Myozyme (10-40 mg/kg/zi) concomitent cu difenhidramină, s-a observat o creștere a incidenței avorturilor spontane și a nașterilor premature în relație cu tratamentul. Acest efect este atribuit parțial toxicității materne, întrucât s-a observat o scădere semnificativă a consumului de hrană și a creșterii ponderale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339)
Fosfat de disodiu heptahidrat (E339)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

50 mg pulbere într-un flacon (sticlă de tip 1) cu un dop (butil siliconat) și un sigiliu (aluminiu) cu un capac „flip-off” (plastic). Mărimi de ambalaj de 1, 10 și 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Myozyme trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrat prin perfuzie intravenoasă. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, în special cu cele referitoare la asepsie.

Din cauza naturii proteice a medicamentului, în soluția reconstituită și în pungile de perfuzie finale se pot forma particule. De aceea, pentru administrare trebuie utilizat un filtru în linie de 0,2 microni, cu legare redusă a proteinelor. S-a demonstrat că utilizarea unui filtru în linie de 0,2 microni îndepărtează particulele vizibile și nu determină o pierdere aparentă de proteine sau activitate.

Stabiliți numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza schemei de tratament individual a pacientului (mg/kg) și scoateți flacoanele necesare din frigider, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Myozyme este destinat unei singure utilizări.

Utilizarea tehnicii aseptice

Reconstituirea

Reconstituiți fiecare flacon cu 50 mg Myozyme cu 10,3 ml apă pentru preparate injectabile. Adăugați apa pentru preparate injectabile prin picurare lentă pe peretele flaconului și nu direct pe medicamentul liofilizat. Înclinați și rotiți ușor fiecare flacon. Nu răsturnați, învârtiți sau agitați flaconul. Volumul reconstituit este de 10,5 ml, conține 5 mg/ml și are aspectul unei soluții limpezi, incoloră până la galben pal, care poate conține particule sub formă de benzi albe subțiri sau fibre transparente. Efectuați imediat după reconstituire o verificare a flacoanelor pentru a detecta particule sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă în timpul verificării imediate observați particule străine, altele decât cele descrise mai sus sau modificarea culorii acesteia. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,2.

După reconstituire, este recomandat să diluați imediat soluția din flacoane (vezi mai jos).

Diluarea

Când este reconstituită conform indicațiilor de mai sus, soluția reconstituită în flacon conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml. Volumul reconstituit permite extragerea exactă a 10,0 ml (echivalent cu 50 mg) din fiecare flacon. Apoi soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, după cum urmează: Se extrage lent soluția reconstituită din fiecare flacon, până la obținerea volumului corespunzător dozei pacientului. Concentrația finală recomandată a alglucozidazei din pungile de perfuzie se încadrează între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Se elimină aerul din punga de perfuzie. De asemenea, se elimină un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de soluție reconstituită Myozyme cu care va fi înlocuit. Se injectează lent volumul de soluție reconstituită Myozyme direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se răstoarnă sau se masează ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția diluată. A nu se scutura sau agita excesiv punga de perfuzie.

Soluția finală pentru perfuzie trebuie administrată cât mai curând posibil după preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/333/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 martie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 martie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, SUA
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgia

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Marea Britanie
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alfa alglucozidază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alfa alglucozidază 50 mg.

După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază 5 mg/ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Manitol (E421)
Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339)
Fosfat de disodiu heptahidrat (E339)
Polisorbat 80 (E433)
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon
pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane
pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
25 flacoane
pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Destinat unei singure administrări
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (la 2°C-8°C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de medicament neutilizat trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Alfa alglucozidază
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, PE VOLUM SAU PE UNITATEA DE DOZAJ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider (la 2°C-8°C).
Genzyme Europe B.V.-NL

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Alfa alglucozidază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Myozyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myozyme
3. Cum se administrează Myozyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Myozyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Myozyme și pentru ce se utilizează

Myozyme este utilizat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor indiferent de vârstă, cu diagnostic confirmat de boală Pompe.

Persoanele cu boală Pompe au în cantitate scăzută o enzimă numită alfa-glucozidază. Această enzimă ajută organismul să țină sub control cantitatea de glicogen (un tip de carbohidrat). Glicogenul furnizează energie corpului, însă, în cazul bolii Pompe, cantitatea de glicogen poate crește prea mult.

Myozyme conține o enzimă artificială, numită alfa alglucozidază – aceasta poate înlocui enzima naturală, care lipsește în cazul bolii Pompe.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myozyme

Nu utilizați Myozyme:

Dacă ați manifestat reacții alergice (de hipersensibilitate) la alfa alglucozidază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), care v-au pus viața în pericol și dacă reluarea administrării medicamentului nu a reușit. Simptomele reacțiilor alergice care vă pot pune viața în pericol includ, dar nu se limitează la, tensiune arterială scăzută, frecvență foarte crescută a bătăilor inimii, dificultate la respirație, vărsături, umflare a feței, blânde (urticarie) sau erupții trecătoare pe piele.

Atenționări și precauții

Dacă sunteți tratat cu Myozyme, puteți prezenta o reacție asociată perfuziei în timp ce vi se administrează medicamentul sau în următoarele ore după perfuzie. O astfel de reacție implică diferite simptome, cum sunt tensiunea arterială scăzută, disconfort toracic, senzație de constricție la nivelul gâtului, umflare a feței, buzelor sau limbii (angioedem), blânde (urticarie), amețeli, erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, greață, vărsături, tuse și bronhospasm (vezi pct. 4 pentru o prezentare generală a tuturor reacțiilor asociate perfuziei). O reacție asociată perfuziei poate fi câteodată foarte severă. Dacă manifestați o astfel de reacție, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să vi se administreze tratament prealabil cu medicamente pentru prevenirea unei reacții alergice (de exemplu antihistaminice și/sau corticosteroizi) sau pentru a reduce febra (antipiretice).

În studii, medicii au utilizat medicamente pentru a suprima sistemul imunitar în vederea reducerii formării de anticorpi. Deoarece aveți boala Pompe, prezentați un risc de a face o infecție severă a căilor respiratorii sau a plămânilor. Utilizarea acestor medicamente pentru suprimarea sistemului imunitar poate crește suplimentar acest risc.

Dacă vă apar leziuni ulceroase severe pe piele, informați medicul dumneavoastră. Dacă vă apar edeme la nivelul membrelor inferioare sau aveți edem generalizat, informați medicul dumneavoastră. Medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea administrării Myozyme și inițierea tratamentului medical corespunzător. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze riscurile și beneficiile reluării administrării de Myozyme.

Myozyme împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu există experiență de utilizare a Myozyme la femei gravide. Nu trebuie să vi se administreze Myozyme în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Se recomandă să încetați alăptarea când vi se administrează Myozyme. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aveți grijă când conduceți vehicule sau utilizați unelte sau utilaje la puțin timp după perfuzia de Myozyme, deoarece puteți avea amețeli.

Myozyme conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Myozyme

Myozyme vi se va administra sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Pompe.

Doza care vi se va administra este determinată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza de Myozyme recomandată este de 20 mg pe kg de greutate corporală. Vi se va administra o dată la două săptămâni.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza de Myozyme recomandată pentru copii și adolescenți este aceeași ca și în cazul adulților.

Instrucțiuni pentru utilizare corespunzătoare

Myozyme este administrat prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă). Este furnizat sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă pentru preparate injectabile, înainte de administrare.

Dacă vi se administrează mai mult Myozyme decât trebuie

Nu există experiență cu privire la supradozajul de Myozyme.

Dacă uitați să utilizați Myozyme

Dacă ați omis o perfuzie, vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost observate, mai ales, în timp ce pacienților le era administrat medicamentul sau la scurt timp după aceea („reacții asociate perfuziei”). Unele dintre aceste reacții adverse asociate perfuziei au fost grave sau au pus viața în pericol. La anumiți pacienți, au fost raportate reacții care au pus viața în pericol, inclusiv reacții alergice generalizate foarte severe și șoc anafilactic. Simptomele unor astfel de reacții includ tensiune arterială scăzută, frecvență foarte crescută a bătăilor inimii, dificultate la respirație, vărsături, umflare a feței, buzelor sau limbii, blânde (urticarie) sau erupții trecătoare pe piele. Anumiți pacienți au prezentat reacții adverse asociate perfuziei sub formă de simptome asemănătoare gripei, care au durat câteva zile după terminarea perfuziei.

Dacă manifestați o astfel de reacție, vă rugăm **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**. Este posibil să vi se administreze tratament prealabil cu medicamente pentru prevenirea unei reacții alergice (de exemplu antihistaminice și/sau corticosteroizi) sau pentru a reduce febra (antipiretice).

Foarte frecvente: pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane

- Urticarie
- Erupții trecătoare pe piele
- Creștere a frecvenței bătăilor inimii
- Înroșire a feței
- Febră sau temperatură ridicată a corpului
- Tuse
- Creștere a frecvenței respiratorii
- Vărsături
- Cantitate scăzută de oxigen în sânge

Frecvente: pot apărea la 1 din 10 persoane

- Paloare
- Creștere a tensiunii arteriale sau tensiune arterială mare
- Colorație albăstruie a pielii
- Frisoane
- Agitație
- Tremor
- Durere de cap
- Furnicături
- Durere sau reacții locale la locul de administrare a perfuziei
- Amețeli
- Iritabilitate
- Mâncărimi ale pielii
- Senzație de a vărsa
- Umflare a feței, umflare a gâtului sau asocierea severă a umflării feței, gâtului și limbii, din cauza unei reacții alergice severe
- Umflare a brațelor și picioarelor
- Greață
- Disconfort toracic
- Senzație de constricție la nivelul gâtului
- Diaree
- Oboseală
- Dureri musculare
- Spasme musculare
- Leziuni ulceroase severe ale pielii
- Înroșire a pielii

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- Umflarea a zonei din jurul ochilor
- Sunete respiratorii anormale, inclusiv șuierături
- Dificultate la respirație (inclusiv senzație de lipsă de aer)
- Extremități reci (de exemplu mâini, picioare)
- Tensiune arterială mică
- Îngustare a vaselor de sânge, care determină diminuarea fluxului sanguin
- Constricție bruscă a bronhiilor, care limitează intrarea și ieșirea aerului din plămâni (bronhospasm)
- Senzație de căldură
- Transpirație abundentă
- Lăcrimare
- Piele marmorată
- Neliniște
- Respirație șuierătoare
- Scădere a frecvenței bătăilor inimii
- Stop cardiac
- Dureri în piept (dar nu la nivelul inimii)
- Inflamația membranei care acoperă ochiul și pleoapa
- Dureri abdominale
- Dureri articulare
- Întreruperea temporară sau oprirea bruscă a respirației
- Pierdere de proteine prin urină
- Sindrom nefrotic: edeme la nivelul membrelor inferioare, edem generalizat și pierdere de proteine prin urină
- Umflarea și îngroșarea pielii la locul de administrare a perfuziei, în caz de scurgere a medicamentului înafara vaselor de sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Myozyme

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Myozyme

- Substanța activă este alfa alglucozidaza. Un flacon conține alfa alglucozidază 50 mg. După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.
- Celelalte componente sunt
 - manitol (E421),
 - dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339),
 - fosfat de disodiu heptahidrat (E339),
 - polisorbat 80 (E433).

Cum arată Myozyme și conținutul ambalajului

Myozyme se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (50 mg/flacon). Fiecare ambalaj conține: 1, 10 sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pulberea este albă până la aproape albă. După reconstituire, este o soluție limpede, incoloră până la galben pal, care poate conține particule. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

Italia

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare – reconstituire, diluare și administrare

Myozyme trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrat prin perfuzie intravenoasă. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, în special cu cele referitoare la asepsie.

Din cauza naturii proteice a medicamentului, în soluția reconstituită și în pungile de perfuzie finale se pot forma particule. De aceea, pentru administrare trebuie utilizat un filtru în linie de 0,2 microni, cu legare redusă a proteinelor. S-a demonstrat că utilizarea unui filtru în linie de 0,2 microni îndepărtează particulele vizibile și nu determină o pierdere aparentă de proteine sau activitate.

Stabiliți numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza schemei de tratament individual a pacientului (mg/kg) și scoateți flacoanele necesare din frigider, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Myozyme este destinat unei singure utilizări.

Utilizarea tehnicii aseptice**• Reconstituire**

Reconstituiți fiecare flacon cu 50 mg Myozyme cu 10,3 ml de apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac al cărui diametru nu trebuie să depășească mărimea 20G. Adăugați apa pentru preparate injectabile prin picurare lentă pe peretele flaconului și nu direct pe medicamentul liofilizat. Înclinați și rotiți ușor fiecare flacon. Nu răsturnați, învârtiți sau agitați flaconul. Volumul reconstituit este de 10,5 ml, conține 5 mg enzimă/ml și are aspectul unei soluții limpezi, incoloră până la galben pal, care poate conține particule sub formă de benzi albe subțiri sau fibre transparente. Efectuați imediat după reconstituire o verificare a flacoanelor pentru a detecta particule sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă în timpul verificării imediate observați particule străine altele decât cele descrise mai sus, sau modificarea culorii acestora. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,2.

După reconstituire, este recomandat să diluați imediat soluția din flacoane (vezi mai jos).

- **Diluare**

Când este reconstituită conform indicațiilor de mai sus, soluția reconstituită în flacon conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml. Volumul reconstituit permite extragerea exactă a 10,0 ml (echivalent cu 50 mg) din fiecare flacon. Apoi soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, după cum urmează: Extrageți lent soluția reconstituită din fiecare flacon, până la obținerea volumului corespunzător dozei pacientului, utilizând o seringă prevăzută cu un ac al cărui diametru nu trebuie să depășească mărimea 20G. Concentrația finală recomandată de alfa alglucozidază în pungile de perfuzie se încadrează între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Eliminați aerul din punga de perfuzie. De asemenea, eliminați un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de soluție reconstituită Myozyme cu care va fi înlocuit. Injectați lent volumul de soluție reconstituită Myozyme direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Răsturnați sau masați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția diluată. Nu scuturați sau agitați excesiv punga de perfuzie.

Soluția finală pentru perfuzie trebuie administrată cât mai curând posibil după preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

- **Administrare**

Este recomandată începerea administrării soluției diluate în interval de trei ore. Timpul total dintre reconstituire și finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească 24 de ore.

Doza de Myozyme recomandată este de 20 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la interval de 2 săptămâni.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră.