

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 50 mg alglucosidasum alfa.

Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglucosidasum alfa* v 1 ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí 0,5 mg až 4 mg/ml.

*Lidská kyselá alglukosidáza alfa je produkována v buňkách vaječnicků křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční léčbu u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci (nedostatek kyselého α -glukosidázy).

Myozyme je indikován u dospělých i dětských pacientů všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu přípravkem Myozyme by měl dohlížet lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Pompeho nemocí nebo jiných dědičných metabolických a neuromuskulárních onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku alglucosidasum alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti a aplikuje se jedenkrát za 2 týdny.

Reakci pacienta na léčbu je nutné pravidelně hodnotit na základě komplexního hodnocení všech klinických projevů onemocnění.

Pediatrická populace a starší osoby

Neexistují důkazy o nutnosti zvláštních opatření při podání přípravku Myozyme dětským pacientům všech věkových kategorií nebo starším osobám.

Pacienti s poškozením ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u pacientů s renálním nebo jaterním poškozením nebyla hodnocena a pro tyto pacienty nelze doporučit žádný zvláštní režim dávkování.

Způsob podání

Přípravek Myozyme je určen k podání intravenózní infuzí.

Infuze se mají podávat zpočátku pomalu a postupně, krok za krokem lze rychlost podání zvyšovat. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví příznaky reakcí souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod. Reakce související s infuzí jsou popsány v bodu 4.8.

Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud opětovné nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita/anafylaktické reakce

Závažné a život ohrožující anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku byly během infuzí přípravku Myozyme hlášeny u pacientů s infantilní i pozdní formou nemoci (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Myozyme je z důvodu možnosti závažných reakcí přidružených k infuzi nutné mít připravená vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonární resuscitaci. Jestliže se vyskytnou závažné hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, okamžitě přerušete infuzi přípravku Myozyme a zahajte odpovídající léčbu. Je nutné dodržovat současné lékařské standardy pro akutní léčbu anafylaktických reakcí.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se v klinických studiích zaměřených na léčbu přípravkem Myozyme vyskytly přibližně u poloviny pacientů s infantilní formou nemoci a u 28 % s pozdní formou nemoci. Reakce související s infuzí jsou definované jako jakákoli nežádoucí příhoda, k níž dojde během infuze nebo do několika hodin po aplikaci infuze. Některé reakce byly závažné (viz bod 4.8). U pacientů s infantilní formou nemoci léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) byla pozorována tendence ke vzniku více symptomů při reakci související s infuzí. Pacienti s infantilní formou nemoci, u kterých se objeví vysoké titry protilátek IgG, se zdají být ohroženi vyšším rizikem nežádoucích příhod. Zdá se, že pacienti, kteří jsou v době aplikace infuze přípravku Myozyme postiženi akutním onemocněním (například pneumonií, sepsí), jsou ohroženi vyšším rizikem reakcí souvisejících s infuzí. Před podáním přípravku Myozyme je nutné důkladně posoudit klinický stav pacienta. Pacienty je nutné pečlivě sledovat a všechny případy reakce na infuzi, opožděné reakce a možné imunologické reakce je třeba hlásit držiteli rozhodnutí o registraci.

Při opakovaném podání přípravku Myozyme pacientům, u nichž se projeví reakce související s infuzí (a hlavně anafylaktické reakce), je nutné postupovat opatrně (viz bod 4.3 a 4.8). Mírné nebo přechodné účinky nevyžadují léčbu ani ukončení aplikace infuze. Snížení rychlosti infuze, dočasné přerušení infuze nebo přípravná léčba obvykle pomocí perorálního antihistaminika a/nebo antipyretik a/nebo kortikosteroidů slouží k účinné kontrole většiny reakcí. Reakce související s podáním infuze se mohou objevit kdykoli během aplikace infuze přípravku Myozyme nebo obecně do dvou hodin poté a jsou více pravděpodobné zvláště při vyšších rychlostech infuze.

Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci, která je může predisponovat k vyššímu riziku závažných komplikací způsobených reakcemi přidruženými k infuzi. Tito pacienti se proto musí během podávání přípravku Myozyme monitorovat mnohem přísněji.

Imunogenicita

V klinických studiích se u většiny pacientů vytvořily protilátky IgG na alglukosidázu alfa obvykle do 3 měsíců od zahájení léčby. Proto se předpokládá, že u většiny pacientů léčených přípravkem Myozyme dojde k sérokonverzi. U pacientů s infantilní formou nemoci léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) byla pozorována tendence ke vzniku vyšších titrů protilátek IgG. Nezdá se, že mezi začátkem reakcí souvisejících s infuzí a časem vzniku IgG protilátek existuje vzájemný vztah. U omezeného počtu z hodnocených IgG pozitivních pacientů byla zjištěna pozitivita na inhibiční účinky při *in vitro* testování. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění a dosavadním omezeným zkušenostem dosud nebyl účinek vzniku protilátek IgG na bezpečnost a účinnost plně stanoven. Pravděpodobnost špatného výsledku a rozvoje vysokých a trvalých titrů protilátek IgG se zdá být vyšší u CRIM-negativních pacientů (křížově reaktivní imunologický materiál; pacienti, u kterých nebyl western blotovou analýzou detekován endogenní GAA protein) než u CRIM-pozitivních pacientů (pacienti, u kterých byl western blotovou analýzou detekován endogenní GAA protein). Přesto se však objevily vysoké a trvalé titry protilátek IgG u některých CRIM-pozitivních pacientů. Důvody špatných klinických výsledků a rozvoje vysokých a trvalých titrů protilátek IgG mají pravděpodobně více faktorů. Je nutné pravidelně sledovat titry IgG protilátek.

U pacientů, u kterých se vyskytnou hypersenzitivní reakce, mohou být také testovány IgE protilátky na alglucosidasum alfa a jiné mediátory anafylaxe. Pacienti, kteří si vytvoří IgE protilátky vůči přípravku Myozyme, se zdají být více ohroženi výskytem reakcí souvisejících s infuzí, když je Myozyme opětovně podán (viz bod 4.8.) Proto by tito pacienti měli být během podávání přípravku Myozyme více sledováni. Některým IgE pozitivním pacientům byl úspěšně opětovně podán Myozyme při použití pomalejší rychlosti infuze a nižší zahajovací dávky a pokračovali tak v léčbě přípravkem Myozyme pod přísným klinickým dohledem.

Imunitně zprostředkované reakce

V souvislosti s používáním přípravku alglukosidáza alfa byly hlášeny závažné kožní, imunitně zprostředkované reakce, včetně vředovitých a nekrotizujících kožních lézí (viz bod 4.8). U několika pacientů s Pompeho nemocí, kterým byla podávána alglukosidáza alfa a kteří měli vysoké titry protilátek IgG ($\geq 102\ 400$) (viz bod 4.8), byl pozorován nefrotický syndrom. Výsledky renální biopsie provedené u těchto pacientů prokázaly depozici imunokomplexů. Po přerušení léčby došlo ke zmírnění příznaků nefrotického syndromu. Z tohoto důvodu se doporučuje u pacientů s vysokými titry protilátek IgG pravidelně provádět analýzu moči.

Je nutné sledovat, zda se u pacientů, kterým je podáván přípravek alglukosidáza alfa, nevyskytují známky a symptomy imunitně zprostředkovaných systémových reakcí projevující se na pokožce či na jiných orgánech. Pokud dojde k reakci imunitního systému, je třeba zvážit přerušení podávání přípravku alglukosidáza alfa a zahájit vhodnou léčbu. Objeví-li se reakce imunitního systému, je třeba zvážit rizika a přínos opětovného zahájení podávání přípravku alglukosidáza alfa. U některých pacientů byla léčba úspěšně obnovena – těmto pacientům byl přípravek alglukosidáza alfa nadále podáván pod přísným klinickým dohledem.

Imunomodulace

U pacientů s Pompeho nemocí existuje riziko rozvoje respiračních infekcí způsobených progredujícími účinky choroby na dýchací svalstvo. Malému počtu nemocných byla experimentálně podávána imunosupresiva ve snaze snížit nebo zabránit tvorbě protilátek proti alglukosidáze alfa. U některých těchto pacientů byly pozorovány fatální a život ohrožující respirační infekce. U pacientů s Pompeho nemocí, kteří jsou léčeni imunosupresivy, se proto může dále zvyšovat riziko rozvoje závažných respiračních infekcí a doporučuje se zvýšená opatrnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakce. Vzhledem k tomu, že se jedná o rekombinantní lidskou bílkovinu, není pravděpodobné, že by se alglukosidáza alfa podílela na interakcích lék - lék zprostředkovaných cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o alglukosidáze alfa u těhotných žen. Studie na zvířatech vykazaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Myozyme by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Alglukosidáza alfa může být vylučována do mateřského mléka. Protože nejsou k dispozici údaje o účincích na novorozence vystavené působení alglukosidázy alfa prostřednictvím mateřského mléka, doporučuje se při aplikaci přípravku Myozyme přerušit kojení.

Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje o účinku alglukosidázy alfa na fertilitu. Preklinické údaje neodhalily žádné významné nežádoucí účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Protože jako reakce spojená s infuzí byla hlášena závrať, v den infuze může tato závrať ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Infantilní forma Pompeho nemoci

V klinických hodnoceních bylo 39 pacientů s infantilní formou nemoci léčeno přípravkem Myozyme po dobu delší než 3 roky (168 týdnů s průměrnou délkou 121 týdnů, viz bod 5.1). Nežádoucí účinky hlášené alespoň u 2 pacientů jsou uvedeny v tabulce 1 ve členění podle třídy orgánových systémů. Intenzita nežádoucích účinků byla především mírná až středně těžká a téměř všechny se projevíly během infuze nebo do 2 hodin po podání infuze (reakce související s infuzí). Mezi vážné reakce na infuzi patřila kopřivka, šelesty, tachykardie, snížená saturace kyslíkem, bronchospasmus, tachypnoe, periorbitální edém a hypertenze.

Pozdní forma Pompeho nemoci

V placebem kontrolované klinické studii, která trvala 78 týdnů, bylo 90 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku 10 až 70 let léčeno přípravkem Myozyme nebo placebem. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 (viz bod 5.1.). Celkově byl počet pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky, u obou věkových skupin srovnatelný. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byla reakce související s infuzí. Reakce související s infuzí se vyskytly o něco častěji u pacientů ve skupině dostávající Myozyme než u pacientů ve skupině dostávající placebo (28 % vs. 23 %). Většina těchto reakcí nebyla závažná, reakce byly mírné až střední intenzity a spontánně ustoupily. Nežádoucí účinky hlášené alespoň u 2 pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. Závažné nežádoucí účinky hlášené u 4 pacientů léčených Myozyme byly: angioedém, diskomfort na hrudi, pocit staženého hrdla, nekardiální bolest na hrudi a supraventrikulární tachykardie. Reakce u 2 z těchto pacientů byly IgE hypersenzitivní reakce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1: Nežádoucí účinky (hlášené alespoň u 2 pacientů) a nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, programech rozšířeného přístupu a nekontrolovaných klinických studiích seřazené podle tříd orgánových systémů a dle četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Z důvodu malého počtu pacientů jsou nežádoucí reakce na lék

hlášené u 2 pacientů klasifikovány jako časté. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny s klesající závažností.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky (Preferovaný název)		Další nežádoucí účinky ⁴
		Infantilní forma Pompeho nemoci ¹	Pozdní forma Pompeho nemoci ²	Infantilní i pozdní forma Pompeho nemoci
Poruchy imunitního systému	Časté		Přecitlivělost	
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost		
	Není známo			Agitovanost Neklid
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor	Závratě Parestezie Bolest hlavy ³	
	Není známo			Tremor Bolest hlavy
Poruchy oka	Není známo			Konjunktivitida
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie		
	Časté	Cyanóza		
	Není známo			Srdeční zástava Bradykardie Tachykardie Cyanóza
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka		
	Časté	Hypertenze Bledost	Návaly horka	
	Není známo			Hypertenze Hypotenze Vazokonstrikce Bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Tachypnoe Kašel		
	Časté		Pocit staženého hrdla	
	Není známo			Respirační zástava Apnoe Respirační tíseň Bronchospasmus Sípot Faryngeální edém Dyspnoe Tachypnoe Pocit staženého hrdla Stridor Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení		
	Časté	Říhání Nevolnost	Průjem Zvracení Nevolnost ³	
	Není známo			Břišní bolest Říhání

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Kopřivka Vyrážka		
	Časté	Erytém Makulo- papulární vyrážka Makulární vyrážka Papulární vyrážka Svědění	Kopřivka Papulární vyrážka Svědění Hyperhidróza	
	Není známo			Periorbitální edém Livedo retikularis Zvýšená tvorba slz Vyrážka Erytém Hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté		Svalové křeče Cukání ve svalch Myalgie	
	Není známo			Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo			Nefrotický syndrom Proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie		
	Časté	Podrážděnost Zimnice	Pyrexie Hrudní diskomfort Periferní otok Místní otok Únava ³ Pocit horka	
	Není známo			Bolest na hrudi Edém obličeje Pocit horka Pyrexie Zimnice Hrudní dyskomfort Podrážděnost Chladná akra končetin Bolest v místě infuze Reakce v místě infuze Otok v místě infuze Indurace v místě infuze Extravazace v místě infuze
Vyšetření	Velmi časté	Saturace kyslíkem snižená		
	Časté	Srdeční frekvence zvýšená Zvýšený krevní tlak	Zvýšený krevní tlak	

		Zvýšená tělesná teplota		
	Není známo			Saturace kyslíkem snižena Srdeční frekvence zvýšená

¹ Účinky hlášené u 39 pacientů s infantilní formou nemoci ve 2 klinických studiích.

² Účinky hlášené u 60 pacientů s pozdní formou nemoci v placebem kontrolované klinické studii.

³ Účinky hlášené častěji u skupiny léčené placebem než u skupiny léčené Myozyme u pacientů s pozdní formou nemoci.

⁴ Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh programů rozšířeného přístupu a nekontrolovaných klinických studií.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U malého počtu pacientů (<1%) v klinických studiích a v komerčních podmínkách se během infuze přípravku Myozyme objevil anafylaktický šok a/nebo srdeční zástava, které vyžadovaly opatření podporující životní funkce. Reakce se obecně objevily krátce po zahájení infuze. U pacientů se převážně objevily spojení znaků a příznaků, povahy hlavně respirační, kardiovaskulární, edémové a/nebo kožní (viz bod 4.4).

U některých pacientů léčených alglukosidázou alfa byly pozorovány rekurentní nežádoucí účinky zahrnující chřipce se podobající nemoc nebo kombinaci příhod, jako je horečka, třesavka, myalgie, artralgie, bolest nebo únava, vyskytující se po podání infuze a trvající obvykle několik dní. U většiny pacientů bylo úspěšné opětovné zahájení léčby alglukosidázou alfa v nižších dávkách a/nebo s podáním protizánětlivých přípravků a/nebo kortikosteroidů před léčbou, a bylo možné pokračovat v léčbě pod přísným klinickým dohledem.

U pacientů s mírnými až závažnými nebo recidivujícími reakcemi přidruženými k infuzi byly hodnoceny IgE specifické protilátky proti alglukosidáze alfa; u některých pacientů byly testy pozitivní, včetně některých pacientů s anafylaktickou reakcí.

V souvislosti s používáním přípravku alglukosidáza alfa byl hlášen výskyt nefrotického syndromu a závažných kožních, imunitně zprostředkovaných reakcí, včetně vředovitých a nekrotizujících kožních lézí (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním alglukosidázou alfa nejsou žádné zkušenosti. V klinických studiích byly použity dávky až do 40 mg/kg tělesné hmotnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva - enzymy.

ATC kód: A16AB07

Pompeho nemoc

Pompeho nemoc je vzácná, progresivní a smrtelná metabolická myopatie, která se podle odhadů vyskytuje v poměru 1 : 40 000 porodům. Další názvy Pompeho nemoci jsou nemoc ze stádání

glykogenu typu II (glycogen storage disease type II, GSD-II), deficit kyselé maltázy (acid maltase deficiency, AMD) a glykogenóza typu II. Pompeho nemoc patří mezi poruchy lyzozomálního strádání glykogenu, neboť je způsobena deficitem přirozeně se vyskytující lyzozomální hydrolázy, kyselé α -glukosidázy (GAA), která štěpí lyzozomální glykogen na glukózu. Deficit tohoto enzymu vede ke kumulaci glykogenu v různých tkáních, zvláště v srdečním svalu, svalech dýchacího ústrojí a kosterním svalstvu a vede ke vzniku hypertrofické kardiomyopatie a progresivní svalové slabosti, včetně poškození dýchací funkce.

Klinický projev Pompeho nemoci lze popsat jako spektrum onemocnění, které se pohybuje v rozsahu od rychle progredující infantilní formy (příznaky Pompeho nemoci se typicky projevují v prvním roce života a předpokládaná délka života je velmi krátká) až po pomaleji progredující juvenilní/adultní formou.

Infantilní forma Pompeho nemoci je charakterizována masivním ukládáním glykogenu v srdci a kosterním svalstvu, což vede k rychle progredující kardiomyopatii, všeobecné svalové slabosti a hypotonii. Motorický rozvoj bývá často zcela zastaven, a pokud se dosáhne důležitých bodů v motorickém rozvoji, následně dojde k jejich vymizení. K úmrtí obvykle dochází vlivem srdečního a/nebo respiračního selhání ještě před dosažením jednoho roku věku.

Ve studii přirozené anamnézy u pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci (n=168), činil medián věku při propuknutí symptomů 2,0 měsíce a medián věku při úmrtí byl 9,0 měsíců. Kaplan-Meierova analýza míry přežití ve 12, 24 a 36 měsících věku činila 26 %, 9 % a 7 %.

Byla popsána netypická a méně progredující forma infantilní formy Pompeho nemoci, pro niž je charakteristická méně závažná kardiomyopatie, a tudíž i delší doba přežití.

Juvenilní/adultní forma Pompeho nemoci se projevuje v kojeneckém věku, v dětství, adolescenci a někdy dokonce i v dospělosti a její progresi je mnohem pomalejší než u její infantilní formy. Obvykle je charakterizována přítomností dostatečné aktivity reziduální GAA, která brání rozvoji kardiomyopatie, nicméně částečné srdeční postižení bylo hlášeno u přibližně 4 % pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci.

U pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci se obvykle projevuje progresivní myopatie, především u proximálních svalů pletence pánevního a ramenního, a různým stupněm respiračních obtíží, které v konečném stádiu vyústí v těžké postižení a/nebo potřebu ventilační podpory. Doba progresi choroby je značně proměnlivá a nelze ji předpovědět, u některých pacientů dochází k rychlému zhoršení funkce kosterního svalstva a respiračního svalstva, což vede ke ztrátě volní pohyblivosti a respiračnímu selhání, zatímco u jiných je progresi pomalejší, a u dalších dochází k přerušení progresi postižení kosterního a respiračního svalstva.

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že Myozyme obnoví lyzozomální aktivitu GAA, což vede ke stabilizaci nebo obnově funkce srdečního a kosterního svalstva (včetně respiračního svalstva). Vzhledem k účinku hematoencefalické bariéry a velikosti enzymu je absorpce alglukosidázy alfa centrální nervovou soustavou nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Infantilní forma Pompeho nemoci; klinická studie u pacientů ve věku 6 měsíců a méně

Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme byla hodnocena v hlavní, randomizované, otevřené, anamnesticky kontrolované klinické studii 18 neventilovaných pacientů s infantilní formou nemoci, kterým bylo v době zahájení léčby 6 měsíců nebo méně. Neléčená anamnestická kohorta byla přiřazena k populaci hlavní studie a byla založena na retrospektivní studii přirozené anamnézy (n=42) pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým bylo podáváno buď 20 mg/kg, nebo 40 mg/kg jednou za dva týdny po dobu 52 týdnů. Po minimálně 52 týdnech bylo 16 z těchto 18 pacientů zahrnuto do prodloužení studie, aby dále dostávali léčbu stejnou dávkou po celkovou dobu trvání až 3 roky (150 týdnů).

Primárním výsledným parametrem byl poměr pacientů, kteří byli naživu a bez invazivní ventilační podpory. Nicméně přežití bez invazivní ventilace se v neléčené anamnestické kohortě nezaznamenávalo a srovnání tohoto výsledného parametru nebylo možné. Po uplynutí 52 týdnů léčby bylo naživu všech 18 pacientů léčených přípravkem Myozyme a 15 z nich bylo naživu a bez invazivní ventilační podpory, zatímco v neléčené anamnestické kohortě byl naživu v 18. měsících 1 ze 42 pacientů. Dva pacienti zemřeli a nevstoupili do prodloužení studie. Po 104 týdnech léčby bylo všech 16 pacientů zahrnutých do prodloužení studie naživu a 10 z těchto 16 pacientů nepotřebovalo invazivní ventilaci. Na konci studie (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 60 do 150 týdnů, s průměrnou dobou sledování 119 týdnů) bylo 14 z 16 pacientů naživu a 9 z 16 pacientů bylo naživu a bez invazivní ventilační podpory. Další jeden pacient zemřel po skončení studie a jeden pacient ze studie odstoupil.

Srovnání křivek přežití od diagnózy oproti neléčené anamnestické kohortě se provádělo pomocí Coxovy regresní analýzy proporcionálního rizika. U pacientů léčených přípravkem Myozyme se projevila delší doba přežití oproti přežití u neléčené anamnestické kohorty (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky ukazatelů přežívajících pacientů zjištěné pomocí Coxova regresního modelu

Léčení pacienti	Anamnesti cký referenční komparátor	Ukazatel	Poměr účinku a rizika léčby	95% interval spolehlivosti (CI)	hodnota p
N=18	N=42	Přežití	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001

Poznámka: Výsledky byly získány Coxovou regresní analýzou proporcionálních rizik, která zahrnuje léčbu jako kovariátu proměnlivou v čase a dále věk v době diagnózy a věk při propuknutí symptomů.
Subjekty byly ve věku 6 měsíců a méně při zahájení léčby.
Subjekty v anamnestické referenční skupině byly narozeny v roce 1993 a později.

Echokardiografické ukazatele kardiomyopatie měřené zmenšením hmotnosti levé komory (LVM) se zlepšily. Po 52 týdnech léčby se LVM snížilo oproti baseline u všech 14 pacientů, u nichž byly údaje dostupné, a bylo v rozmezí normálu u 3 ze 14 pacientů. Po prvním roce (64 až 130 týdnů) léčby se LVM snížilo u 8 pacientů. Ve 104. týdnů léčby bylo hodnocení LVM dostupné u 8 pacientů, přičemž u 5 došlo ke snížení do normálních limitů.

Jak bylo měřeno skórem motorické výkonnosti odpovídající věku podle Alberta Infant Motor Scale (AIMS), sedm z 18 pacientů zaznamenalo motorický rozvoj během studie a samostatně chodilo při posledním hodnocení ve studii (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 52 do 130 týdnů, s průměrnou dobou sledování 94 týdnů). Navíc 4 pacienti zaznamenali motorický rozvoj a samostatně seděli při posledním hodnocení ve studii (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 78 do 130 týdnů, s průměrnou dobou sledování 110 týdnů), i když funkčně nevyužívali své dolní končetiny. Zbývajících 7 pacientů nezaznamenalo žádný klinicky významný motorický rozvoj nebo nebyli schopni udržet motorický rozvoj, jehož dosáhli a měli při posledním hodnocení ve studii velmi

omezený motorický pohyb (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 52 do 142 týdnů, s průměrnou dobou sledování 103 týdnů).

Po 52 týdnech léčby si 14 z 18 pacientů (77,8%) udrželo nebo zlepšilo percentil váha, vztahující se k věku (nad 3. percentilem), 14 z 15 (93,3%) pacientů bylo nad 3. percentilem pro výšku a 12 z 15 (80,0%) pacientů bylo nad 3. percentilem pro obvod hlavy. Ve druhém roce léčby si 15 ze 17 pacientů dále vylepšilo percentil váha vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 78 do 142, s průměrnou dobou sledování 111 týdnů), u 10 ze 16 pacientů došlo dále ke zlepšení v percentilu výška vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 90 do 130, s průměrnou dobou sledování 113 týdnů) a u 11 z 15 pacientů ke zlepšení v percentilu obvodu hlavy vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 90 do 130, s průměrnou dobou sledování 110 týdnů). V týdnu 104 léčby si všech 13 pacientů s dostupnými údaji udrželo nebo zlepšilo percentil váhy vzhledem k věku (nad 3. percentilem), všech 12 pacientů s dostupnými údaji bylo nad 3. percentilem u výšky a všech 12 pacientů s dostupnými údaji bylo nad 3. percentilem u obvodu hlavy.

Analýzy účinnosti neprokázaly významné rozdíly mezi 2 skupinami dávkování, co se týče přežití, přežití bez invazivního ventilátoru, přežití bez jakéhokoliv ventilátoru, snížení LVM, přírůstků v růstových parametrech a dosažení důležitých bodů motoriky. Na základě těchto výsledků se doporučuje dávka 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Infantilní forma Pompeho nemoci; klinická studie u pacientů ve věku 6 měsíců až 3,5 roku

Druhá otevřená klinická studie rovněž hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u 21 pacientů s predominantně netypickou infantilní formou Pompeho nemoci, kterým bylo na začátku léčení 6 měsíců až 3,5 roku. Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg přípravku Myozyme jednou za dva týdny po dobu 52 týdnů, vyjma 8 pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg/kg po minimálně 26 týdnech léčby. Po 52 týdnech pokračovali v léčbě všichni pacienti po celkovou dobu trvání více než 3 roky (168 týdnů s průměrem 121 týdnů).

Primárním výsledným parametrem hlavní studie byl poměr pacientů, kteří byli naživu. Po 52 týdnech léčby bylo 16 z 21 pacientů (76,2%) léčených Myozymem naživu. Po 104 týdnech léčby bylo 14 z 21 pacientů (66,7%) naživu a 1 pacient byl naživu, ale odstoupil ze studie. Tento poměr byl zachován až do konce studie (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 1 do 168, s průměrnou dobou sledování 109 týdnů). U neléčené anamnestické kohorty bylo 5 ze 47 pacientů (10,6%), u kterých byly dostupné údaje, naživu ve věku 30 měsíců (2,5 roku).

Přežití u léčených pacientů bylo porovnáváno s přežitím v podobné anamnestické kohortě neléčených subjektů pomocí Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik (viz Tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky konečných bodů přežití získané pomocí Coxova regresního modelu

Léčení pacienti	Anamnestický referenční komparátor	Ukazatel	Poměr účinku a rizika léčby	95% interval spolehlivosti (CI)	hodnota p
N=21	N=48	Přežití	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Poznámka: Výsledky byly získány Coxovou regresní analýzou proporcionálních rizik, která zahrnuje léčbu jako kovariátu proměnlivou v čase a dále věk v době diagnózy a věk při propuknutí symptomů. Subjekty byly ve věku 6 měsíců až 3,5 roku při zahájení léčby. Subjekty v neléčené historické referenční kohortě byly narozeny v roce 1995 a později.					

Doplňující údaje o účinnosti ukázaly, že u 16 pacientů, kteří nepotřebovali invazivní ventilační podporu na začátku, bylo 7 v tomto stavu po 104 týdnech léčby. Zbývajících 9 pacientů buď zemřelo (5 pacientů) nebo se stali závislými na invazivní ventilaci (4 pacienti). Všech 5 pacientů, kteří na

začátku dostávali invazivní ventilační podporu, potřebovali ventilaci i nadále během studie (4 pacienti přežili nad týden 104 a jeden zemřel).

Po 52 týdnech léčby pokleslo LVM oproti baseline u všech 12 pacientů s dostupnými údaji a bylo v normálních hranicích u 6 z 12 pacientů. Po prvním roce léčby (58 až 168 týdnů) LVM dále pokleslo u 9 z 12 pacientů s dostupnými údaji. V týdnu 104 léčby bylo hodnocení LVM dostupné u 10 pacientů, z nichž 9 kleslo do normálních hranic.

Po 52 týdnech léčby došlo u 3 z 8 pacientů s dostupnými údaji ke zlepšení motorických funkcí oproti baseline měřených hrubým skóre a skórem odpovídajícím věku od baseline v AIMS. 6 z 11 pacientů s dostupnými údaji dále pokračovalo v rozvoji motorických dovedností nad Týden 52 (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 58 do 168 týdnů, s průměrnou dobou sledování 121 týdnů), včetně 3 pacientů ambulantně a 3 pacientů se schopností pouze sedět při poslední návštěvě ve studii. Zbývajících 5 pacientů nevykázalo žádné významné změny v motorickém rozvoji nad Týden 52 (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 104 do 168 týdnů, s průměrnou dobou sledování 140 týdnů), včetně 4 pacientů, kteří neměli žádné významné motorické dovednosti v žádné z hodnocených pozic a 1 pacienta se schopností pouze sedět při poslední návštěvě ve studii.

Velká většina pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci léčených přípravkem Myozyme vykazuje zlepšení srdeční funkce a zároveň stabilizaci nebo zlepšení růstových parametrů. Motorická a respirační odezva na léčbu se však lišila více. Pacienti s infantilní formou Pompeho nemoci, u nichž se projevilo motorické zlepšení, měli na začátku vyšší míru uchování motorických funkcí a nižší obsah glykogenu ve čtyřhlavém svalu stehenním. Je pozoruhodné, že vyšší podíl pacientů s lepšími motorickými výsledky vykazuje stabilitu nebo zlepšení parametrů růstu (hmotnost), zatímco velká většina pacientů bez ohledu na své motorické výsledky nebo počáteční znaky vykazuje zvrát kardiomyopatie měřený změnami ve skóre LVM Z.

Celkové údaje poukazují na to, že včasná diagnóza a léčba v raném stádiu nemoci může být kritická pro dosažení nejlepších výsledků u těchto pacientů s infantilní formou nemoci.

Pozdní forma Pompeho nemoci; stěžejní klinická studie

Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 90 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku od 10 do 70 let při zahájení léčby a všichni byli enzymovou substituční terapií léčení poprvé. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 a dostávali 20 mg/kg (n=60) nebo placebo (n=30) jednou za dva týdny po dobu 78 týdnů (18 měsíců).

Společnými primárními parametry hodnocení účinnosti byla ušlá vzdálenost (v metrech) za 6 minut (6minutový test chůze 6MWT) a FVC (usilovná vitální kapacita plic) % odhadovaná v sedě. Po 78 týdnech vykázali pacienti léčení přípravkem Myozyme zlepšení v ušlé vzdálenosti měřené pomocí 6MWT a stabilizaci plicní funkce měřené odhadovanými % FVC v porovnání s pacienty léčenými placebem. Vzdálenost ušlá za 6 minut se zvýšila v mediánu o 15 metrů u pacientů léčených přípravkem Myozyme a snížila se v mediánu o 7,5 metru u pacientů léčených placebem, což naznačuje statisticky významný vliv léčby přípravkem Myozyme v porovnání s placebem (p=0,0283). Odhadované % FVC se v mediánu změnilo o 0,0 u pacientů léčených přípravkem Myozyme a snížilo v mediánu o 3% u pacientů léčených placebem, což naznačuje statisticky významný léčebný vliv (p=0,0026). Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 4: Změny od zahájení: výsledky účinnosti v placebem kontrolované studii

		Myozyme (N=60)	Placebo (N=30)
6minutový test chůze – vzdálenost (metry)			
Před léčbou	Průměr ± s.d. střední hodnota	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Týden 78/Poslední pozorování	Průměr ± s.d. střední hodnota	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Změna mezi zahájením a Týdnem 78/posledním pozorováním *	Průměr ± s.d. střední hodnota	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7.5
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	p-hodnota	0,0283	
Usilovná vitální kapacita plic (Procento odhadovaného normálu)			
Před léčbou	Průměr ± s.d. střední hodnota	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Týden 78/Poslední pozorování	Průměr ± s.d. střední hodnota	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Změna mezi zahájením a Týdnem 78/posledním pozorováním *	Průměr ± s.d. střední hodnota	1,25 ± 5,55 0,0	-2.3 ± 4,33 -3,0
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	p-hodnota	0,0026	
*Jeden pacient, jehož údaje po zahájení nebyly k dispozici, byl z analýzy vyloučen.			

Pozdní forma Pompeho nemoci; další klinická hodnocení a analýzy

S přípravkem Myozyme byly provedeny tři nezávislé, otevřené, jednoramenné, zkoušející iniciované klinické studie:

- Studie v Itálii zahrnovala 74 pacientů s pozdní formou, sledovaných po léčbě až 48 měsíců.
- Studie v Německu zahrnovala 38 pacientů s pozdní formou, sledovaných po léčbě 36 měsíců.
- Studie v Nizozemsku zahrnovala 69 pacientů s pozdní formou, s mediánem doby sledování po léčbě 23 měsíců.

Tyto tři nezávislé otevřené studie s přípravkem Myozyme v různých zemích (s dobou sledování nejméně 3 roky ve dvou studiích a s mediánem 23 měsíců ve třetí studii) ukázaly stabilizaci či zlepšení motorických funkcí a stabilizaci funkce plic.

Ve výše popsané holandské studii zahrnující 69 pacientů s pozdní formou došlo po léčbě přípravkem Myozyme ke zlepšení svalové síly. Svalové funkce se však zlepšily jen u pacientů neupoutaných na invalidní vozík a u pacientů s méně výraznou svalovou slabostí.

Ve dvou dalších otevřených klinických studiích s přípravkem Myozyme s 24 měsíčním sledováním po léčbě byla u deseti pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci (středně závažná až závažná porucha motoriky a asistovaná ventilace) zjištěna při měření motorických a respiračních funkcí variabilní odpověď, především ve formě nevýrazného zlepšení (AGLU03105, AGLU04107).

Otevřená klinická studie (AGLU02804) hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u 5 pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci, jimž bylo na začátku léčení 5 měsíců až 15 let. Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg přípravku Myozyme jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů. Všichni pacienti se volně pohybovali a s výjimkou jednoho pacienta nepotřebovali žádnou formu ventilační podpory (1 pacient potřeboval noční neinvazivní ventilaci). Ze 3 pacientů, u nichž bylo při screeningu/na počátku zjištěno významné plicní postižení (procento predikované nucené vitální kapacity [forced vital capacity, FCV] v poloze vsedě se pohybovalo od 58 do 67 %), dva do

26. týdne vykazovali klinicky významné zlepšení nucené vitální kapacity (+11,5 % a +16,0 %) v poloze vsedě. Hodnocení motorické funkce vykazovalo různorodé výsledky.

Deseti pacientům s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci v pokročilém stádiu (tj. 10/10 upoutáno na vozík a 9/10 závislých na ventilátoru) ve věku 9 - 54 let byla podávána v rámci programů rozšířeného přístupu alglucosidáza alfa 20 - 40 mg/kg jednou za dva týdny po různou dobu od 6 měsíců do 2,5 roku. Pulmonální přínosy pozorované u pacientů zahrnovaly klinicky významné zlepšení v hodnotě FVC o 35 % u jednoho pacienta a významné snížení v počtu hodin, kdy byla potřebná ventilační podpora, u dvou pacientů. Přínosy léčby pro motorickou funkci včetně znovunabytí ztracených motorických dovedností bylo pozorováno u některých pacientů. Pouze jeden pacient přestal být upoután na vozík. V této skupině pacientů byla také pozorována variabilní odpověď v souvislosti s motorickou funkcí.

Registr Pompeho nemoci

Lékařům nebo zdravotníkům se doporučuje, aby registrovali pacienty, u nichž je diagnostikována Pompeho nemoc, na stránce www.PompeRegistry.com. Na této stránce budou anonymně shromažďovány údaje o pacientech. Cílem „Registru pacientů s Pompeho nemocí“ je zlepšit znalosti o Pompeho nemoci a sledovat pacienty a jejich odezvu na enzymatickou substituční léčbu v průběhu času. Hlavním cílem je zlepšit klinické výsledky těchto pacientů

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Infantilní forma Pompeho nemoci

V hlavní studii, jíž se zúčastnilo 18 pacientů, byla hodnocena farmakokinetika alglucosidasum alfa u 15 pacientů s infantilní Pompeho nemocí (všichni byli v době zahájení léčby mladší 6 měsíců), jimž byl podáván alglucosidasum alfa v dávkách 20 mg/kg nebo 40 mg/kg pomocí infuze trvající 4 až 6,5 hodin.

Distribuce a eliminace

Při první a šesté infuzi přípravku Myozyme se průměrná maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) pohybovala od 178,2 do 263,7 $\mu\text{g/ml}$, a to u skupiny, jíž byla podána dávka ve výši 20 mg/kg resp. 40 mg/kg. Průměrná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC_{∞}) se pohybovala v rozmezí od 977,5 do 1 872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ u skupin, jimž byla podána dávka ve výši 20 mg/kg resp. 40 mg/kg. Průměrná plazmatická clearance (CL) činila 21,4 ml/hod/kg a průměrný objem distribuce při ustáleném stavu (V_{ss}) byl 66,2 ml/kg u obou skupin, přičemž existovala malá variabilita mezi subjekty ve výši 15 %, resp. 11 %. Střední poločas eliminace z plazmy ($t_{1/2}$) byl 2,75 hod pro obě skupiny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika byla úměrná dávce a v průběhu času se neměnila.

Farmakokinetika alglucosidasum alfa byla rovněž hodnocena v samostatné studii u 21 pacientů s infantilní Pompeho nemocí (všichni byli na začátku léčby ve věku 6 měsíců až 3,5 roku), jimž byla podávána alglucosidáza alfa v dávkách 20 mg/kg. U 12 pacientů, o nichž jsou k dispozici údaje, AUC_{∞} a C_{max} přibližně odpovídaly AUC_{∞} a C_{max} zjištěným pro skupinu, jíž bylo podáváno 20 mg/kg v hlavní studii. Poločas $t_{1/2}$, který činil 2 - 3 hodiny, byl u této skupiny pacientů rovněž podobný.

Pozdní forma Pompeho nemoci

Farmakokinetika alglucosidasum alfa byla hodnocena ve studii u 5 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku 6 - 15 let, jimž byl alglucosidasum alfa podáván v dávce 20 mg/kg jednou za dva týdny. Ve farmakokinetickém profilu alglucosidasum alfa pacientů s juvenilní pozdní formou Pompeho nemoci nebyly rozdíly ve srovnání s infantilní formou nemoci.

Farmakokinetika alglucosidasum alfa byla zkoumána v analýze populace 32 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie ve věku 21 až 70 let, kteří dostávali Myozyme 20 mg/kg jednou za dva týdny. AUC_{∞} a C_{max} byly podobné při návštěvách v týdnu 0, 12 a 52, což naznačuje, že farmakokinetika alglucosidasum alfa není závislá na čase (Tabulka 5).

Distribuce a eliminace

Tabulka 5: Farmakokinetika alglucosidasum alfa po jediné dávce a ve 12. a 52. týdnu léčby

Parametr	Týden 0	Týden 12	Týden 52
C_{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} (µg•hr/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/hr/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V _{ss} (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Efektivní poločas (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Neobjevil se důkaz, že by IgG protilátky vůči alglucosidasum alfa ovlivnily farmakokinetiku. Vyšší průměrná clearance, nižší spodní hranice AUC_{∞} a nižší spodní hranice C_{max} byly pozorovány u 5 pacientů, u kterých byl pozitivní test na inhibici buněčného příjmu enzymu. Ale nebyla zde jasná spojitost mezi inhibicí příjmu a souběžných primárních koncových bodů účinnosti (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie myších a králíčích embryí a plodů neprokázala žádná významná nežádoucí zjištění týkající se vývoje embryí a plodů. Také nebyla prokázána žádná nežádoucí zjištění ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje u myši. U studie vývoje embryí a plodů králíků byl po podání Myozymu (10-40 mg/kg/denně) spolu s difenhydraminem pozorován zvýšený výskyt potratů a předčasných porodů, které byly spojovány s léčbou. Tento vliv byl částečně přičítán mateřské toxicitě, protože byl pozorován výrazný pokles ve spotřebě stravy a nárůstu tělesné váhy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
 Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)
 Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)
 Polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek se doporučuje použít okamžitě po rozpuštění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 do 8 °C, je-li přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 mg prášku v injekční lahvičce (ze skla typu I), se zátkou (ze silikonované butylové pryže) a plombou (z hliníku), s odklápěcím víčkem (z plastu). Velikost balení 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Myozyme je nutné rekonstituovat s vodou na injekci, poté rozředit 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a poté jej lze podávat pomocí intravenózní infuze. Rekonstituci a ředění je třeba provádět v souladu s pravidly správné praxe, především s ohledem na aseptiku.

Vzhledem k bílkovinnému charakteru výrobku se mohou ve vacích s rekonstituovaným roztokem a konečnou infuzí tvořit částice. Proto je při podání nutné použít filtrační vložku vážící bílkoviny o velikosti pórů 0,2 mikronu. Bylo doloženo, že použití filtrační vložky o velikosti pórů 0,2 mikronů odstraňuje viditelné částice a nemá za následek zjevný úbytek bílkoviny nebo snížení aktivity.

Určete počet lahviček, které je nutné rekonstituovat, na základě dávkovacího režimu konkrétního pacienta (mg/kg) a vyjměte potřebné lahvičky z lednice, aby mohly dosáhnout pokojové teploty (asi 30 minut). Lahvičky přípravku Myozyme jsou určeny pouze na jedno použití.

Používejte aseptickou techniku.

Rekonstituce

Každou 50mg lahvičku Myozyme rekonstituujte s 10,3 ml vody na injekci. Vodu na injekci přidávejte pomalu po kapkách, aby stékala po stěně lahvičky a nikoli přímo na lyofilizovaný koláč. Každou lahvičku jemně naklápějte a otáčejte s ní. Lahvičku neotáčejte, nekružte s ní, ani s ní netřepajte. Rekonstituovaný objem činí 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzymu/ml. Má vzhled čirého, bezbarvého až světle žlutého roztoku, který může obsahovat částice ve formě tenkých bílých proužků nebo průsvitných vláken. Ihned zkontrolujte, zda lahvičky s rekonstituovaným enzymem neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jsou-li při okamžité kontrole zjištěny jiné cizorodé částice než ty, jež jsou popsány výše, nebo dojde-li ke změně barvy, přípravek nepoužívejte. pH rekonstituovaného roztoku je asi 6,2.

Po rekonstituci se doporučuje lahvičky rychle rozředit (viz dále).

Ředění

Po rekonstituci podle výše uvedeného postupu obsahuje rekonstituovaný roztok v lahvičce 5 mg alglukosidázy alfa na 1 ml. Rekonstituovaný objem umožňuje odebrat z každé lahvičky přesně 10,0 ml (odpovídá 50 mg). Ten se dále ředí následujícím způsobem. Pomalu odeberte rekonstituovaný roztok z každé lahvičky, dokud nezískáte objem potřebný pro dávku konkrétního pacienta. Doporučená konečná koncentrace alglukosidázy v infuzních vacích se pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstraňte vzduch z infuzního vaku. Rovněž odstraňte příslušný objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Myozyme. Pomalu vstříkněte rekonstituovaný Myozyme přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Jemně otočte nebo promněte infuzní vak, promícháte tak naředěný roztok. Infuzním vakem netřeste ani s ním nadměrně netřepejte.

Konečný roztok infuze je nutné podávat co nejdříve poté, kdy byl připraven.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. března 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 29. března 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Velká Británie
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
alglucosidasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 50 mg alglucosidasum alfa.

Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglucosidasum alfa/ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,5 mg do 4 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Manitol (E421)

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339)

Polysorbát 80 (E433)

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička

prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

10 injekčních lahviček

prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

25 injekčních lahviček

prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze na jedno použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Přípravek se doporučuje použít okamžitě po rozpuštění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 do 8°C, je-li přípravek chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo musí být zlikvidováno.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
alglucosidasum alfa
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Genzyme Europe B.V.-NL

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Alglucosidasum alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Myozyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myozyme užívat
3. Jak se Myozyme užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Myozyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Myozyme a k čemu se používá

Myozyme se používá pro léčbu dospělých, dětí a dospívajících všech věkových kategorií s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci.

Pacienti s Pompeho nemocí mají nízkou hladinu enzymu zvaného alfa glukosidáza. Tento enzym pomáhá organismu udržovat koncentraci glykogenu (typ sacharidu). Glykogen tělu dodává energii, ale u Pompeho nemoci se koncentrace glykogenu příliš zvyšuje.

Myozyme obsahuje uměle připravený enzym alglukosidáza alfa, jenž dokáže nahradit přirozený enzym, který osobám s Pompeho nemocí chybí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Myozyme užívat

Neužívejte Myozyme:

Pokud jste někdy měl(a) život ohrožující alergickou (hypersenzitivní) reakci na alglukosidázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) a opakované podání přípravku nebylo úspěšné. Příznaky život ohrožující alergické reakce zahrnují mimo jiné nízký krevní tlak, velmi rychlou srdeční frekvenci, dušnost, zvracení, otok obličeje, kopřivku nebo vyrážku.

Upozornění a opatření

Pokud jste léčen(a) přípravkem Myozyme, může se u Vás během podávání léku nebo během několika hodin od podání infuze objevit reakce související s podáním infuze. Taková reakce zahrnuje různé příznaky, jako je nízký krevní tlak, nepříjemné pocity na hrudi, stažené hrdlo, otok obličeje, rtů nebo jazyka (angioedém), kopřivka (urtikárie), závrať, vyrážka, svědění kůže, nevolnost, zvracení, kašel a náhlé stažení průdušek ztěžující nádech a výdech (bronchospasmus) (přehled všech reakcí spojených s infuzí viz bod 4). Tato reakce související s infuzí může být někdy velmi závažná. Pokud se u Vás taková reakce objeví, **musíte to okamžitě sdělit svému lékaři**. Může být nutné Vám podat před léčbou léčivé přípravky proti alergické reakci (např. antihistaminika a/nebo kortikosteroidy) nebo snížit horečku (antipyretiky).

Ve studiích lékaři používali léky tlumící činnost imunitního systému, aby se snížila tvorba protilátek. Protože máte Pompeho nemoc, existuje riziko závažné infekce dýchacích cest nebo plic. Podávání těchto léků na potlačení imunitního systému může toto riziko dále zvýšit.

Pokud se u Vás objeví závažné vředovité kožní léze, informujte svého lékaře. Pokud se u Vás vyskytne otok dolních končetin nebo generalizovaný otok, informujte svého lékaře. Ten by měl zvážit přerušení podávání přípravku Myozyme a zahájit odpovídající lékařskou péči. Váš lékař by měl zvážit výhody a rizika opětovného podání přípravku Myozyme.

Další léčivé přípravky a Myozyme

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

S použitím přípravku Myozyme u těhotných žen nejsou zkušenosti. Myozyme by Vám neměl být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Doporučujeme přerušit kojení po dobu podávání přípravku Myozyme. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze jakýchkoliv nástrojů či strojů krátce po infuzi přípravku Myozyme buďte opatrní, protože můžete pociťovat závrať.

Myozyme obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tj. je v podstatě bez sodíku.

3. Jak se Myozyme užívá

Přípravek Myozyme se podává pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Pompeho nemocí.

Dávka, kterou dostanete, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučené dávkování přípravku Myozyme je 20 mg na kg tělesné hmotnosti. Podává se jednou za 2 týdny.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučené dávkování přípravku Myozyme u dětí a dospívajících je stejné jako u dospělých.

Návod ke správnému použití

Myozyme se podává infuzí do žíly (nitrožilní infuzí). Dodává se ve formě prášku, který se před podáním smísí se sterilní vodou.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Myozyme, než mělo být podáno

S předávkováním přípravkem Myozyme nejsou žádné zkušenosti.

Jestliže jste zapomněl(a) na aplikaci přípravku Myozyme

Jestliže jste vynechal(a) infuzi, kontaktujte prosím svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se většinou popisují u pacientů během podávání léku nebo krátce poté (účinky související s infuzí). Některé z těchto nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze byly závažné nebo život ohrožující. U některých pacientů byly hlášeny život ohrožující reakce, včetně velmi závažných alergických reakcí a anafylaktického šoku. Příznaky takových reakcí zahrnují nízký krevní tlak, velmi rychlou srdeční frekvenci, dušnost, zvracení, otok obličeje, rtů nebo jazyka, kopřivku nebo vyrážku. U některých pacientů došlo ke vzniku nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze ve formě chřipce se podobající nemoci, jejíž příznaky trvaly několik dní po skončení infuze.

Pokud se u Vás taková reakce objeví, prosíme, **řekněte to okamžitě svému lékaři**. Může být nutné podat Vám před léčbou léčivé přípravky proti alergické reakci (např. antihistaminika a /nebo kortikosteroidy) nebo ke snížení horečky (antipyretika).

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- Kopřivka
- Vyrážka
- Zrychlená srdeční frekvence
- Nával horka (do obličeje)
- Horečka nebo zvýšená tělesná teplota
- Kašel
- Zrychlený dech
- Zvracení
- Nízká hladina kyslíku v krvi

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- Bledost
- Zvýšený nebo vysoký krevní tlak
- Modravé zbarvení kůže
- Zimnice
- Agitovanost (nadměrná bezúčelná aktivita, neklid)
- Třes
- Bolesti hlavy
- Brnění
- Bolestivost nebo místní podráždění v místě podání infuze
- Závratě
- Podrážděnost
- Svědění kůže
- Říhání
- Otoky obličeje, otoky hrdla nebo závažná kombinace otoků obličeje, hrdla a jazyka v důsledku závažné alergické reakce
- Otoky rukou a nohou
- Nevolnost
- Nepříjemný pocit na hrudi
- Pocit svírání hrdla
- Průjem
- Únava
- Bolest svalů
- Svalové křeče
- Závažné vředovité kožní léze
- Zarudnutí kůže

Není známo: z dostupných údajů nelze určit četnost

- Otoky kolem očí
- Abnormální poslechový nález na plicích, včetně hvízdavého zvuku
- Dechové potíže (včetně dušnosti)
- Chladné končetiny (tj. ruce, nohy)
- Nízký krevní tlak
- Zúžení cév vedoucí ke snížení krevního průtoku
- Náhlé stažení průdušek ztěžující nádech a výdech (bronchospasmus)
- Pocit horka
- Zvýšené pocení
- Slzení očí
- Mramorovaná kůže
- Neklid
- Pískání na průduškách
- Zpomalená srdeční frekvence
- Srdeční zástava
- Bolest na hrudi (nezpůsobená srdečními příznaky)
- Zánět spojivek (membrána, která kryje oční bulvu a oční víčko)
- Bolest břicha
- Bolest kloubů
- Dočasné přerušování nebo náhlá zástava dýchání
- Úbytek bílkovin močí
- Nefrotický syndrom: otok dolních končetin, generalizovaný otok a úbytek bílkovin močí
- Otok a zesílení kůže v místě infuze v případě úniku léčivého přípravku z cév.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Myozyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Myozyme se doporučuje použít okamžitě po naředění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 do 8°C, je-li přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Myozyme obsahuje

- Léčivou látkou je alglucosidasum alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg alglucosidasum alfa. Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglucosidasum alfa/ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,5 mg do 4 mg/ml.
- Pomocnými látkami jsou:
 - mannitol (E421),
 - monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339),
 - heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E339),
 - polysorbát 80 (E433).

Jak Myozyme vypadá a co obsahuje toto balení

Myozyme je prášek pro přípravku koncentráту pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce (50 mg/injekční lahvička). Jedno balení obsahuje 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Prášek má bílou až téměř bílou barvu. Po rekonstituci vzniká čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat částice. Rekonstituovaný roztok je nutné dále ředit.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Velká Británie

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

Další informace o tomto léku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00
Тел: +359 2 9705300

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233086111

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.p.A.

United Kingdom
Sanofi

Tel: +39 059 349 811

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití - rekonstituce, ředění a podání

Myozyme se rozpouští ve vodě na injekce, poté se naředí s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a poté se podává nitrozilní infuzí. Rozpuštění a naředění se musí provádět v souladu se zásadami správné praxe, především s ohledem na aseptické podmínky.

S ohledem na bílkovinnou povahu přípravku může v rozpuštěném roztoku a ve výsledné infuzi dojít k tvorbě částic. Proto se musí při podávání přípravku používat infuzní filtr s nízkou vazbou proteinů a velikostí pórů 0,2 mikronu. Prokázalo se, že filtr s póry o velikosti 0,2 mikronu odstraní viditelné částice a nevede k poklesu množství bílkoviny nebo aktivity.

Určete počet lahviček, které je nutné rekonstituovat, na základě dávkovacího schématu konkrétního pacienta (mg/kg) a vyjměte potřebné lahvičky z lednice, aby mohly dosáhnout pokojové teploty (přibližně 30 minut). Lahvičky přípravku Myozyme jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Používejte aseptickou techniku

• Rekonstituce

Každou lahvičku Myozyme 50 mg rekonstituujte s 10,3 ml vody na injekci za použití injekční stříkačky s poloměrem jehly maximálně 20 gauge. Vodu na injekci přidávejte pomalu po kapkách, aby stékala po stěně lahvičky a nikoli přímo na lyofilizát. Lahvičku jemně naklápějte a otáčejte s ní. Lahvičku neobracejte, nekružte s ní, ani s ní netřeptejte. Rekonstituovaný objem činí 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzymu/ml. Má vzhled čirého, bezbarvého až světle žlutého roztoku, který může obsahovat částice ve formě tenkých bílých proužků nebo průsvitných vláken. Ihned zkontrolujte, zda lahvičky s rekonstituovaným enzymem neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jsou-li při okamžité kontrole zjištěny cizorodé částice, které nebyly popsány výše, nebo dojde-li ke změně barvy, přípravek nepoužívejte. pH rekonstituovaného roztoku je asi 6,2.

Po rekonstituci se doporučuje obsah injekční lahvičky rychle rozředit (viz dále).

• Ředění

Po rekonstituci, jak je uvedeno výše, roztok v injekční lahvičce obsahuje 5 mg alglukosidázy alfa na 1 ml. Rekonstituovaný objem umožňuje odebrat z každé injekční lahvičky přesně 10,0 ml (odpovídá 50 mg).

Toto množství je poté třeba dále takto naředit: pomocí injekční stříkačky s poloměrem jehly maximálně 20 gauge pomalu odeberte rekonstituovaný roztok z každé lahvičky, dokud nezískáte objem potřebný pro dávku konkrétního pacienta. Doporučená konečná koncentrace alglukosidázy v infuzních vacích se pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Z infuzního vaku odstraňte vzduch. Rovněž odstraňte příslušný objem 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml), který odpovídá objemu rekonstituovaného přípravku Myozyme, který bude do vaku dodán. Pomalu vstříkněte rekonstituovaný Myozyme přímo do 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Jemně otočte nebo promněte infuzní vak, promíchejte tak naředěný roztok. Infuzním vakem netřeste, ani s ním nadměrně netřepejte.

Konečný roztok infuze má být podán co nejdříve poté, co byl připraven.

Jakýkoli nepoužitý výrobek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

- **Podání**

Doporučuje se začít podávat naředěný roztok během tří hodin. Celková doba mezi rekonstitucí a ukončením infuze nesmí přesáhnout 24 hodiny.

Doporučená dávka přípravku Myozyme činí 20 mg/kg tělesné hmotnosti podaných jedenkrát za 2 týdny intravenózní infuzí.

Infuze se mají podávat zpočátku pomalu a postupně, krok za krokem lze rychlost podání zvyšovat. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví příznaky reakcí souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod.