

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka obsahuje 50 mg alfa- $\alpha$ -glukozidázy.

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 5 mg alfa- $\alpha$ -glukozidázy\* na ml a po zriedení sa koncentrácia pohybuje medzi 0,5 až 4 mg/ml.

\*Ľudská kyslá  $\alpha$ -glukozidáza sa vytvára v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až žltobiely prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Myozyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) u pacientov s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby (deficit kyslej  $\alpha$ -glukozidázy).

Myozyme je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov každého veku.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Myozyme sa má uskutočniť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou alebo s inými dedičnými metabolickými a neuromuskulárnymi chorobami.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka alfa- $\alpha$ -glukozidázy je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne .

Odpoveď pacienta na liečbu sa má pravidelne hodnotiť na základe komplexného hodnotenia všetkých klinických prejavov ochorenia.

#### *Pediatrická populácia a starší ľudia*

Neexistujú žiadne dôkazy, na základe ktorých by sa vyžadovali zvláštne opatrenia pri podávaní lieku Myozyme pediatrickým pacientom každého veku alebo starším ľuďom.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Myozyme sa nehodnotila u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Pre týchto pacientov nie sú odporúčané žiadne osobitné dávkovacie režimy.

### Spôsob podania

Myozyme sa má podávať ako intravenózna infúzia.

Rýchlosť infúzie sa má postupne zvyšovať. Odporúča sa začať podávanie infúzie pri rýchlosti 1 mg/kg/h a rýchlosť podávania postupne zvyšovať (ak sa nepozorujú žiadne reakcie súvisiace s infúziou) o 2 mg/kg/h každých 30 minút, až kým sa nedosiahne maximálna rýchlosť podávania 7 mg/kg/h. Reakcie súvisiace s podávaním infúzie sú popísané v časti 4.8.

Pokyny na prípravu a nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Život ohrozujúca precitlivosť (anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 pri neúspešnej opätovnej stimulácii (pozri časti 4.4 a 4.8).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Precitlivosť/anafylaktické reakcie

U infantilných pacientov a pacientov s neskorým nástupom Pompeho choroby bol po podaní infúzie Myozyme hlásený vznik závažných a život ohrozujúcich anafylaktických reakcií, vrátane anafylaktického šoku (pozri časť 4.8). Z dôvodu týchto možných závažných reakcií súvisiacich s infúziou Myozyme je potrebné, aby pri podávaní Myozyme boli vždy k dispozícii primerané podporné zdravotnícke prostriedky na záchranu života, vrátane vybavenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu. V prípade závažnej precitlivosti alebo anafylaktických reakcií sa má zvážiť okamžité ukončenie podávania infúzií lieku Myozyme a začatie primeranej liečby. Postupovať sa má podľa aktuálnych zdravotníckych štandardov pre akútnu liečbu anafylaktických reakcií.

#### Reakcie súvisiace s infúziou

Približne u polovice pacientov liečených liekom Myozyme v štúdiách u pacientov s nástupom ochorenia v ranom detstve a 28 % pacientov liečených Myozymom v klinickej štúdii s neskorým nástupom ochorenia sa vyvinuli reakcie súvisiace s infúziou (IAR-Infusion Associated Reactions). IAR sú definované ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ku ktorej dôjde počas podávania infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po skončení podávania infúzie. Niektoré reakcie boli závažné (pozri časť 4.8). U pacientov s nástupom ochorenia v ranom detstve, ktorí boli liečení vyššími dávkami (40 mg/kg), sa častejšie vyskytujú príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. Zdá sa, že pacientom s nástupom ochorenia v ranom veku, u ktorých sa vyvinú vyššie titre IgG protilátok, hrozí zvýšené riziko častejších IAR. Riziko vzniku reakcií súvisiacich s infúziou pri podávaní Myozymu sa zdá byť vyššie u pacientov s akútnym ochorením (napr. zápal pľúc, sepsa). Pred podaním Myozymu je potrebné starostlivo posúdiť klinický stav pacienta. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní a všetky prípady výskytu reakcií súvisiacich s infúziou, oneskorených reakcií a možných imunologických reakcií majú byť hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii.

Pacienti, u ktorých sa v minulosti vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (a najmä anafylaktické reakcie), majú byť pri opakovanom podávaní Myozymu starostlivo sledovaní (pozri časti 4.3 a 4.8). Mierne alebo prechodné účinky obyčajne nevyžadujú liečebný zásah alebo prerušenie infúzie. Zníženie rýchlosti podávania infúzie, dočasné prerušenie podávania infúzie alebo premedikácia (obvykle pomocou perorálnych antihistaminík, antipyretík alebo kortikosteroidov) sú dostatočnými opatreniami na zvládnutie väčšiny týchto reakcií. Reakcie na infúziu sa môžu objaviť kedykoľvek počas podávania infúzie Myozymu alebo obvykle do 2 hodín po podávaní, obzvlášť pri vyšších rýchlostiach podávania infúzie.

U pacientov s pokročilým štádiom Pompeho choroby môžu byť zhoršené funkcie srdcového a dýchacieho systému, a môžu mať preto predpoklady pre vyššie riziko vzniku závažných komplikácií spôsobených reakciami súvisiacimi s infúziou. Títo pacienti by preto mali byť počas podávania Myozyme dôkladnejšie sledovaní.

### Imunogénnosť

V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov do 3 mesiacov po začatí liečby vyvinuli protilátky IgG proti alfa-*glukozidáze*. U väčšiny pacientov liečených Myozymom sa preto dá očakávať tvorba protilátok (sérokonzverzia). U pacientov s nástupom ochorenia v ranom veku, ktorí boli liečení vyššími dávkami (40 mg/kg), existuje tendencia k vyššej koncentrácii IgG protilátok. Medzi začiatkom výskytu reakcií súvisiacich s infúziou a časom tvorby protilátok IgG sa nepredpokladá žiadny vzťah. U obmedzeného počtu hodnotených pacientov s pozitívnou reakciou na protilátky IgG sa pozoroval ich inhibičný účinok pri testoch *in vitro*. Z dôvodu zriedkavosti ochorenia a obmedzených skúseností v súčasnosti nie je vplyv tvorby IgG protilátok na bezpečnosť a účinnosť liečby presne popísaný. Pravdepodobnosť neuspokojivého výsledku a vývoja vysokých a stabilných titrov IgG protilátok sa zdá byť vyššia u CRIM-negatívnych pacientov (krížovo reaktívny imunologický materiál; pacienti, u ktorých použitím analýzy Western Blot nebol detegovaný žiadny endogénny proteín GAA) ako u CRIM-pozitívnych pacientov (pacienti, u ktorých bol použitím analýzy Western Blot detegovaný endogénny proteín GAA). Vysoké a stabilné titry IgG protilátok sa však vyskytujú aj u niektorých CRIM-pozitívnych pacientov. Má sa za to, že neuspokojivý klinický výsledok a vznik vysokých a trvalých titrov IgG protilátok zapríčiňuje viacero faktorov. Pravidelne sa má kontrolovať titer protilátok IgG.

Pacienti, u ktorých dochádza k reakciám precitlivenosti, môžu byť testovaní aj na protilátky IgE proti alfa-*glukozidáze* a na iné mediátory anafylaxie. Zdá sa, že pacientom, u ktorých sa tvoria protilátky IgE proti alfa-*glukozidáze*, hrozí vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov pri opätovnom podávaní Myozyme (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu by títo pacienti mali byť počas podávania Myozyme dôslednejšie monitorovaní. Niektorí IgE pozitívni pacienti boli použitím Myozyme úspešne opätovne stimulovaní použitím nižšej rýchlosti infúzie pri nižších úvodných dávkach a pokračovali v užívaní Myozyme pod starostlivým klinickým dohľadom.

### Imunitné reakcie

Boli hlásené závažné kožné, eventuálne imunitné reakcie s alfa-*glukozidázou*, vrátane ulceratívnych a nekrotizujúcich kožných lézií (pozri časť 4.8). Nefrotický syndróm bol pozorovaný u niekoľkých pacientov s Pompeho chorobou liečených s alfa-*glukozidázou* a tých, ktorí mali vysoké titry IgG protilátok ( $\geq 102\ 400$ ) (pozri časť 4.8.). U týchto pacientov ukázala renálna biopsia ukladanie imunokomplexov. U pacientov nastalo zlepšenie po prerušení liečby. Preto sa odporúča vykonávať periodickú analýzu moču u pacientov s vysokými titrami IgG protilátok.

Počas prijímania alfa-*glukozidázy* majú byť pacienti sledovaní vzhľadom na známky a príznaky imunitných reakcií, zahŕňajúce kožu a iné orgány. Ak dôjde k imunitným reakciám, má sa zvážiť prerušenie podávania alfa-*glukozidázy* a začatie vhodnej medicínskej liečby. Po výskyte imunitných reakcií sa majú zvážiť riziká a prínosy opätovného podávania alfa-*glukozidázy*. Niektorým pacientom bola liečba úspešne opätovne nasadená a pokračovali v prijímaní alfa-*glukozidázy* pod prísny klinický dohľadom.

### Imunomodulácia

Pacienti s Pompeho chorobou sú vystavení riziku infekcií dýchacích ciest z dôvodu progresívnych účinkov tohto ochorenia na svaly dýchacích ciest. Malému počtu pacientov boli, v snahe znížiť alebo zabrániť rozvoju protilátok proti alfa-*glukozidáze*, podávané imunosupresívne látky v experimentálnom prostredí. U niektorých pacientov boli pozorované smrteľné alebo život ohrozujúce infekcie dýchacích ciest. Preto liečba pacientov s Pompeho chorobou imunosupresívnymi látkami môže ďalej zvyšovať riziko rozvoja závažných infekcií dýchacích ciest a odporúča sa ostražitosť.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií. Pretože sa jedná o rekombinantnú ľudskú bielkovinu, u alfa-*glukozidázy* sa nepredpokladajú liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní alfa-*glukozidázy* u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné, Myozyme sa nemá používať počas gravidity.

### Laktácia

Alfa-*glukozidáza* sa môže vylučovať do materského mlieka. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch alfa-*glukozidázy* v materskom mlieku na novorodencov, odporúča sa počas používania Myozymu prerušiť dojčenie.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch alfa-*glukozidázy* na fertilitu. Predklinické údaje neodhalili žiadne závažné nežiaduce nálezy (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže závrat bol hlásený ako reakcia súvisiaca s infúziou, toto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v deň infúzie.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

#### *Pompeho choroba s nástupom ochorenia v ranom veku*

Pri klinických skúškach sa 39 pacientov s nástupom ochorenia v ranom veku liečilo Myozymom počas doby viac ako tri roky (168 týždňov s mediánom 121 týždňov; pozri časť 5.1). Väčšina nežiadúcich reakcií hlásených u týchto pacientov, bola spôsobená prejavmi Pompeho choroby a nie v súvislosti s podávaním Myozymu. Nežiaduce účinky zaznamenané najmenej u 2 pacientov sú uvedené v tabuľke 1, klasifikované podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie boli väčšinou miernej až strednej intenzity a takmer všetky sa objavili počas podávania infúzie alebo v priebehu 2 hodín po skončení podávania infúzie (reakcie súvisiace s infúziou). Závažné reakcie súvisiace s infúziou zahrňovali žihľavku, chrapot, tachykardiu, znížené zásobovanie kyslíkom, bronchospazmus, zrýchlené dýchanie, periorbitálny edém a hypertenziu.

#### *Neskorší nástup Pompeho choroby*

V placebom kontrolovanej štúdií trvajúcej 78 týždňov bolo 90 pacientov s neskorým nástupom Pompeho choroby vo veku od 10 do 70 rokov liečených Myozyme alebo placebom randomizovaných v pomere 2:1 (pozri časť 5.1). Celkovo boli počty pacientov trpiacich nežiaducimi reakciami a závažnými nežiaducimi reakciami porovnateľné v oboch skupinách. Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli nežiaduce účinky spojené s infúziou. Nežiaduce účinky boli pozorované s mierne väčšou početnosťou v skupine užívajúcej Myozyme ako v skupine užívajúcej placebo (28 % resp. 23 %). Väčšina týchto reakcií nebola závažná, bola slabej až miernej intenzity a spontánne ustúpila. Nežiaduce liekové reakcie (ADR) zaznamenané najmenej u 2 pacientov sú uvedené v tabuľke 1. Závažné nežiaduce reakcie hlásené u 4 pacientov liečených Myozyme: angioedém, zvieranie na prsiach, nepriedušnosť hrdla, bolesti na hrudníku nekardeologického pôvodu a supraventrikulárna tachykardia. U 2 z týchto pacientov boli pozorované reakcie precitlivenosti sprostredkované protilátkami IgE.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek (zaznamenané u viac ako dvoch pacientov) a nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh, rozšírených vstupných programoch a nekontrolovaných klinických štúdiách podľa tried orgánových systémov uvedené podľa kategórií frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). S ohľadom na malú populáciu pacientov sa nežiaduce reakcie lieku zaznamenané u 2 pacientov klasifikujú ako časté. V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia lieku (Preferovaný termín úrovne)		Ďalšie nežiaduce reakcie <sup>4</sup>
		Pompeho choroba s raným nástupom ochorenia <sup>1</sup>	Pompeho choroba s neskorým nástupom <sup>2</sup>	Pompeho choroba s raným nástupom ochorenia a Pompeho choroba s neskorým nástupom
Poruchy imunitného systému	Časté		Precitlivenosť	
Psychické poruchy	Časté	Agitácia		
	Neznáme			Agitácia Nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor	Závraty Parestézia Bolesti hlavy <sup>3</sup>	
	Neznáme			Tremor Bolesti hlavy
Poruchy oka	Neznáme			Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia		
	Časté	Cyanóza		
	Neznáme			Zástava srdca Bradykardia Tachykardia Cyanóza
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly krvi do tváre		
	Časté	Hypertenzia Bledosť	Návaly krvi do tváre	
	Neznáme			Hypertenzia Hypotenzia Vazokonstrikcia Bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Tachypnoe Kašeľ		
	Časté		Nepriedušnosť hrdla	
	Neznáme			Zástava dýchania Apnoe Respiračný distres Bronchospazmus Dýchavičnosť Opuch hltana Dyspnoe Tachypnoe Nepriedušnosť hrdla Stridor Kašeľ
Poruchy	Veľmi časté	Vracanie		

gastrointestinálneho traktu	Časté	Napínanie na vracanie Nevoľnosť	Hnačka Vracanie Nevoľnosť <sup>3</sup>	
	Neznáme			Bolesť brucha Napínanie na vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Žihľavka Vyrážky		
	Časté	Erytém Makulo-papulárna vyrážka Makulárna vyrážka Papulárna vyrážka Pruritus	Žihľavka Papulárna vyrážka Pruritus Hyperhidróza	
	Neznáme			Periorbitálny edém Livedo reticularis Zvýšené slzenie Vyrážka Erytém Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté		Svalové kŕče Trhanie svalstva Myalgia	
	Neznáme			Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme			Nefrotický syndróm Proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka		
	Časté	Precitlivosť Triaška	Horúčka Zvieranie na prsiach Periférny edém Miestny opuch Únava <sup>3</sup> Pocity horúčavy	
	Neznáme			Zvieranie na prsiach Edém tváre Pocity horúčavy Horúčka Triaška Zvieranie na prsiach Precitlivosť Chlad končatín Bolesť v mieste podania Reakcia v mieste podania Opuch v mieste podania Indurácia v mieste podania Extravazácia v mieste

				podania
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Znížená saturácia kyslíkom		
	Časté	Zvýšená tepová frekvencia Zvýšený krvný tlak Zvýšená telesná teplota	Zvýšený krvný tlak	
	Neznáme			Znížená saturácia kyslíkom Zvýšená tepová frekvencia

<sup>1</sup> Reakcie zaznamenané u 39 pacientov s rýmým nástupom ochorenia v 2 klinických skúšaniach.

<sup>2</sup> Reakcie zaznamenané u 60 pacientov s neskorým nástupom ochorenia v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní.

<sup>3</sup> Reakcie zaznamenané častejšie v placebovej skupine ako v skupine Myozyme v skupine pacientov s neskorým nástupom ochorenia.

<sup>4</sup> Ďalšie nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh, rozšírených vstupových programoch a nekontrolovaných klinických skúšaniach.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

U malého počtu pacientov (< 1 %) pri klinických skúškach a pri komerčnom použití došlo k anafylaktickému šoku a/alebo k zastaveniu srdca počas infúzie Myozymu, ktoré si vyžadovali opatrenia na záchranu života. K týmto reakciám dochádzalo spravidla zakrátko po začiatku infúzie. Pacienti vykazovali rôznorodé symptómy a príznaky, svojou podstatou predovšetkým respiračné, srdcovocievne, edematózne a/alebo kožné (pozri časť 4.4).

U niektorých pacientov liečených alfa- $\alpha$ -glukozidázou boli po infúzii pozorované opakované reakcie pozostávajúce z príznakov podobných chrípke alebo kombinácii udalostí ako horúčka, triaška, myalgia, artralgia, bolesť alebo únava, trvajúca niekoľko dní. Väčšina pacientov bola úspešne opakovane stimulovaná alfa- $\alpha$ -glukozidázou v nižších dávkach a/alebo predbežnou liečbou protizápalovými liekmi a/alebo kortikosteroidmi a títo pacienti pokračovali v užívaní liečby pod prísny klinickým dohľadom.

U pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou stredného až závažného charakteru (alebo opakujúcimi sa) boli stanovované špecifické IgE protilátky proti alfa- $\alpha$ -glukozidáze. U niektorých pacientov bola potvrdená prítomnosť protilátok, vrátane niektorých pacientov, u ktorých sa prejavili anafylaktické reakcie.

Bol hlásený nefrotický syndróm ako aj závažné kožné, eventuálne imunologicky mediované reakcie s alfa- $\alpha$ -glukozidázou, vrátane ulceratívnych a nekrotizujúcich kožných lézií (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním alfa- $\alpha$ -glukozidázou. V klinických štúdiách boli pacientom podávané dávky až do 40 mg/kg telesnej hmotnosti.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy.

ATC kód: A16AB07.

#### Pompeho choroba

Pompeho choroba je zriedkavá, progresívna a fatálna metabolická myopatia, s odhadovaným výskytom u jednej osoby ku 40 000 narodeným. Ďalšie možné názvy Pompeho choroby sú porucha ukladania glykogénu typu II (GSD-II), deficit kyslej maltázy (AMD) a glykogenóza typu II. Pompeho choroba patrí medzi poruchy lyzozómového ukladania a je spôsobovaná nedostatkom prirodzene sa vyskytujúcej lyzozómovej hydrolázy – kyslej  $\alpha$ -glukozidázy (GAA), ktorá v lyzozómoch rozkladá glykogén na glukózu. Nedostatok tohto enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v rozličných tkanivách, obzvlášť v tkanivách srdca, dýchacích orgánov a v kostrových svaloch, čo vedie k vzniku hypertrofickej kardiomyopatie a progresívnej svalovej slabosti, vrátane postihnutia dýchacích funkcií.

Klinicky môže byť Pompeho choroba popísaná ako rôzne prebiehajúce ochorenia: od rýchlo postupujúcej formy so začiatkom v skorom detskom veku (vznik symptómov Pompeho choroby obvykle v priebehu prvého roku života a veľmi krátka predpokladaná dĺžka života) až po menej rýchlo postupujúcu formu začínajúcu v neskoršom veku.

Pre Pompeho chorobu so začiatkom v skorom detskom veku je charakteristické masívne ukladanie sa glykogénu v srdci a kostrovom svalstve, čo vedie k rýchle postupujúcej kardiomyopatii, celkovej svalovej slabosti a hypotónii. Motorický vývin je často úplne pozastavený alebo ak sa dosiahnu určité motorické medzníky, následne sa stratia. Smrť nastáva typicky pre srdcové a/alebo respiračné zlyhanie do veku jedného roka.

V späťnej štúdií u pacientov so začiatkom Pompeho choroby v detskom veku ( $n = 168$ ), stredná hodnota veku pri výskyte príznakov bola 2,0 mesiacov a stredná hodnota veku pri úmrtí bola 9,0 mesiacov. Kaplan-Meierove miery prežitia u veku 12, 24 a 36 mesiacov boli 26 %, 9 % a 7 % v danom poradí.

Netypická, pomalšia progresívna forma Pompeho choroby so začiatkom choroby v detskom veku už bola popísaná a je charakterizovaná miernejšou kardiomyopatiou a následne dlhšou dobou prežitia.

Forma Pompeho choroby s neskorším začiatkom choroby sa prejavuje počas ranného detského veku, detstva, adolescencie a je oveľa pomalšie progresívna než forma so začiatkom choroby v rannom detskom veku. Obyčajne sa prejavuje prítomnou dostatočnou reziduálnou činnosťou GAA pre zabránenie kardiomyopatie, avšak určité srdcové komplikácie boli hlásené až u 4 % pacientov s Pompeho chorobou s neskorším začiatkom choroby.

U pacientov s Pompeho chorobou s neskorším začiatkom choroby sa obyčajne prejavuje agresívna myopatia, hlavne u proximálnych svalov panvového a ramenného pletenca, rozličné respiračné komplikácie, ktoré napokon prechádzajúce do závažnej neschopnosti a/alebo potreby respirátora. Časový priebeh progresie choroby je veľmi premenlivý a nepredvídateľný, u niektorých pacientov dochádza k rapídnejmu zhoršeniu funkcie kostrových a respiračných svalov, čo vedie ku strate pohyblivosti a respirácie, u niektorých prebieha menej rapídne a u niektorých pacientov sa prejavuje oddelený progres kostrových a respiračných komplikácií.

#### Mechanizmus účinku

Myozyme obnovuje aktivitu lyzozómovej kyslej  $\alpha$ -glukozidázy (GAA), čo vedie k stabilizácii alebo obnoveniu funkcie srdcového a kostrového svalstva (vrátane svalstva dýchacieho systému). Z dôvodu

hematoencefalickej bariéry a veľkosti molekuly enzýmu je absorpcia alfa-*D*-glukozidázy do centrálného nervového systému nepravdepodobná.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Pompeho choroba so začiatkom choroby v rannom detstve, klinická skúška u pacientov vo veku 6 mesiacov alebo menej*

Bezpečnosť a účinnosť Myozymu bola overená v otvorenej pivotnej randomizovanej klinickej štúdií s retrospektívnou kontrolnou porovnávacou skupinou, do ktorej bolo zahrnutých 18 pacientov so skorým začiatkom Pompeho choroby bez respirátora, vo veku 6 alebo menej mesiacov pri začiatku liečby. Výber retrospektívnej kontrolnej porovnávačej skupiny neliečených pacientov ( $n = 61$ ) bol čo najbližšie prispôsobený skupine pacientov v pivotnej štúdií a bol vykonaný z historickej štúdie neliečených pacientov ( $n = 42$ ) so začiatkom Pompeho choroby v skorom detskom veku (menej ako 1 rok). Pacienti náhodne dostávali raz za dva týždne 20 mg/kg alebo 40 mg/kg počas 52 týždňov. Minimálne po 52 týždňoch bolo 16 z týchto 18 pacientov zaradených do rozšírenej štúdie a dostávali ďalej terapiu s nezmenenou dávkou celkom počas troch rokov (150 týždňov).

Základným sledovaným výstupným parametrom bol podiel prežívajúcich pacientov alebo pacientov, ktorí si nevyžadovali inváznu ventiláciu. Prežitie bez invazívnej ventilácie sa však u neliečenej anamnestickej kohorty nesledovalo a porovnanie tohto výstupného parametra preto nebolo možné. Po 52 týždňoch liečby všetci 18 pacienti, ktorí boli liečení Myozymom, žili a 15 z týchto 18 pacientov žili a nepotrebovali inváznu podporu ventilácie, pričom 1 zo 42 pacientov v neliečenej anamnestickej kohorte sa dožil veku 18 mesiacov. Dvaja pacienti zomreli a neprešli do predĺženej štúdie. Po 104 týždňoch terapie bolo všetkých 16 pacientov zaradených do predĺženej štúdie nažive a 10 z týchto 16 pacientov neboli odkázaní na invazívnu ventilačnú podporu. Na konci štúdie (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 60 do 150 týždňov, priemerná doba následného monitorovania 119 týždňov) bolo 14 zo 16 pacientov nažive a 9 zo 16 pacientov bolo nažive a bez invazívnej ventilácie. Jeden ďalší pacient zomrel po skončení štúdie a ďalší zomrel týždeň po vyradení zo štúdie.

Porovnanie kriviek prežitia od diagnózy v porovnaní s neliečenou anamnestickou kohortou bolo urobené použitím Coxovej regresívnej analýzy pomerného rizika. U pacientov, ktorí boli liečení Myozymom, sa prejavila dlhšia doba prežitia v porovnaní s neliečenou anamnestickou kohortou (pozri tab. 2).

Tabuľka 2: Výsledky z hľadiska výstupného prežitia použitím Coxovho regresného modelu

Liečení pacienti	Komparátor údajov anamnézy	Výstupný parameter	Pomer rizika liečebného účinku	95 % interval spoľahlivosti	Hodnota p
N=18	N=42	prežitie	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Poznámka: Výsledky boli získané z Coxovej regresnej analýzy pomerného rizika, ktorá zahŕňa liečbu ako časovú kovarianciu a tiež zahŕňa vek v dobe diagnózy a vek v dobe nástupu príznakov. Na začiatku terapie boli pacienti vo veku 6 mesiacov alebo menej. Pacienti v neliečenej anamnestickej kohorte sa narodili v roku 1993 alebo neskôr.					

Echokardiografia potvrdila zlepšenie kardiomyopatie, ktoré sa hodnotilo ako zmenšenie hmotnosti ľavej komory (LVM). Po 52 týždňoch liečby sa LVM znížila oproti počiatkovej u všetkých 14 pacientov, pre ktorých sú k dispozícii údaje, a pohybovalo sa v normálnych limitoch u 3 zo 14 pacientov. Po prvom roku (64 až 130 týždňov) terapie sa LVM ďalej znížilo u 8 pacientov. Po 104 týždňoch liečby boli hodnotenia LVM k dispozícii pre 8 pacientov, u ktorých sa u 5 znížilo na normálne limity.

Pri hodnotení podľa skóre motorických zručností odpovedajúce veku podľa Alberta Infant Motor Scale (AIMS), sa u siedmich z 18 pacientov pozorovalo zlepšenie motorických funkcií počas štúdie a samostatne chodili pri poslednom hodnotení v štúdií (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 52 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 94 týždňov). U ďalších 4 pacientov sa motorické zručnosti v priebehu štúdie zlepšili a samostatne sedeli pri poslednom

hodnotení v štúdií (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 78 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 110 týždňov), hoci nohy ešte funkčne nevyužívali. Zvyšní 7 pacienti nezaznamenali klinicky významné zlepšenie motorických funkcií, alebo si neudržali dosiahnuté zlepšenie motorických funkcií a ich motorické pohyby boli veľmi obmedzené pri poslednom hodnotení v štúdií (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 52 do 142 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 103 týždňov).

Po 52 týždňoch liečby si 14 z 18 pacientov (77,8 %) udržiavalo alebo zlepšilo hmotnosť pre vekové percentily (nad 3. percentil), 14 z 15 pacientov (93,3 %) bolo nad 3. percentilom výšky a 12 z 15 pacientov (80,0 %) bolo nad 3. percentilom pre obvod hlavy. V druhom roku liečby dosiahlo 15 zo 17 pacientov ďalšie zlepšenie hmotnosti pre vekové percentily (s individuálnymi dĺžkami liečby pacientov v rozsahu od 78 do 142 týždňov; priemerná doba následného monitorovania 111 týždňov), 10 zo 16 pacientov dosiahlo ďalšie zlepšenie vekových percentíl výšky (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 90 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 113 týždňov) a 11 z 15 pacientov dosiahlo ďalšie zlepšenie vekových percentíl pre obvod hlavy (s individuálnymi dĺžkami terapie pacienta v rozsahu od 90 do 130 týždňov; priemerná doba následného monitorovania 110 týždňov). Po 104 týždňoch liečby si všetkých 13 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, udržiavalo alebo zlepšilo hmotnosť pre vekové percentily (nad 3. percentil), všetkých 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, bolo nad 3. percentilom výšky a všetkých 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, bolo nad 3. percentilom obvodu hlavy.

Analýza účinnosti nepreukázala významnejší rozdiel medzi skupinami s dvoma dávkami, čo sa týka prežitia, prežitia bez invázneho respirátora, akéhokoľvek prežitia bez respirátora, zmenšenia hmotnosti ľavej komory, prírastku rastových parametrov a dosiahnutia motorických medzníkov. Na základe týchto výsledkov sa odporúča dávka 20 mg/kg každý druhý týždeň (qow).

#### *Pompeho choroba so začiatkom choroby v rannom detstve, klinická skúška u pacientov vo veku od 6 mesiacov do 3,5 roka*

V druhej otvorenej klinickej štúdií sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť Myozymu u 21 pacientov s prevažne netypickou formou Pompeho choroby so začiatkom choroby v skorom detskom veku, u ktorých sa liečba začala vo veku 6 mesiacov až 3,5 roka. Pacientom sa podával raz za dva týždne Myozyme v dávke 20 mg/kg počas 52 týždňov, okrem 8 pacientov, ktorí dostávali 40 mg/kg najmenej po 26 týždňoch terapie. Po 52 týždňoch všetci pacienti pokračovali v liečbe v celkovej dĺžke viac ako 3 roky (168 týždňov s mediánom 121 týždňov).

Základným sledovaným výstupným parametrom pivotnej štúdie bol podiel prežívajúcich pacientov. Po 52 týždňoch liečby 16 z 21 pacientov (76,2 %) liečených Myozymom žili. Po 104 týždňoch terapie 14 z 21 pacientov (66,7 %) žili a 1 pacient žil, ale bol zo štúdie vyradený. Tieto podiely sa zachovali až do konca štúdie (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 1 do 168 týždňov, priemerná doba následného monitorovania bola 109 týždňov). V neliečenej anamnestickéj kohorte žilo 5 zo 47 pacientov (10,6%) u ktorých boli k dispozícii údaje, vo veku 30 mesiacov (2,5 roka).

Prežitie u liečených pacientov sa porovnávalo s prežitím u podobnej neliečenej anamnestickéj kohorte s použitím Coxovej regresnej analýzy pomerného rizika (pozri. tab. 3)

Tabuľka 3: Výsledky výsledného prežitia získané použitím Coxovho regresného modelu

Liečení pacienti	Komparátor údajov anamnézy	Výstupný parameter	Pomer rizika liečebného účinku	95 % interval spoľahlivosti	Hodnota p
N=21	N=48	prežitie	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Poznámka: Výsledky sú získané z Coxovej regresívnej analýzy pomerného rizika, ktorá zahŕňa liečbu ako časovú kovarianciu a tiež zahŕňa vek v dobe diagnózy a vek nástupu príznakov. Na začiatku štúdie boli pacienti vo veku od 6 mesiacov do 3,5 rokov. Pacienti v neliečenej anamnestickéj kohorte sa narodili v roku 1995 alebo neskôr.					

Dodatočné údaje o účinnosti ukázali, že 16 pacientov, ktorí na začiatku nepotrebovali inváznu umelú podporu dýchania, 7 ju nepotrebovalo ani po 104 týždňoch liečby. Zvyšných 9 pacientov buď zomrelo (5 pacientov), alebo boli závislí od invazívnej ventilácie (4 pacienti). Všetkých 5 pacientov, ktorí dostávali inváznu ventiláciu na začiatku liečby, ju vyžadovalo aj počas celej štúdie (4 pacienti prežili 104. týždeň a jeden pacient zomrel).

Po 52 týždňoch liečby sa LVM znížilo oproti počiatočnej u všetkých 12 pacientov, pre ktorých sú k dispozícii údaje, a pohybovalo sa v normálnych limitoch u 6 zo 12 pacientov. Po prvom roku (58 až 168 týždňov) terapie sa LVM ďalej znížilo u 9 z 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje. Po 104 týždňoch liečby boli hodnotenia LVM k dispozícii pre 10 pacientov, u ktorých sa u 9 znížilo na normálne limity.

Po 52 týždňoch liečby sa u 3 z 8 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, motorické zručnosti v priebehu štúdie, hodnotené pomocou hrubého skóre i vekovo ekvivalentného skóre oproti východiskovému stavu v AIMS, zlepšili. U šiestich z 11 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, sa naďalej zlepšovali motorické zručnosti po 52. týždni (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 58 do 168 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 121 týždňov), vrátane 3 chodiacich pacientov a 3 samostatne sediacich pacientov pri poslednej návšteve v štúdiu. U zvyšných 5 pacientov sa po 52. týždni nezistili významné zmeny motorických zručností (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 104 do 168 týždňov a priemernej dobe – následného monitorovania 140 týždňov), vrátane 4 pacientov bez významných motorických zručností v žiadnej z hodnotených položiek a 1 samostatne sediaceho pacienta pri poslednej návšteve v štúdiu.

U prevažnej väčšiny pacientov so začiatkom Pompeho choroby v skorom detskom veku, liečených Myozyme, sa preukázalo zlepšenie srdcových funkcií, ako aj stabilizácia alebo zlepšenie rastových parametrov. Zmeny v motorických a respiračných reakciách však boli premenlivejšie. Pacienti s Pompeho chorobou so začiatkom choroby v rannom detstve, u ktorých sa prejavil prírastok motorických medzníkov, mali na začiatku liečby viac zachované motorické funkcie a nižší obsah glykogénu v štvorhlavom svale stehna. Je dôležité spomenúť, že u väčšej časti pacientov so zlepšením motorických funkcií sa preukázala aj stabilizácia alebo zlepšenie rastových parametrov (telesná hmotnosť), zatiaľ čo u obrovskej väčšiny pacientov, bez ohľadu na zmeny parametrov ich motorických funkcií, sa preukázala opačná zmena kardiomyopatie (meraná podľa hodnôt zmien hmotnosti ľavej komory).

Vo svojom súhrne tieto údaje naznačujú, že skoré diagnostikovanie a liečba v rannom štádiu ochorenia môžu byť rozhodujúce pre dosiahnutie tých najlepších výsledkov u týchto pacientov so začiatkom choroby v rannom detstve.

#### *Pompeho choroba s neskorším začiatkom choroby, pivotná klinická štúdia*

Bezpečnosť a účinnosť Myozyme bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdiu s 90 pacientmi s nástupom Pompeho choroby v neskoršom veku, u ktorých sa liečba začala vo veku od 10 do 70 rokov, a ktorí v minulosti neboli liečení enzýmovou substitučnou liečbou. Pacienti boli randomizovaní v pomere v 2:1 a bol im podávaný Myozyme 20 mg/kg (n = 60) alebo placebo (n = 30) raz za dva týždne počas 78 týždňov (18 mesiacov).

Ako súběžné hodnotenie výslednej primárnej čiastkovej účinnosti sa používala vzdialenosť (v metroch) prejdená za 6 minút (6 minútový test chôdzou, 6MWT) a predikovaná percentuálna FVC (predikovaná úsilná vitálna kapacita) v sede. Po 78 týždňoch vykazovali pacienti liečení Myozyme zlepšenie z hľadiska prejdenej vzdialenosti určenej podľa 6MWT a stabilizáciu pulmonálnej funkcie určenej podľa percentuálnej predikovanej FVC v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Medián vzdialenosti prejdenej za 6 minút sa u pacientov liečených Myozyme zvýšil o 15,0 metrov a u pacientov liečených placebom sa znížil o 7,5 metra. Preukazuje to štatisticky významný efekt liečby Myozyme v porovnaní s placebom (p = 0,0283). Medián predikovanej percentuálnej FVC sa u pacientov liečených Myozyme zmenil o 0,0 a u pacientov liečených placebom sa znížil o 3 %. Preukazuje to štatisticky významný efekt liečby Myozyme v porovnaní s placebom (p = 0,0026). Výsledky sú uvedené in tabuľke 4.



Tabuľka 4: Zmena oproti východiskovému stavu: výsledná účinnosť v placebom kontrolovaných štúdiách

		Myozyme (N = 60)	placebo (N = 30)
Test vzdialenosti prejdenej za 6 minút (v metroch)			
Východiskový stav pred liečbou	Priemer ± št.odch. Medián	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. týždeň/posledné pozorovanie	Priemer ± št.odch. Medián	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Zmena z východiskového stavu do 78. týždňa/posledné pozorovanie*	Priemer ± št.odch. Medián	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitneyov test	hodnota p	0,0283	
Úsilná vitálna kapacita (% predikovaného normálu)			
Východiskový stav pred liečbou	Priemer ± št.odch. Medián	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. týždeň/posledné pozorovanie	Priemer ± št.odch. Medián	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Zmena z východiskového stavu do 78. týždňa/posledné pozorovanie*	Priemer ± št.odch. Medián	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitneyov test	hodnota p	0,0026	
*Jeden pacient, u ktorého neboli dispozície údaje po východiskovom stave, bol z analýzy vylúčený.			

*Pompeho choroba s neskorším začiatkom choroby; ďalšie klinické štúdie a analýzy* Boli vykonané tri nezávislé, otvorené, investigátorom iniciované štúdie s jedným ramenom s liekom Myozyme :

- Jedna štúdia v Taliansku zahŕňala 74 pacientov s neskorším nástupom choroby so sledovaním po dobu minimálne 48 mesiacov.
- Jedna štúdia v Nemecku zahŕňala 38 pacientov s neskorším nástupom choroby so sledovaním po dobu 36 mesiacov.
- Jedna štúdia v Holandsku zahŕňala 69 pacientov s neskorším nástupom choroby s priemernou dobou sledovania 23 mesiacov.

Tieto tri nezávislé otvorené klinické štúdie s liekom Myozyme (so sledovaním po dobu minimálne 3 rokov v dvoch štúdiách a priemerne 23 mesiacov v inej štúdii) preukázali dlhodobú účinnosť lieku Myozyme, ktorý stabilizoval motorické aj pulmonálne funkcie.

Vo vyššie opísanej štúdii s liekom Myozyme podávaným 69 pacientom v Holandsku s neskorším začiatkom choroby došlo k zlepšeniu v sile svalov u pacientov odkázaných na invalidný vozík, ako aj u pacientov s menej výraznou svalovou slabosťou.

V dvoch otvorených klinických štúdiách s liekom Myozyme sa 24 mesiacov u desiatich pacientov so závažnou Pompeho chorobou s nástupom v neskoršom veku (stredné až závažné motorické poškodenie a asistovaná umelá podpora dýchania) prejavila premenlivá odpoveď na meranie motorickej a respiračnej funkcie, väčšinou vo forme mierneho zlepšenia (AGLU03105, AGLU04107).

V otvorenej klinickej štúdii sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť Myozymu u 5 pacientov so začiatkom Pompeho choroby v neskoršom veku, u ktorých sa liečba začala vo veku 5 až 15 rokov (AGLU02804). Pacientom sa Myozyme podával raz za dva týždne v dávke 20 mg/kg počas 26 týždňov. Všetci

pacienti boli v ambulantnej starostlivosti a okrem jedného, nepotrebovali žiadnu formu umelej podpory dýchania (jeden pacient potreboval neinvazívnu umelú podporu dýchania v noci). Z troch pacientov s významnými pľúcnymi príznakmi pri vyšetrovaní/na začiatku liečby (percentuálna predikovaná úsilná vitálna kapacita pľúc v sede sa pohybovala medzi 58 – 67 %) sa u dvoch pozorovalo do 26. týždňa klinicky významné zlepšenie úsilnej vitálnej kapacity pľúc (+11,5 % a +16,0 %) v sede. Vyhodnotenie motorických funkcií prinieslo rôznorodé výsledky.

Desať pacientov s pokročilou Pompeho chorobou s neskorším začiatkom choroby (t.j. pripútaní k invalidnému vozíku 10/10 a závislí na respirátore 9/10) vo veku od 9 do 54 rokov boli liečení v programoch s rozšíreným vstupom pomocou 20 až 40 mg/kg alfa-*glukozidázy* raz za dva týždne počas rôznych období, od 6 mesiacov až do 2,5 roka. Pulmonálne prínosy pozorované u pacientov zahŕňali 35 % klinicky významné zlepšenie úsilnej vitálnej kapacity pľúc a výrazné zníženie počtu hodín s potrebou respirátora u dvoch pacientov. U niektorých pacientov sa pozoroval prínos liečby motorických funkcií, vrátane znovunabudnutie stratených motorických funkcií. Iba jeden pacient sa oslobodil od invalidného vozíka. V tejto skupine pacientov sa v súvislosti s motorickou funkciou pozorovala rozmanitá odozva.

#### Register Pompeho choroby

Odporúča sa, aby zdravotníci pracovníci alebo lekári zaregistrovali pacientov s diagnostikovanou Pompeho chorobou do „Registra Pompeho choroby“ na [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). V tomto registri sú zhromažďované anonymné údaje o pacientoch. Cieľom registra je umožniť lepšie poznanie Pompeho choroby a sledovať pacientov a ich odozvu na enzýmovú substitučnú liečbu s cieľom zlepšenia klinických výsledkov u týchto pacientov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Nástup Pompeho choroby v ranom veku*

V pivotnej štúdií, zahŕňajúcej 18 pacientov, sa hodnotili farmakokinetické vlastnosti alfa-*glukozidázy* u 15 pacientov so začiatkom Pompeho choroby v skorom detskom veku (všetci pacienti na začiatku liečby vo veku mladšom ako 6 mesiacov), ktorým sa podával alfa-*glukozidázy* v dávkach 20 mg/kg alebo 40 mg/kg vo forme 4 až 6,5 hodiny trvajúcej infúzie.

### Distribúcia a eliminácia

Po prvej a šiestej infúzii Myozymu sa priemerné plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) v skupinách s dávkovaním 20 mg/kg, resp. 40 mg/kg pohybovali v rozmedzí 178,2 až 263,7 mg/ml. Priemerná plocha pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času ( $AUC_{\infty}$ ) sa v skupinách s dávkovaním 20 mg/kg resp. 40 mg/kg pohybovala v rozmedzí 977,5 až 1 872,5 mg.h/ml. V oboch skupinách bol priemerný plazmatický klírens (CL) 21,4 ml/h/kg a priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) 66,2 ml/kg, s malými rozdielmi medzi jednotlivými pacientmi (15 % pre CL, resp. 11 % pre  $V_{ss}$ ). Priemerný polčas vylučovania z plazmy ( $t_{1/2}$ ) bol u oboch skupín s rôznym dávkovaním 2,75 hodiny.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti boli proporcionálne dávkovaniu a v priebehu času sa nezmenili.

Farmakokinetické vlastnosti alfa-*glukozidázy* sa ďalej hodnotili v samostatnej štúdií, do ktorej bolo zahrnutých 21 pacientov so začiatkom Pompeho choroby v skorom detskom veku (všetci pacienti na začiatku liečby vo veku 6 mesiacov až 3,5 roka), ktorým sa podávala alfa-*glukozidáza* v dávkach 20 mg/kg. U dvanástich pacientov sa získali údaje  $AUC_{\infty}$  a  $C_{max}$ , ktoré boli približne zhodné s údajmi získanými v skupine pivotnej štúdie, ktorej sa podával Myozyme v dávke 20 mg/kg. V tejto skupine pacientov bol približne rovnaký aj polčas vylučovania (2 – 3 hodiny).

### *Pompeho choroba s neskorým nástupom ochorenia*

Farmakokinetické vlastnosti alfa-*glukozidázy* sa hodnotili v štúdií, do ktorej bolo zahrnutých 5 pacientov so začiatkom Pompeho choroby v neskoršom veku (6 – 15 rokov), ktorým bola alfa-*glukozidáza* podávaná raz za dva týždne v dávke 20 mg/kg. Medzi pacientmi so začiatkom Pompeho

choroby v skorom detskom veku a začiatkom Pompeho choroby v neskoršom veku sa nepozorovali žiadne rozdiely z hľadiska farmakokinetických vlastností alfa- $\alpha$ -glukozidázy.

Farmakokinetika alfa- $\alpha$ -glukozidázy bola študovaná na populačnej analýze s 32 pacientmi s neskorým nástupom Pompeho choroby z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie vo veku v rozsahu od 21 do 70 rokov, ktorým bol Myozyme 20 mg/kg podávaný raz za dva týždne. AUC a  $C_{max}$  boli podobné pri návštevách v 0., 12. a 52. týždni, čo nasvedčuje, že farmakokinetika alfa- $\alpha$ -glukozidázy nezávisí od času (tabuľka 5).

### Distribúcia a eliminácia

Tabuľka 5: Farmakokinetika alfa- $\alpha$ -glukozidázy po jednej dávke a po 12 a 52 týždňoch liečby

Parameter	0. týždeň	12. týždeň	52. týždeň
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	385 $\pm$ 106	349 $\pm$ 79	370 $\pm$ 88
AUC $_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	2672 $\pm$ 1140	2387 $\pm$ 555	2700 $\pm$ 1000
CL ( $\text{ml/h/kg}$ )	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
Vss ( $\text{ml/kg}$ )	904 $\pm$ 1158	919 $\pm$ 1154	896 $\pm$ 1154
Efektívny polčas (h)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4

Neexistujú žiadne dôkazy vplyvu protilátok IgG na farmakokinetiku alfa- $\alpha$ -glukozidázy. U 5 pacientov s pozitívnymi testami inhibície bunkovej absorpcie enzýmu bol pozorovaný vyšší priemerný klírens, nižšia priemerná AUC $_{\infty}$  a nižšia priemerná  $C_{max}$ . Medzi inhibíciou absorpcie a konečnými úrovňami čiastkovej účinnosti neexistovala žiadna zjavná súvislosť (pozri časť 4.4).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili špeciálne riziko u človeka, ako vyplýva z konvenčných štúdií sledujúcich farmakológiu bezpečnosti, jednorazovú toxicitu a toxicitu po opakovaných podávaniach. V embryofetálnych štúdiách na myšiach a králikoch sa nepozorovali žiadne výrazné nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj a žiadne výrazne nepriaznivé zistenia neboli pozorované v štúdiu fertility na myšiach ani v štúdiu ranného vývoja embrya. V embryofetálnej vývojovej štúdiu na králikoch po podaní Myozyme (10 – 40 mg/kg/deň) pri súčasnom podávaní difenhydramínu bol zaznamenaný zvýšený výskyt potratov a predčasných pôrodov, spojovaných s liečbou. Tento účinok čiastočne vysvetľuje materská toxicita, pretože bolo pozorované významné zníženie spotreby krmiva a zvýšenie telesnej hmotnosti.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)  
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)  
Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)  
Polysorbát 80 (E433)

### 6.2 Inkompatibility

Keďže neboli vykonané žiadne štúdie kompatibility, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky



Odporúča sa liek použiť hneď po zriedení. Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení bola 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C a uchovávaní roztoku chráneného pred svetlom.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

50 mg prášku v injekčnej liekovke (zo skla typu 1) s uzáverom (silikonizovaný butyl) a plombou (hliník) s vyklápacím viečkom (umelá hmota). Veľkosti balenia 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Myozyme sa musí rekonštituovať vodou na injekciu, ďalej rozriediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekcie a potom sa môže podať intravenóznou infúziou. Rekonštitúcia a zriedenie sa má vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť s ohľadom na aseptické techniky.

Keďže liek má bielkovinový charakter, v rekonštituovanom roztoku a v infúzných vakoch sa môžu vytvoriť zrazeniny. Z tohto dôvodu sa pri podávaní musí použiť 0,2 mikrónový prietokový filter pre nízkomolekulárne bielkoviny. Bolo preukázané, že použitie 0,2 mikrónového prietokového filtra odstraňuje viditeľné častice, pričom nespôsobuje žiadnu stratu bielkovinového obsahu a aktivity.

Počet injekčných liekoviek potrebných na rekonštitúciu sa určí podľa individuálneho dávkovacieho režimu pacienta (mg/kg) a príslušné množstvo liekoviek sa vyberie z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (približne 30 minút). Každá injekčná liekovka Myozymu je len na jedno použitie.

Použite aseptickú techniku

##### Rekonštitúcia

Každú 50 mg injekčnú liekovku Myozyme rekonštituujte 10,3 ml vody na injekcie. Vodu na injekcie pridávajte pomaly po stenách liekovky, nestriekajte ju priamo na lyofilizovaný prášok. Každú injekčnú liekovku nakloňte a opatrne premiešajte. Neprevracajte injekčnú liekovku, ani ňou netrepte. Objem roztoku po rekonštitúcii je 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzýmu v 1 ml. Rekonštituovaný roztok je na vzhľad číry, bezfarebný až slabožltkastý roztok, ktorý môže obsahovať drobné častice vo forme tenkých bielych alebo priesvitných vlákien. Vizualne skontrolujte rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke na prítomnosť častíc a zafarbenia. Ak roztok obsahuje iné častice ako vyššie uvedené alebo ak je roztok inak zafarbený, nepoužívajte ho. Rekonštituovaný roztok má pH približne 6,2.

Po rekonštitúcii sa odporúča ihneď rozriediť obsah injekčnej liekovky (pozri nižšie).

##### Riedenie

Roztok v liekovke rekonštituovaný podľa vyššie uvedeného postupu obsahuje v 1 ml 5 mg alfa-alglukozidázy. Objem rekonštituovaného roztoku umožňuje presné odobratie 10,0 ml roztoku (odpovedá 50 mg enzýmu) z každej injekčnej liekovky. Tento objem sa riedi ďalej podľa nasledovného postupu: Pomaly odoberte z každej injekčnej liekovky rekonštituovaný roztok, až kým získate množstvo požadované pre pacienta. Odporúčaná finálna koncentrácia alglukozidázy v infúznom vaku by mala byť medzi 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Z infúzneho vaku odstráňte všetky

vzduchové bubliny. Odoberte tiež odpovedajúci objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie, ktorý bude nahradený rekonštituovaným roztokom Myozymu. Pomaly vstrekujte rekonštituovaný Myozyme priamo do 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie. Infúzny vak opatrne niekoľkokrát prevráťte alebo s ním jemne pohybte, aby sa nariadený roztok premiešal. Infúzny vak nepretrepávajte, ani s ním nadmerne netraste.

Pripravený infúzny roztok má byť podaný čo najskôr po príprave.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/333/001-003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. marca 2006

Dátum posledného predĺženia: 29. marca 2011

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

18/12/2013

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Veľká Británia  
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATULEKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát  
alfa-lglukozidáza

#### 2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá liekovka obsahuje 50 mg alfa-lglukozidázy.

Po rekonštitúcii obsahuje roztok 5 mg alfa-lglukozidázy/mg a po zriedení sa koncentrácia pohybuje od 0,5 mg do 4 mg/ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Manitol (E421)

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)

Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)

Polysorbát 80 (E433)

Pozrite si písomnú informáciu pre používateľa s ďalšími informáciami.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

infúzny koncentrát

10 injekčných liekoviek

infúzny koncentrát

25 injekčných liekoviek

infúzny koncentrát

#### 5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

Na vnútrožilové použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

Po zriadení sa odporúča okamžité použitie. Pri uchovávaní s ochranou pred svetlom bola počas 24 hodín pri teplote 2 až 8°C preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pri použití.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek má byť zlikvidovaný.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.



**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**OZNAČENIE NA LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A PODANIA**

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát.  
Alfa- $\alpha$ -glukozidáza  
Na vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a zriedení.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

50 mg

**6. INÉ**

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C)  
Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Myozyme 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok alfa-D-glukozidáza

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Myozyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Myozyme
3. Ako užívať Myozyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Myozyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Myozyme a na čo sa používa

Myozyme sa používa na liečbu dospelých, detí a dospievajúcich každého veku s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby.

Ľudia s Pompeho chorobou majú nízke hladiny enzýmu nazývaného alfa-D-glukozidáza. Tento enzým pomáha organizmu regulovať hladiny glykogénu (druh glycidu). Glykogén dodáva organizmu energiu, avšak pri Pompeho chorobe sa úroveň glykogénu môžu zvýšiť priveľmi.

Myozyme obsahuje syntetický enzým nazývaný alfa-D-glukozidáza – dokáže nahradiť prírodný enzým, ktorého je pri Pompeho chorobe nedostatok.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Myozyme

**Neužívajte Myozyme:**

Ak ste zaznamenali alergické reakcie (reakcie precitlivenosti) na alfa-D-glukozidázu alebo ktorúkoľvek ďalšiu zložku tohto lieku (uvedenú v časti 6) ohrozujúce život a opakované podávanie lieku nebolo úspešné. Príznakmi alergických reakcií ohrozujúcich život pacienta sú medzi inými nízky krvný tlak, veľmi rýchly srdcový tep, ťažké dýchanie, vracanie, opuch tváre, vyrážka.

**Upozornenia a opatrenia**

Ak ste liečený Myozymom, počas podávania lieku alebo v priebehu nasledujúcich hodín po infúzii sa u vás môže vyskytnúť reakcia súvisiaca s infúziou. Táto reakcia má rôzne príznaky, napr. nízky krvný tlak, bolesť na hrudi, opuch hrdla, opuch tváre, pier alebo jazyka (angioedém), žihľavka (urtikária), závraty, vyrážka, svrbenie kože, nevoľnosť, vracanie, kašeľ a bronchospazmus (pozri časť 4 s prehľadom všetkých reakcií súvisiacich s infúziou). Reakcia súvisiaca s infúziou môže byť niekedy veľmi závažná. Ak sa u vás takéto reakcie vyskytnú, **okamžite o tom informujte svojho lekára**. Možno budete potrebovať aj lieky podávané pred liečbou na predchádzanie alergickým reakciám (napr. antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy) alebo antipyretiká (na zníženie teploty).

V štúdiách používali lekári lieky na potlačenie imunitného systému, aby sa znížila produkcia protilátok. Keďže máte Pompeho chorobu, existuje riziko, že u vás dôjde k závažnej infekcii dýchacích ciest alebo pľúc. Používanie liekov na potlačenie imunitného systému môže toto riziko ešte zvýšiť.

V prípade, že spozorujete na koži tvorbu závažných vredovitých lézií, informujte, prosím, svojho lekára. Ak spozorujete opuch spodných pier alebo celkový opuch, informujte, prosím, svojho lekára. Váš lekár by mal zvážiť prerušenie podávania Myozymu a začať vhodnú liečbu. Váš lekár by mal zvážiť riziká a prínosy opätovného podávania Myozymu.

### **Iné lieky a Myozyme**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

S používaním Myozymu u tehotných žien nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti. Pokiaľ to nie je výslovne nevyhnutné, Myozyme sa nemá používať počas tehotenstva. Pri používaní Myozyme sa odporúča ukončiť dojčenie. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Keďže krátko po infúzii lieku Myozyme môžete mať závraty, dávajte pozor pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

### **Myozyme obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na fľaštičku, t.j. prakticky sodík neobsahuje.

## **3. Ako užívať Myozyme**

Myozyme vám budú podávať iba pod dohľadom lekára, ktorý je oboznámený s liečbou Pompeho choroby.

Dávka, ktorú dostanete do tela, je založená na telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka Myozymu je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná raz za dva týždne.

### **Použitie u detí a dospelých**

Odporúčané dávkovanie Myozymu u detí a dospelých je rovnaké ako u dospelých.

### **Návod na správne použitie**

Myozyme sa podáva infúzne do žily (intravenózna infúzia). Dodáva sa v podobe prášku, ktorý sa pred podaním zmiešava so sterilnou vodou.

### **Ak použijete viac Myozymu, ako máte**

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním Myozymom.

### **Ak zabudnete použiť Myozyme**

Ak ste vynechali plánovanú infúziu, kontaktujte, prosím svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky boli zaznamenané hlavne počas podávania lieku alebo krátko potom („účinky súvisiace s infúziou“). Niektoré z týchto vedľajších účinkov súvisiacich s infúziou boli závažné alebo ohrozovali život. U niekoľkých pacientov boli hlásené reakcie ohrozujúce pacienta na živote – vážne

generalizované alergické reakcie a anafylaktický šok. K príznakom takých reakcií patrí nízky krvný tlak, veľmi rýchla srdcová frekvencia, ťažké dýchanie, vracanie, opuch tváre, pier alebo jazyka, žihľavka alebo vyrážka. Niekoľkí pacienti mali vedľajšie účinky súvisiace s infúziou vo forme príznakov podobných chrípke, ktoré trvali niekoľko dní po ukončení infúzie.

Ak budete pociťovať takéto reakcie, **okamžite informujte svojho lekára**. Na liečbu týchto alergických reakcií možno bude potrebné podať lieky pred liečbou (napr. antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy) alebo antipyretiká (na zníženie teploty).

**Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 používateľa z 10**

- Žihľavka
- Vyrážka
- Zvýšený srdcový tep
- Sčervenanie v tvári (návaly)
- Horúčka alebo zvýšená telesná teplota
- Kašeľ
- Zvýšenie dychovej frekvencie
- Vracanie
- Nízka hladina kyslíka v krvi

**Časté: môžu postihnúť 1 z 10 používateľov**

- Bledosť
- Zvýšený alebo vysoký krvný tlak
- Modrasté sfarbenie kože
- Tras
- Agitácia
- Nepokoj
- Bolesť hlavy
- Brnenie
- Bolesť alebo reakcia v mieste infúzie
- Závrat
- Podráždenosť
- Svrbenie pokožky
- Pociť na vracanie
- Opuchy tváre, opuch hrdla alebo ťažký kombinovaný opuch tváre, krku a jazyka kvôli alergickej reakcii
- Opuch ramien a nôh
- Nevoľnosť
- Zvieranie na hrudníku
- Zovreté hrdlo
- Hnačka
- Únava
- Bolesť svalov
- Svalové kŕče
- Vážne vredovité lézie kože
- Sčervenanie pokožky

**Neznáme: frekvenciu nie je možné posúdiť z dostupných údajov**

- Opuch okolo očí
- Abnormálne (neobvyklé) zvuky pri dýchaní, vrátane pískania
- Problémy s dýchaním (vrátane dýchavičnosti)
- Pociť studených končatín (napr. ruky, nohy)
- Nízky krvný tlak
- Zúženie krvných ciev s následným spomalením krvného obehu

- Náhly kŕč priedušiek, ktorý bráni vzduchu dostať sa dnu do pľúc alebo z pľúc (bronchospazmus)
- Pocit horúčnosti
- Zvýšené potenie
- Slzenie očí
- Škvrnny na pokožke
- Nepokoj
- Dýchavičnosť
- Znížený srdcový tep
- Zástava srdca
- Bolesť na hrudi (nie srdca)
- Zápal blany kryjúcej očnú guľu a očné viečko
- Bolesť brucha
- Bolesť kĺbov
- Dočasné prerušenie alebo náhle zastavenie dýchania
- Úbytok proteínov v moči
- Nefrotický syndróm: opuch vrchnej pery, celkový opuch a úbytok proteínov v moči
- Opuchnutie a zhrubnutie kože v mieste podania infúzie v prípade úniku lieku mimo krvné cievy

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Myozyme**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po 'EXP'. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Po zriedení sa odporúča okamžité použitie. Pri uchovávaní s ochranou pred svetlom bola počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pri použití.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Myozyme obsahuje

-Liečivo je alfa-αglukozidáza. Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 mg alfa-αglukozidázy. Po rekonštitúcii obsahuje roztok 5 mg alfa-αglukozidázy na ml a po zriedení sa koncentrácia pohybuje od 0,5 mg do 4 mg/ml.

-Ďalšie zložky sú

- Manitol (E421)
- Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)
- Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)
- Polysorbát 80 (E433)

### Ako vyzerá Myozyme a obsah balenia

Myozyme je prášok na infúzny koncentrát v injekčnej liekovke (50 mg/liekovku). Každé balenie obsahuje 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Prášok je biely až slabožltkastý. Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný až mierne žltkastý a môže obsahovať častice. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Veľká Británia

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



Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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**

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

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

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

### **Návod na používanie – rekonštitúcia, riedenie a podávanie**

Myozyme sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie, potom sa riedi roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekcie a potom sa podáva intravenóznou infúziou. Rekonštituovanie a riedenie sa musí vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

V súvislosti s bielkovinovým charakterom lieku sa v rekonštituovanom roztoku a v infúziách vreckách môžu tvoriť častice. Z tohto dôvodu sa pri podávaní musí používať 0,2 mikrónový filter viažuci bielkoviny. Bolo preukázané, že pri použití 0,2 mikrónového filtra sa eliminujú viditeľné častice a nemá to za dôsledok výraznú stratu bielkoviny alebo aktivity.

Na základe dávkovacieho protokolu konkrétneho pacienta (mg/kg) stanovte potrebný počet liekoviek, ktoré sa musia rekonštituovať a vyberte ich vopred z chladničky, aby pri rekonštitúcii mali izbovú teplotu (približne 30 minút). Každá injekčná liekovka Myozyme je určená iba na jedno použitie.

### **Použite aseptickú techniku**

#### **• Rekonštitúcia**

Každú 50 mg liekovku Myozymu rekonštituujte 10,3 ml vody na injekcie injekčnou striekačkou s priemerom ihly nie väčším ako 20 G. Vodu na injekcie pridávajte pomaly po stenách liekovky, nestriekajte ju priamo na lyofilizovaný prášok. Každú liekovku nakloňte a opatrne premiešajte. Neprevracajte liekovku, ani ňou netrepte. Rekonštituovaný objem je 10,5 ml, obsahuje 5 mg enzýmu/ml a vyzerá ako číry, bezfarebný až slabožltkastý roztok, ktorý môže obsahovať drobné častice vo forme tenkých bielych alebo priesvitných vlákien. Vizualne hneď skontrolujte rekonštituovaný roztok v každej liekovke na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Ak roztok obsahuje cudzie častice, iné než sú vyššie opísané alebo je roztok inak zafarbený, nepoužívajte ho. Rekonštituovaný roztok má pH približne 6,2.

Po rekonštitúcii sa odporúča obsah liekovky ihneď rozriediť (pozri nižšie).

- **Riedenie**

Po rekonštitúcii ako je vyššie uvedené, rekonštituovaný roztok v liekovke obsahuje v 1 ml 5 mg alfa-  
alglukozidázy. Objem rekonštituovaného roztoku umožňuje presné odobratie 10,0 ml roztoku  
(odpovedá 50 mg enzýmu) z každej liekovky. Ten sa má ďalej zriediť nasledovne: pomocou injekčnej  
striekačky s priemerom ihly nie väčším ako 20 G pomaly odoberajte z každej liekovky  
rekonštituovaný roztok, až kým nezískate množstvo požadované pre pacienta. Odporúčaná konečná  
koncentrácia alglukozidázy v infúzyňných vakoch sa pohybuje v rozmedzí 0,5 mg/ml až 4 mg/ml.  
Z infúzyňného vaku odstráňte všetky vzduchové bubliny a odoberte tiež odpovedajúci objem 9 mg/ml  
(0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie, ktorý bude nahradený rekonštituovaným roztokom  
Myozymu. Pomaly vstrekujejte rekonštituovaný Myozyme priamo do 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu  
sodného na injekcie. Infúzyňný vak opatrne niekoľkokrát prevráťte alebo s ním jemne pohybte, aby sa  
nariadený roztok premiešal. Infúzyňný vak nepretrepávajte, ani s ním nadmerne netraste.

Pripravený infúzyňný roztok má byť podaný čo najskôr po príprave.

Všetky nepoužitú lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi  
požiadavkami.

- **Podávanie**

Nariadený roztok sa odporúča podávať do troch hodín. Celkový čas medzi rekonštitúciou  
a dokončením infúzye nemá presiahnuť 24 hodín.

Odporúčaná dávka Myozymu je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne  
ako intravenózna infúzia.

Rýchlosť infúzye sa má zvyšovať postupne. Odporúča sa začať podávanie infúzye pri rýchlosti  
1 mg/kg/h a rýchlosť podávania postupne zvyšovať (ak sa nepozorujú žiadne príznaky reakcií  
súvisiacich s infúzyiou) o 2 mg/kg/h každých 30 minút, až kým sa nedosiahne maximálna rýchlosť  
podávania 7 mg/kg/h.