

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Муозуме 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон съдържа 50 mg алглюкозидаза алфа (alglucosidase alfa).

След разтваряне, разтворът съдържа 5 mg алглюкозидаза алфа\* на ml, а след разреждане, концентрацията варира от 0,5 mg до 4 mg/ml.

\*Човешката кисела  $\alpha$ -глюкозидаза се произвежда в клетъчна култура от яйчник на китайски хамстер (СНО) по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Муозуме е показан за дългосрочна ензимозаместваща терапия (ЕЗТ) при пациенти с потвърдена диагноза болест на Помре (недостатъчност на кисела  $\alpha$ -глюкозидаза).

Муозуме е показан при възрастни и педиатрични пациенти от всички възрасти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Муозуме трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на пациенти с болестта на Помре или други наследствени метаболитни или невромускулни заболявания.

#### Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане на алглюкозидаза алфа е 20 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж на всеки 2 седмици.

Отговорът на пациента на лечението трябва рутинно да се оценява въз основа на изчерпателна оценка на всички клинични прояви на заболяването.

#### *Деца и хора в старческа възраст*

Няма доказателства за специални съображения, когато Муозуме се прилага при педиатрични пациенти от всички възрасти или хора в старческа възраст.

#### *Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на Муозуме при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не са оценени и за тези пациенти не може да бъде препоръчана конкретна схема на прилагане.

### Начин на приложение

Муозуме трябва да се прилага като интравенозна инфузия.

Инфузиите трябва да се въвеждат с постепенно увеличаване на скоростта. Препоръчва се инфузията да започне с първоначална скорост от 1 mg/kg/h и да бъде постепенно увеличавана с 2 mg/kg/h на всеки 30 минути, ако няма признаци на свързани с инфузията реакции (СИР), до достигане на максимална скорост 7 mg/kg/h. СИР са описани в точка 4.8.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, при неуспешна повторна провокация (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Свръхчувствителност/анафилактични реакции

Съобщава се за тежки и животозастрашаващи анафилактични реакции, включително и анафилактичен шок при пациенти с инфантилна форма и при такива с късно начало на болестта в хода на инфузии на Муозуме (виж точка 4.8). Поради възможността за възникване на тежки реакции, свързани с инфузията, трябва да има готовност за подходящи медицински поддържащи средства, включително оборудване за кардиопулмонална реанимация, при приложение на Муозуме. Ако настъпят тежка реакция на свръхчувствителност или анафилактична реакция, трябва да се обърне непосредственото спиране на инфузията на Муозуме и да се започне съответното лечение. Трябва да се спазват настоящите медицински стандарти за спешно лечение на афилактичните реакции.

#### Свързани с инфузията реакции

Приблизително половината от пациентите, лекувани с Муозуме, при клинични изпитвания при пациенти с инфантилна форма и 28 % от пациентите, лекувани с Муозуме при клинично изпитване с късна проява на болестта развиват свързани с инфузията реакции (СИР). СИР се определят като всяко свързано нежелано събитие, проявяващо се по време на инфузията или в часовете след инфузията. Някои реакции са тежки (вж. точка 4.8). При пациентите с инфантилна форма, лекувани с по-висока доза (40 mg/kg), се наблюдава тенденция за изпитване на повече симптоми, когато развиват СИР. При пациентите с инфантилна форма, които образуват високи титри на IgG антитела, изглежда има по-голям риск от по-често развитие на СИР. Пациенти с остро заболяване (напр. пневмония, сепсис) през време на инфузиите с Муозуме изглежда са изложени на по-голям риск от СИР. Клиничният статус на пациента трябва да се разгледа внимателно преди прилагането на Муозуме. Пациентите трябва да бъдат следени внимателно, а всички случаи на СИР, забавени реакции и възможни имунологични реакции трябва да се съобщават на притежателя на разрешението за употреба.

Пациенти, които са развили СИР (и особено анафилактични реакции), трябва да се лекуват с особено внимание при повторно въвеждане на Муозуме (вж. точка 4.3 и 4.8). Леките и преходни ефекти може и да не изискват медицинско лечение или прекъсване на инфузията. Намаляване скоростта на инфузия, временното прекъсване на инфузията или премедикация, най-често с перорален антихистамин и/или антипиретици и/или кортикостероиди, успешно контролира повечето реакции. СИР могат да се проявят по всяко време на инфузията на

Муозуме или най-често до два часа след нея и са по-вероятни при по-високи скорости на инфузия.

Пациенти с напреднала болест на Ротре може да са с нарушена сърдечна и дихателна функция, което може да ги предразположи към по-висок риск от тежки усложнения на реакции, свързани с инфузията. Следователно, тези пациенти трябва да се наблюдават по-отблизо при приложение на Муозуме.

#### Имуногенност

При клиничните проучвания, преобладаващ брой от пациентите развиват IgG антитела към алглокозидаза алфа обикновено в рамките на 3 месеца от лечението. Следователно, сероконверсия се очаква да се прояви при повечето пациенти, лекувани с Муозуме. Наблюдава се тенденция пациенти с инфантилна форма, лекувани с по-висока доза (40 mg/kg), да развиват по-високи титри на IgG антитела. Изглежда няма връзка между началото на СИР и времето на формиране на IgG антитела. Ограничен брой от изследваните IgG позитивни пациенти са реагирали положително за инхибиторни ефекти при *in vitro* изследване. Поради редкостта на състоянието и ограниченият опит към момента, ефектът от формирането на IgG антитела върху безопасността и ефикасността понастоящем не е напълно установен. Вероятността от неблагоприятен изход и образуване на високи и устойчиви титри на IgG антитела изглежда е по-голяма сред CRIM-отрицателните пациенти (пациенти с отрицателен статус на кръстосано реагиращ имунологичен материал, при които с Western blot анализ не се открива ендогенен GAA протеин), отколкото при CRIM-положителните пациенти, при които с Western blot анализ се открива ендогенен GAA протеин и/или се прогнозира въз основа на генотипа. Въпреки това, високи и устойчиви титри на IgG антитела се появяват и при някои CRIM-позитивни пациенти. Предполага се, че причината за неблагоприятните клинични резултати и за образуването на високи и устойчиви титри на IgG антитела, е многофакторна. Титрите на IgG антителата трябва да бъдат редовно следени.

Пациенти с реакции на свръхчувствителност могат да бъдат изследвани и за IgE антитела срещу алглокозидаза алфа и други медиатори на анафилаксия. Пациенти, които развиват IgE антитела срещу алглокозидаза алфа изглежда са изложени на по-голям риск от поява на СИР при повторно приложение на Муозуме (вж. точка 4.8). Поради това, тези пациенти трябва да се наблюдават по-внимателно при приложение на Муозуме. Някои положителни за IgE пациенти успешно получават повторна доза Муозуме, като се използва по-бавна инфузия и по-ниски начални дози, и продължават лечението с Муозуме и след това под непрекъснат медицински контрол.

#### Имуномедиирани реакции

Тежки кожни реакции, възможно имуномедиирани, са били съобщени при лечение с алглокозидаза алфа, включително улцеративни и некротизиращи кожни лезии (вж. точка 4.8). Наблюдаван е нефротичен синдром при няколко пациенти с болест на Ротре, които са лекувани с алглокозидаза алфа и са имали високи титри на IgG антитела ( $\geq 102\ 400$ ) (вж. точка 4.8). При тези пациенти, бъбречната биопсия е показала отлагане на имунни комплекси. Състоянието на пациентите се е подобрило след прекъсване на лечението. Затова, се препоръчва да се извършва периодично изследване на урина, при пациентите с високи титри на IgG антитела.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на системни имунно медиирани реакции, включващи кожата и други органи, докато се получава алглокозидаза алфа. Ако настъпят имунно медиирани реакции, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на алглокозидаза алфа и да се започне подходящо медикаментозно лечение. Трябва да се обсъдят рисковете и ползите от повторното приложение на алглокозидаза алфа след имуномедирана реакция. При някои пациенти лечението е било успешно подновено и са продължили да получават алглокозидаза алфа при строго клинично наблюдение.

### Имуномодулация

Данните за имуногенност от клиничните изпитвания и публикуваната литература при CRIM-отрицателни пациенти с инфантилна форма на болестта на Pompe (IOPD) показват, че прилагането на схема на индуциране на имуно толеранс (immune tolerance induction, ITI) при пациенти, нелекувани с алглокозидаза алфа (профилактична ITI) може да е ефективна за предотвратяване или намаляване на образуването на висок и устойчив титър на антитела (High Sustained Antibody Titer, HSAT) спрямо алглокозидаза алфа. Данните от малък брой пациенти с HSAT, със или без инхибиторна активност, показва ограничен ефект на ITI от лечението. Подобър отговор към лечението е наблюдаван при по-млади пациенти с по-малко напреднало заболяване, които са получавали профилактично ITI преди образуването на HSAT, което предполага, че ранното започване на ITI може да доведе до подобрени клинични резултати. Може да е необходимо схемите на ITI да бъдат съобразени с индивидуалните нужди на пациента (вж. точка 5.1).

Пациентите с болест на Pompe са с повишен риск от респираторни инфекции поради прогресиращите ефекти на заболяването върху дихателната мускулатура. Пациентите с болест на Pompe, лекувани с имunosупресори, могат да бъдат изложени на допълнително повишен риск от развитие на тежки инфекции и затова се препоръчва повишено внимание. Фатални и животозастрашаващи респираторни инфекции са били наблюдавани при някои от тези пациенти.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействие. Тъй като е рекомбинантен човешки протеин, алглокозидаза алфа е малко вероятен кандидат за цитохром P450-медирано взаимодействие лекарство-лекарство.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни за употребата на алглокозидаза алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Муозуте не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

#### Кърмене

Алглокозидаза алфа се екскретира в кърмата. Тъй като няма налични данни за ефекти върху новородени, експонирани на алглокозидаза алфа чрез кърмата, се препоръчва да се преустанови кърменето, когато се използва Муозуте.

#### Фертилитет

Няма клинични данни относно ефектите на алглокозидаза алфа върху фертилитета. Предклиничните данни не разкриват значими нежелани находки (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Поради това, че като свързани с инфузията реакции се съобщават замаяване, сомнолентност, тремор и хипотония, в деня на инфузията способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила за безопасност

#### *Инфантилна форма на болестта на Ромре*

При клиничните проучвания, 39 пациенти с инфантилна форма са лекувани с Муозуте повече от три години (168 седмици с медиана 121 седмици; вж. точка 5.1). Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при най-малко 2 пациенти, са дадени в таблица 1 по Системо-органен клас. Те са предимно леки до средни по интензитет и почти всички се проявяват по време на инфузията или през време на двата часа след инфузията (свързани с инфузията реакции, СИР). Съобщава се за сериозни реакции, свързани с инфузията като: уртикария, хрипове, тахикардия, намалена кислородна сатурация, бронхоспазъм, тахипнея, периорбитален оток и хипертония.

#### *Болест на Ромре с късно начало*

При плацебо контролирано изпитване продължило 78 седмици, 90 пациенти с Болест на Ромре с късно начало на възраст 10 до 70 години, получават рандомизирано в отношение 2:1 Муозуте или плацебо (вж. точка 5.1). Като цяло, броят на пациентите с нежелани лекарствени реакции и сериозни нежелани лекарствени реакции при двете групи е сходен. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са СИР. Малко повече пациенти в групата на Муозуте получават СИР, в сравнение с групата на плацебо (28 % срещу 23 %). Повечето от тези реакции не са сериозни, по интензитет са леки до умерени и преминават спонтанно. Нежелани лекарствени реакции, съобщени при не по-малко от 2 пациенти, са дадени в таблица 1. Сериозните нежелани лекарствени реакции, съобщени при 4 пациенти, лекувани с Муозуте, са: ангиоедем, дискомфорт в гърдите, стягане в гърлото, гръдна болка от несърдечен произход и суправентрикуларна тахикардия. Реакциите при 2-ма от тези пациенти са проява на реакции на IgE-медирана свръхчувствителност.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (съобщени при не по-малко от 2 пациенти) и нежелани лекарствени реакции, съобщени в постмаркетинговия период, при програми с разширен достъп и неконтролирани клинични изпитвания, по системно-органни класове, представени в категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Поради малката популация пациенти, нежелана лекарствена реакция, съобщена при 2-ма пациенти, се класифицира като честа. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин)		Допълнителни нежелани лекарствени реакции <sup>4</sup>
		Болест на Помпе инфантилна форма <sup>1</sup>	Болест на Помпе с късно начало <sup>2</sup>	
Нарушения на имунната система	чести		Свръхчувствителност	
Психични нарушения	чести	Възбуда		
	с неизвестна честота			Възбуда Безпокойство
Нарушения на	чести	Тремор	Замайване	

нервната система			Парестезия Главоболие <sup>3</sup>	
	с неизвестна честота			Тремор Главоболие Сомнолентност
Нарушения на очите	с неизвестна честота			Конюнктивит
Сърдечни нарушения	много чести	Тахикардия		
	чести	Цианоза		
	с неизвестна честота			Сърдечен арест Брадикардия Тахикардия Цианоза Палпитации
Съдови нарушения	много чести	Зачервяване		
	чести	Хипертония Бледност	Зачервяване	
	с неизвестна честота			Хипертония Хипотония Вазоконстрикция Бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения	много чести	Тахипнея Кашлица		
	чести		Стягане в гърлото	
	с неизвестна честота			Респираторен арест Апнея Респираторен дистрес Бронхоспазъм Хрипове Фарингеален оток Диспнея Тахипнея Стягане в гърлото Дразнене в гърлото Стридор Кашлица Хипоксия
Стомашно-чревни нарушения	много чести	Повръщане		
	чести	Повдигане Гадене	Диария Повръщане Гадене <sup>3</sup>	
	с неизвестна честота			Коремна болка Повдигане Диспепсия Дисфагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	много чести	Уртикария Обрив		
	чести	Еритем Макулопапулозен обрив Макулозен обрив Папулозен обрив Сърбеж	Уртикария Папулозен обрив Сърбеж Хиперхидроза	

	с неизвестна честота			Периорбитален едем Ливедо ретикуларис Повишена лакримация Обрив Еритем Хиперхидроза Палмарна еритема Преходна промяна в цвета на кожата Образуване на мехур
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести		Мускулни спазми Мускулно потрепване Миалгия	
	с неизвестна честота			Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	с неизвестна честота			Нефротичен синдром Протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много чести	Пирексия		
	чести	Раздразнителност Студени тръпки	Пирексия Дискомфорт в гърдите Периферен оток Локален оток Умора <sup>3</sup> Усещане за горещина	
	с неизвестна честота			Гръдна болка Оток на лицето Усещане за горещина Пирексия Студени тръпки Дискомфорт в гърдите Раздразнителност Студени ръце и крака Астения Неразположение Усещане за студ Болка на мястото на инфузията Реакция на мястото на инфузията Оток на мястото на инфузията Уплътнение на мястото на инфузията Екстравазация на мястото на инфузията Еритема на мястото на инфузия Уртикария на мястото на инфузия Сърбеж на мястото на инфузия



Изследвания	много чести	Намалено кислородно насищане		
	чести	Ускорена сърдечна дейност Повишено кръвно налягане Повишена телесна температура	Повишено кръвно налягане	
	с неизвестна честота			Намалено кислородно насищане Ускорена сърдечна дейност Понижено кръвно налягане

<sup>1</sup> Реакции, съобщени при 39 пациенти с инфантилна форма при 2 клинични изпитвания.

<sup>2</sup> Реакции, съобщени при 60 пациенти с късно начало при плацебо контролирано клинично изпитване.

<sup>3</sup> Реакции, съобщени по-често в групата на плацебо в сравнение с групата на Муозуте при пациентите с късно начало.

<sup>4</sup> Допълнителни нежелани лекарствени реакции, съобщени след пускането на пазара, при програми с разширен достъп и неконтролирани клинични изпитвания.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Малък брой пациенти (<1 %) при клиничните изпитвания и след пускането на продукта на пазара са развили анафилактичен шок и/или сърдечен арест по време на инфузия с Муозуте, които са изисквали животоспасяващи мерки. Обикновено реакциите възникват малко след началото на инфузията. Пациентите развиват редица признаци и симптоми, предимно респираторни, сърдечно-съдови, оточни и/или кожни по характер (виж точка 4.4).

При някои пациенти, лекувани с алглукозидаза алфа, са наблюдавани рецидивиращи реакции, изразяващи се в грипоподобно заболяване или комбинация от събития като висока температура, втрисане, миалгия, артралгия, болка или умора, настъпващи след инфузията и обикновено продължаващи няколко дни. При повечето пациенти лечението с алглукозидаза алфа е било успешно подновено с използване на по-ниски дози и/или премедикация с противовъзпалителни лекарства и/или кортикостероиди, като са продължили с лечението си при строго клинично наблюдение.

Пациентите с умерени до тежки или рекурентни СИР са изследвани за специфични за алглукозидаза алфа IgE антитела; някои от изследваните пациенти са позитивни, включително някои, получили анафилактична реакция.

Нефротичен синдром, както и тежки кожни реакции, възможно имунно медиирани, са били съобщени при лечение с алглукозидаза алфа, включително улцеративни и некротизиращи кожни лезии (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

При клиничните проучвания са използвани дози до 40 mg/kg телесно тегло. По-голяма е вероятността от поява на реакции, свързани с инфузията (IAR), при по-високи дози или честота на инфузия от препоръчаните (вж. точка 4.4).

### Симптоми и признаци

Съобщавани са случаи на реакции, свързани с инфузията (IAR), които включват:

- цианоза, тахикардия, палпитации
- хипоксия, задух, кашлица
- замаяване, главоболие, дисгеузия
- хипертония, зачервяване
- оток на езика, повръщане, диария, гадене
- болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, стягане в гърлото, пирексия, втрисане, усещане за студ, еритем на мястото на инфузията
- миалгия
- еритем

### Мерки при предозиране

В случай на предозиране скоростта на инфузията трябва да се намали или инфузията да се прекъсне временно. Не е известен специфичен антидот при предозиране на алглюкозидаза алфа. Пациентът трябва да бъде наблюдаван за всякакви признаци или симптоми на нежелани реакции и ако е необходимо, незабавно да му бъде приложено подходящо симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими.

АТС код: A16AB07.

### Болест на Помре

Болестта на Помре е рядка, прогресираща и фатална метаболитна миопатия с приблизителна обща честота от 1 на 40 000 раждания. Други наименования на болестта на Помре включват болест на гликогенното натрупване тип II (GSD-II), Недостатъчност на кисела малтаза (AMD) и гликогеноза тип II. Болестта на Помре принадлежи към нарушенията на лизозомното натрупване, тъй като тя се причинява от недостатъчност на естествена лизозомна хидролаза – киселата  $\alpha$ -глюкозидаза (GAA), която разгражда лизозомния гликоген до глюкоза. Недостатъчността на този ензим води до натрупване на гликоген в различни тъкани, по-специално в сърдечната, дихателната и скелетната мускулатура, като причинява развитието на хипертрофична кардиомиопатия и прогресираща мускулна слабост, включително увреждане на дихателната функция.

Клиничната проява на болестта на Помре може да се опише като спектър на заболяване, който варира от бързо прогресираща форма с проява в ранна детска възраст (поява на симптомите на болестта на Помре типично през първата година от живота и много кратка очаквана продължителност на живот) до по-бавно прогресираща форма с късна проява.

Формата на проявяващата се в ранна детска възраст болест на Помре се характеризира с масивно отлагане на гликоген в сърдечната и скелетната мускулатура, като винаги води до бързо прогресираща кардиомиопатия, генерализирана мускулна слабост и хипотония.

Двигателното развитие често е напълно спряно или ако бъдат постигнати основни двигателни функции, те впоследствие се загубват. Типично, смъртта настъпва поради сърдечна и/или дихателна недостатъчност преди достигането на едногодишна възраст.

При ретроспективно проучване на естественото протичане при пациенти с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Ротре (n=168), средната възраст на проява на симптомите е 2,0 месеца, а средната възраст на настъпване на смърт е 9,0 месеца. Преживяемостта по Kaplan-Meier на възраст 12, 24 и 36 месеца е съответно 26 %, 9 % и 7 %.

Описана е нетипична, по-бавно прогресираща форма на проявяващата се в ранна детска възраст болест на Ротре, която се характеризира с по-лека кардиомиопатия и като следствие – по дълга преживяемост.

Формата на болестта на Ротре с късна проява започва през ранна детска възраст, детството, юношеството и дори зрелостта и е много по-бавно прогресираща от формата с проява в ранна детска възраст. Обикновено тя се характеризира с наличието на достатъчна остатъчна активност на GAA, която да предотврати развитието на кардиомиопатия, като обаче известно засягане на сърцето е съобщено при приблизително до 4 % от пациентите с късно проявяваща се болест на Ротре.

Пациентите с късно проявяваща се болест на Ротре типично показват прогресираща миопатия, предимно на проксималните мускули в тазовия и раменния пояс, и различни степени на засягане на дишането, което в крайна сметка прогресира до тежко нарушение и/или нужда от поддръжка на вентилацията. Времето за прогресирането на болестта е изключително изменчиво и непредсказуемо, като при някои пациенти се наблюдава бързо влошаване на функцията на скелетната и дихателната мускулатура, водещо до загуба на способност за движение и дихателна недостатъчност, при други протичането е по-бавно, а трети демонстрират дисоциация при прогресиране засягането на скелетната и дихателната мускулатура.

#### Механизъм на действие

Приема се, че Муозумте възстановява активността на лизозомната GAA, което води до стабилизиране или възстановяване на функцията на сърдечната и скелетната мускулатура (включително дихателните мускули). Поради ефекта на хематоенцефалната бариера и размера на ензима, поемането на алглюкозидаза алфа в централната нервна система е малко вероятно.

#### Клинична ефикасност и безопасност

*Болест на Ротре с проява в ранна детска възраст; Клинично изпитване при пациенти на възраст от 6 месеца или по-малки*

Безопасността и ефикасността на Муозумте е оценена чрез базово, рандомизирано, открито, исторически контролирано клинично изпитване на 18 невентилирани пациенти с проявяващо се в ранна детска възраст заболяване на възраст 6 месеца или по-малко при започване на лечението. Нелекуваната историческа група е сравнена с популацията от базовото проучване и е получена от ретроспективно проучване на естественото протичане (n=42) при пациенти с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Ротре. Пациентите са рандомизирани, за да получават или 20 mg/kg, или 40 mg/kg един път на всеки две седмици за период от 52 седмици. След минимум 52 седмици, 16 от тези 18 пациенти са включени в разширено проучване, при което продължават да получават лечението в същите дози в продължение на до три години (150 седмици).

Първичната крайна точка е делът на пациентите, които са живи и без поддържаща инвазивна вентилация. Преживяемостта без инвазивна вентилация обаче не е отразена при нелекуваната историческа кохорта и сравнение по тази крайна точка не е възможно. След 52-седмично лечение всички 18 пациенти, лекувани с Муозумте, са живи, а 15 от тези 18 пациенти са живи и не се нуждаят от инвазивна дихателна поддръжка, докато 1 от 42 пациенти от нелекуваната

историческа кохорта е бил жив на възраст 18 месеца. Двама пациенти са починали и не са включени в разширеното проучване. След 104-седмично лечение, всичките 16 пациенти, включени в разширеното проучване, са живи, като 10 от тези 16 пациенти не се нуждаят от поддържаща инвазивна вентилация. В края на изпитването (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти, от 60 до 150 седмици; среден период на проследяване 119 седмици) 14 от 16 пациенти са живи и 9 от 16 пациенти са живи и не се нуждаят от поддържаща инвазивна вентилация. Допълнително един пациент е починал след края на проучването и още един, след оттегляне от изпитването.

Сравняването на кривите на преживяемостта от момента на поставяне на диагноза спрямо нелекуваната историческа кохорта е извършено чрез използване регресионния анализ на пропорционалните рискове по Сох. Пациентите, лекувани с Муозуте, показват удължена преживяемост в сравнение с преживяемостта при нелекуваната историческа група (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати за крайната точка на преживяемост чрез регресионния модел на Сох

Лекувани пациенти	Историческа референтна сравнителна група	Крайна точка	Съотношение ефект от лечението-риск	95 % Доверителен интервал	p-стойност
N=18	N=42	Преживяемост	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001

Забележка: Резултатите са от регресионен анализ на пропорционалните рискове по Сох, който включва лечението като зависеща от времето коварианта и също така включва възрастта на поставяне на диагноза и възрастта на проява на симптомите.  
В началото на лечението индивидите са били на възраст 6 месеца или по-малко.  
Индивидите в нелекуваната историческа кохорта са родени през 1993 г. или по-късно.

Ехокардиографските показатели за кардиомиопатия се подобряват, което е показателно от измереното намаляване на левокамерната маса (LVM). След 52 седмици лечение, LVM намалява спрямо изходните стойности, при всички 14 пациенти с налични данни и е в рамките на нормалните граници при 3 от 14 пациенти. След първата година (64 до 130 седмици) от лечението, LVM е намаляла допълнително при 8 пациенти. На 104 седмица от лечението, на разположение са оценките на LVM за 8 пациенти, от които при 5 се отчита намаляване в рамките на нормалните граници.

Както е оценено чрез възрастово-еквивалентни скорове на двигателната активност, по скалата за детска двигателна активност на Alberta (Alberta Infant Motor Scale (AIMS)), седем от 18 пациенти, са подобрили развитието на двигателните си функции по време на проучването и са се движели самостоятелно при последната оценка в проучването (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 52 до 130 седмици; среден период на проследяване 94 седмици). Допълнително, 4 пациенти са подобрили развитието на двигателните си функции по време на проучването и са сядали без чужда помощ при последната оценка в проучването (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 78 до 130 седмици; среден период на проследяване 110 седмици), въпреки че не са използвали пълноценно краката си. При останалите 7 пациенти не са наблюдавани клинично значими двигателни подобрения или не са в състояние да поддържат постигнатия двигателен прогрес и са с много ограничена двигателната активност при последната оценка в проучването (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 52 до 142 седмици; среден период на проследяване 103 седмици).

След 52 седмици лечение 14 от 18 пациенти (77,8 %) са със запазени или подобрени перцентилни стойности за тегло за възрастта (над 3-ия перцентил), 14 от 15 пациенти (93,3 %) са над 3-ия перцентил за дължина и 12 от 15 пациенти (80,0 %) са над 3-ия перцентил за обиколка на главата. През втората година от лечението 15 от 17 пациенти имат допълнително

подобрене на перцентилните стойности за тегло за възрастта (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 78 до 142 седмици; среден период на проследяване 111 седмици), 10 от 16 пациенти са подобрили допълнително перцентилните стойности за дължина за възрастта (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 90 до 130 седмици; среден период на проследяване 113 седмици) и 11 от 15 пациенти са подобрили допълнително перцентилните стойности за обиколка на главата за възрастта (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 90 до 130 седмици; среден период на проследяване 110 седмици). На 104-та седмица от лечението, всички 13 пациенти с налични данни са поддържали или подобрили перцентилните стойности за теглото за възрастта (над 3-ия перцентил), всички 12 пациенти с наличните данни са над 3-ия перцентил за дължина и всички 12 пациенти с наличните данни са над 3-ия перцентил за обиколка на главата.

Анализите на ефикасността не разкриват значими разлики между двете дозови групи по отношение преживяемостта, преживяемостта без инвазивна вентилация, преживяемостта без вентилация, намаляване на LVM, напредък в параметрите на растежа и придобиването на основни двигателни функции. Въз основа на тези резултати се препоръчва дозата от 20 mg/kg на всяка втора седмица.

*Болест на Ротре с проява в ранна детска възраст; клинично изпитване при пациенти на възраст от 6 месеца до 3,5 години*

Второ открито клинично изпитване също оценява безопасността и ефикасността на Myozyme при 21 пациенти с предимно нетипична форма на проявяващата се в ранна детска възраст болест на Ротре, които на възраст варират от 6 месеца до 3,5 години към започването на лечението. Пациентите получават 20 mg/kg Myozyme един път на всеки две седмици в продължение на 52 седмици, освен при 8 пациенти, които получават 40 mg/kg след поне 26 седмици лечение. След 52 седмици всички пациенти продължават лечението с обща продължителност повече от 3 години (168 седмици с медиана 121 седмици).

Първичната крайна точка на основното проучване е делът на живите пациенти. След 52 седмици лечение 16 от 21 пациенти (76,2 %), лекувани с Myozyme са живи. След 104 седмици лечение, 14 от 21 пациенти (66,7 %) са живи, а при 1 жив пациент се е наложило преустановяване на изпитването. Тези пропорции се запазват и до края на изпитването (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 1 до 168 седмици; среден период на проследяване 109 седмици). В нелекуваната историческа кохорта, 5 от 47 пациенти (10,6 %), за които има налични данни, са живи на възраст 30 месеца (2,5 години).

Преживяемостта при лекуваните пациенти е сравнена с преживяемостта на сходна историческа кохорта от нелекувани лица, чрез използване регресионния анализ на пропорционалните рискове по Cox (вж. таблица 3).

Таблица 3: Резултати за крайната точка на преживяемост чрез регресионния модел на Cox

Лекувани пациенти	Историческа референтна сравнителна група	Крайна точка	Съотношение ефект от лечението-риск	95 % Доверителен интервал	p-стойност
N=21	N=48	Преживяемост	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
<p>Забележка: Резултатите са от регресионен анализ на пропорционалните рискове по Cox, който включва лечението като зависеща от времето коварианта и също така включва възрастта на поставяне на диагноза и възрастта на проява на симптомите.</p> <p>При започване на лечението възрастта на индивидите е в диапазона от 6 месеца до 3,5 години. Индивидите в нелекуваната историческа кохорта са родени през 1995 г. или по-късно.</p>					

Допълнителни данни за ефикасността показват, че от 16 пациенти, които не са ползвали инвазивна дихателна поддръжка в началото, 7 остават така и след 104 седмици лечение. Останалите 9 пациенти или са починали (5 пациенти), или се е наложило прилагане на инвазивна вентилация (4 пациенти). Всички 5 пациенти, които са били на инвазивна вентилация в началото, са продължили да се нуждаят от вентилация през цялото проучване (4 пациенти са преживяли след 104 седмица и един е починал).

След 52 седмици лечение, LVM намалява спрямо изходните стойности при всички 12 пациенти с налични данни и е в рамките на нормалните граници при 6 от 12 пациенти. След първата година (58 до 168 седмици) от лечението LVM е намаляла допълнително при 9 от 12 пациенти с налични данни. На 104 седмица от лечението на разположение са оценките на LVM за 10 пациенти, от които при 9 се отчита намаляване в рамките на нормалните граници.

След 52 седмици лечение, 3 от 8 пациенти с налични данни, имат подобрения в двигателната функция над изходните стойности, измерени чрез необработени скорове и възрастово-еквивалентни скорове спрямо изходните стойности по AIMS. При шест от 11 пациенти с налични данни продължава да се отчита подобрение на двигателните функции и след седмица 52 (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 58 до 168 седмици; среден период на проследяване от 121 седмици), включително при 3 амбулаторни пациенти и при 3 пациенти само с функционални умения за сядане при последната визита в проучването. Останалите 5 пациенти не показват значима промяна в развитието на двигателните функции след седмица 52 (с продължителност на лечението, варираща при отделните пациенти от 104 до 168 седмици; среден период на проследяване от 140 седмици), включително 4 пациенти без никакви значими двигателни умения в някоя от оценяваните позиции и 1 пациент само с функционални умения за сядане при последната визита в проучването.

Преобладаващият брой пациенти с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Pompe, лекувани с Muozume, демонстрират подобряване на сърдечната функция, както и стабилизиране или подобрявания в параметрите на растежа. Повлияването от лечението на двигателните и дихателните функции обаче е по-променливо. Пациентите, с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Pompe, които демонстрират двигателен напредък, имат по-голямо запазване на двигателната функция и по-ниско съдържание на гликоген в четириглавия мускул в началото. Заслужава да се отбележи, че по-голям дял от пациентите с по-добри двигателни резултати демонстрират стабилност или подобряване на параметрите на растежа (тегло), докато преобладаващият брой пациенти, независимо от повлияването на двигателните им функции или характеристики в началния момент, демонстрират промяна в кардиомиопатията, съгласно измереното като промени в Z-стойността на LVM.

Съвкупността от данни предполага, че ранната диагностика и лечението в ранен стадий на заболяването могат да се окажат критични за постигането на най-добри резултати при тези пациенти, с проявяващо се в ранна детска възраст заболяване.

### *Индуциране на имуен толеранс при IOPD*

Употребата на ИТІ и алглүкозидаза алфа е оценена в 1 клинично изпитване и в ретроспективен преглед на пациенти, които не са били лекувани с ензимозаместителна терапия (ЕЗТ) при започване на лечението и 1 клинично изпитване при пациенти, които вече са получавали алглүкозидаза алфа по време на започване на ИТІ.

При ретроспективен преглед в Duke Center са идентифицирани 21 CRIM-отрицателни пациенти с инфантилна форма на болестта на Ромре (IOPD), от които 19 пациенти не са лекувани с ЕЗТ по време на започване на ИТІ. От 21-те пациенти, 16 са преживели до края на това проучване, с медиана на времето от започване на ЕЗТ до последната оценка 44,6 месеца (граница: 5,7 до 105,47); 5-ма пациенти са починали поради дихателна недостатъчност и прогресия на заболяването, като всички те не са били лекувани с ЕЗТ при започване на лечението с ХЗТ + ИТІ. При по-младите пациенти, диагностицирани и лекувани рано, които са получавали ИТІ едновременно със започване на ХЗТ, има тенденция към по-висок процент на преживяемост, отколкото при пациентите, лекувани с подобна схема в по-късна възраст. Данните от проучването показват, че профилактичната ИТІ предотвратява или намалява появата на антители срещу алглүкозидаза алфа с течение на времето, което може да поддържа клиничната полза на ЕЗТ и да подобри преживяемостта при CRIM-отрицателни пациенти с IOPD.

### *Късно проявяваща се болест на Ромре; основно клинично изпитване*

Безопасността и ефикасността на Муозуме са оценени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване с 90 пациенти с болест на Ромре с късно начало, които са били на възраст 10 до 70 години при започване на лечението и не са лекувани дотогава с ензимозаместваща терапия. Пациентите са рандомизирани в отношение 2:1 да получават или 20 mg/kg Муозуме (n=60), или плацебо (n=30) един път на всеки две седмици в продължение на 78 седмици (18 месеца).

Оценките на ко-първичния резултат за ефикасност включват изминатото с ходене разстояние (метри) за 6 минути (6-Minute Walk Test, 6MWT) и ФВК (Форсиран витален капацитет) % очаквана стойност в седнало положение. След 78 седмици пациентите лекувани с Муозуме показват подобрене по отношение на изминатото разстояние, измерено чрез 6MWT и стабилизиране на белодробната функция съгласно измерванията на ФВК % очаквана стойност в сравнение с пациентите третирани с плацебо. Изминатото разстояние за 6 минути се увеличава с медиана от 15,0 метра при лекуваните с Муозуме пациенти и се намалява с медиана от 7,5 метра при пациентите, третирани с плацебо, което показва статистически значим ефект от лечението с Муозуме в сравнение с плацебо (p=0,0283). ФВК % очаквана стойност се променя с медиана от 0,0 при пациентите, лекувани с Муозуме, и спада с медиана от 3 % при третирани с плацебо пациенти, което показва статистически значим ефект от лечението (p=0,0026). Резултатите са дадени в таблица 4.

Таблица 4: Промяна спрямо изходното ниво: резултати за ефикасност в плацебо-контролирано изпитване

		Myozyme (N = 60)	Плацебо (N = 30)
Разстояние при 6-минутен тест за ходене (метри)			
Изходна стойност преди лечението	Средна $\pm$ с.о · Медиана	332,20 $\pm$ 126,69 360,0	317,93 $\pm$ 132,29 339,0
Седмица 78/последно наблюдение	Средна $\pm$ с.о · Медиана	357,85 $\pm$ 141,32 367,5	313,07 $\pm$ 144,69 307,0
Промяна на седмица 78 спрямо изходното ниво /последно наблюдение*	Средна $\pm$ с.о · Медиана	26,08 $\pm$ 64,41 15,0	-4,87 $\pm$ 45,24 -7,5
Тест по Wilcoxon-Mann-Whitney	p-стойност	0,0283	
Форсиран витален капацитет ( % от очаквана стойност)			
Изходна стойност преди лечението	Средна $\pm$ с.о · Медиана	55,43 $\pm$ 14,44 53,5	53,00 $\pm$ 15,66 49,0
Седмица 78/последно наблюдение	Средна $\pm$ с.о · Медиана	56,67 $\pm$ 16,17 55,5	50,70 $\pm$ 14,88 49,0
Промяна на седмица 78 спрямо изходното ниво /последно наблюдение*	Средна $\pm$ с.о · Медиана	1,25 $\pm$ 5,55 0,0	-2,3 $\pm$ 4,33 -3,0
Тест по Wilcoxon-Mann-Whitney	p-стойност	0,0026	
*Един пациент, при който не са получени данни след изходното ниво, е изключен от анализа.			



### *Късно проявяваща се болест на Помпе; други клинични изпитвания и анализи*

Проведени са четири независими, открити, с едно рамо, инициирани от изследователя клинични изпитвания с Муозуме:

- Едно изпитване в Нидерландия при 102 пациенти с късно начало и медиана на проследяването до 5 години (60 месеца).
- Едно изпитване в Италия при 74 пациенти с късно начало, проследени до 48 месеца
- Едно изпитване в Германия при 38 пациенти с късно начало, проследени 36 месеца.
- Едно изпитване в Нидерландия при 69 пациенти с късно начало и медиана на проследяването до 23 месеца.

Тези четири изпитвания с Муозуме показват стабилизиране или подобрене на двигателната функция и стабилизиране на белодробната функция за период до 5 години в изпитването, проведено в Нидерландия при 102 пациенти с късно начало.

В описаното по-горе изпитване при 69 пациенти с късно начало в Нидерландия, Муозуме показва подобрене в мускулната сила. Обаче мускулната функция се е подобрила само при пациентите, независими от инвалидна количка, и при тези с по-малко изразена мускулна слабост.

Подобрението на мускулната сила е потвърдено за период до 5 години в изпитването, проведено в Нидерландия при 102 пациенти с късно начало.

В две допълнителни отворени клинични изпитвания с Муозуме с проследяване до 24 месеца, десет пациента с тежка късно проявяваща се болест на Помпе (умерено до тежко двигателно увреждане и асистирано дишане) показват различен отговор по отношение показателите на двигателната и дихателната функция, предимно под формата на леко подобрене (AGLU03105, AGLU04107).

Открито клинично изпитване оценява безопасността и ефикасността на Муозуме при 5 пациенти с късно проявяваща се болест на Помпе, които на възраст варират от 5 до 15 години към началото на лечението (AGLU02804). Пациентите получават 20 mg/kg Муозуме един път на всеки две седмици в продължение на 26 седмици. Всички пациенти са свободно подвижни и всички освен един пациент не изискват никаква форма на дихателна поддръжка (1 пациент изисква нощна неинвазивна вентилация). От 3-те пациенти със значително белодробно засягане при подбора/началния момент (процент на предвиждания форсиран витален капацитет в седящо положение вариращ от 58 до 67 %), двама демонстрират клинично значимо подобрене на ФВК (форсиран витален капацитет) (+11,5 % и +16,0 %) в седящо положение на 26-та седмица. Оценката на двигателната функция дава разнородни резултати.

Десет пациенти с напреднала късно проявяваща се болест на Помпе (т.е. в инвалидна количка за 10/10 и зависими от вентилатор за 9/10) на възраст 9-54 години са лекувани чрез програми с разширен достъп с 20-40 mg/kg алглукозидаза алфа един път на всеки две седмици в продължение на различни периоди от време между 6 месеца и 2,5 години. Белодробното подобрене, наблюдавано при пациентите, включва клинично значимо подобрене на ФВК от 35 % при един пациент и значително намаляване на необходимия брой часове дихателна поддръжка при 2 пациенти. При някои пациенти са наблюдавани ползи от лечението върху двигателната функция, включително възвръщане на загубени двигателни способности. Само един пациент престава да има нужда от инвалидна количка. В тази група пациенти също се наблюдава разнородно повлияване по отношение на двигателната функция.

*Късно начало на болест на Помпе; резултати, съобщени от пациента*

Едно проучване на Международната асоциация на Помпе (IPA)/Медицински център Еразъм (Нидерландия) оценява въздействието на Муозуме върху различните резултати при пациентите, събирани ежегодно:

- Муозуме значително намалява риска от инвалидизация: във всеки един момент от проследяването инвалидизацията е била по-малко вероятна при лекувани пациенти с LOPD, отколкото при нелекувани пациенти (коefficient на риска 0,36; 95% CI: 0,17; 0,75 в проучване със 198 подходящи за включване пациенти с медиана на проследяване 5 години). В това проучване не е демонстриран ефект по отношение на подпомагането на дишането.
- След 3 години лечение с Муозуме при 163 възрастни пациенти, средният скор по скалата за тежест на умората (Fatigue Severity Scale – FSS) се подобрява значително с 0,13 пункта годишно ( $p < 0,0001$ ), което показва, че лечението е помогнало за намаляване на умората в това проучване. Преди лечението с Муозуме (медиана на проследяване 4 години), средният FSS скор е бил стабилен при приблизително 5,3 пункта.
- Муозуме осигурява подобрене и стабилизиране на свързаното със здравето качество на живот и участие при 174 възрастни пациенти с медиана на периода на проследяване 4 години (граница 0,5-8) преди и по време на лечението.
  - След влошаване преди лечението (-0,73 пункта годишно (score points per year, sp/y); 95% CI: -1,07, -0,39), съобщената от пациента обобщена оценка на физическия компонент на SF36 се подобрява през първите 2 години от лечението с Муозуме (1,49 sp/y; 95 % CI: 0,76, 2,21) и остава стабилна след това.
  - След влошаване преди лечението (-0,49 sp/year; 95% CI: -0,64, -0,34), оценката на инвалидността по скалата Rotterdam Handicap Scale (RHS) се стабилизира при лечение с Муозуме (-0,02 sp/year; 95% CI: -0,17, 0,13).

Накрая, в 5-годишното проспективно проучване, проведено в Нидерландия при 102 възрастни пациенти с LOPD, влиянието на лечението с Муозуме върху ежедневните дейности е измерено по скалата на Rasch-Built Pompe-Specific Activity (Rasch-Built Pompe-Specific Activity, R-PACT). В сравнение с изходното ниво, R-PACT скорът се подобрява с 3,6 процентни пункта ( $p = 0,004$ ) при 5-годишно лечение, което показва полза от Муозуме при тези пациенти.

### Помпе регистър

Медицинските или здравни специалисти се насърчават да регистрират диагностицираните с болест на Помпе пациенти на [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.com). Данните за пациентите ще бъдат събирани анонимно в този регистър. Целите на Помпе регистъра са да се подобри разбирането на болестта на Помпе и да се наблюдават пациентите и тяхното повлияване от ензимозаместващата терапия с времето, с крайната цел да се подобрят клиничните резултати на тези пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Инфантилна форма на болестта на Pompe*

В основно изпитване, включващо 18 пациенти, е оценена фармакокинетиката на алглюкозидаза алфа при 15 пациенти с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Pompe (всички на възраст по-малко от 6 месеца към началото на лечението), които получават дози от 20 mg/kg или 40 mg/kg алглюкозидаза алфа съответно като приблизително 4 до 6,5-часова инфузия.

### Разпределение и елиминиране

След първата и шестата инфузия на Myozyme средните максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) варират от 178,2 до 263,7  $\mu\text{g/ml}$  съответно за групите на дози от 20 mg/kg и 40 mg/kg. Средната площ под кривата плазмена концентрация-време ( $AUC_{\infty}$ ) варира от 977,5 до 1 872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  за групите на дози от 20 mg/kg и 40 mg/kg. Средният плазмен клирънс (CL) е 21,4 ml/h/kg, а средният обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{ss}$ ) е 66,2 ml/kg и за двете дозови групи с малко вариране между отделните субекти от съответно 15 % и 11 %. Средният плазмен елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) е 2,75 часа за двете дозови групи.

### Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката е пропорционална на дозата и не се променя във времето.

Фармакокинетиката на алглюкозидаза алфа е оценена и чрез отделно изпитване при 21 пациенти с проявяваща се в ранна детска възраст болест на Pompe (всички на възраст между 6 месеца и 3,5 години към началото на лечението), които получават дози от 20 mg/kg алглюкозидаза алфа. При 12 пациенти с налични данни  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  са приблизително еквивалентни с тези, наблюдавани за групата на доза от 20 mg/kg от базовото изпитване.  $t_{1/2}$  от приблизително 2-3 часа също е сходно при тази група пациенти.

### *Болест на Pompe с късно начало*

Фармакокинетиката на алглюкозидаза алфа е оценена при изпитване на 5 пациенти с късно проявяваща се болест на Pompe на възраст 6-15 години, които получават 20 mg/kg алглюкозидаза алфа един път на всеки две седмици. Няма разлика във фармакокинетичния профил на алглюкозидаза алфа при тези млади пациенти с късна проява на заболяването в сравнение с пациенти с проява в ранна детска възраст.

Фармакокинетиката на алглюкозидаза алфа е проучена в популационен анализ на 32 пациенти с късно начало на болестта на Pompe, участници в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване, на възраст от 21 до 70 години, получавали Myozyme 20 mg/kg един път на всеки две седмици.  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  са сходни в посещенията на седмица 0, 12 и 52, което означава, че фармакокинетиката на алглюкозидаза алфа не е зависима от времето (таблица 5).

### Разпределение и елиминиране

Таблица 5: Фармакокинетика на алглюкозидаза алфа след еднократна доза и след 12 и 52 седмици лечение

Параметър	Седмица 0	Седмица 12	Седмица 52
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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 (ml/h/kg)	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
$V_{ss}$ (ml/kg)	904 $\pm$ 1158	919 $\pm$ 1154	896 $\pm$ 1154
Ефективен полуживот(h)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4

Няма данни, че IgG антителата срещу алглюкозидаза алфа засягат фармакокинетиката. По-висок среден клирънс, по-ниска средна  $AUC_{\infty}$  и по-ниска средна  $C_{max}$  са наблюдавани при 5 пациенти, които са доказано положителни за инхибиране на клетъчното поемане на ензима. Няма, обаче, видима връзка между инхибирането на поемането и ко-първичните крайни точки за ефикасност (вж. точка 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане. Не са наблюдавани значими нежелани находки върху ембриофеталното развитие при ембриофетално проучване върху мишки и зайци, както и не са наблюдавани значими нежелани находки върху фертилитета и при проучване на ранното ембрионално развитие при мишки. В проучването на ембриофеталното развитие при зайци, след едновременно приложение на Муозуме (10-40 mg/kg/ден) и дифенхидрамин, се наблюдава свързано с лечението увеличение на честотата на аборти и преждевременно раждане. Този ефект се дължи отчасти на токсичност за майката, тъй като се наблюдава значимо намаляване в количеството на приеманата храна и в наддаването на тегло.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)

Динатриев фосфат хептахидрат (E339)

Полисорбат 80 (E433)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След разреждане се препоръчва незабавна употреба. Доказана е обаче химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 до 8°C, когато се съхранява защитен от светлина.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

50 mg прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка (силиконизиран бутил) и капачка (алуминиева) с отчупващо се капаче (пластмасово). Опаковки от 1, 20 или 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Муозуме трябва да се разтвори с вода за инжекции, след това да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор и тогава да се въведе като интравенозна инфузия. Разтварянето и разреждането трябва да се извършат в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептиката.

Поради протеиновото естество на продукта, може да се прояви формиране на частици в разтворения продукт и инфузионните торбички. Следователно за въвеждането трябва да се използва 0,2 микрона слабо протеин-свързващ проходен филтър. Установено е, че 0,2 микрона проходен филтър отстранява видимите частици и не води до забележима загуба на протеин или активност.

Определете броя флакони, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалната схема на прилагане на пациента (mg/kg) и извадете нужните флакони от хладилника с оглед да се позволи да достигнат стайна температура (приблизително 30 минути). Всеки флакон Муозуме е за еднократна употреба.

### Използвайте асептична техника

#### Разтваряне

Разтворете всеки 50 mg флакон Муозуме с 10,3 ml вода за инжекции. Прибавяйте водата за инжекции чрез бавно капково добавяне по стената на флакона, а не директно върху лиофилизата. Накланяйте и въртете всеки флакон внимателно. Не обръщайте, въртете бързо или разклащайте флакона. Разтвореният обем е 10,5 ml, съдържащ 5 mg/ml, и изглежда като бистър, безцветен до бледо жълт разтвор, който може да съдържа частици под формата на тънки бели повлекла или полупрозрачни нишки. Извършете незабавен оглед на разтворените флакони за наличието на частици и промяна на цвета. Ако при незабавен оглед се наблюдават чужди частици, различни от гореописаните или ако разтворът е с променен цвят, не използвайте. рН на готовия разтвор е приблизително 6,2.

След разтваряне се препоръчва флаконите да бъдат незабавно разредени (вж. по-долу).

#### Разреждане

След като бъде разтворен съгласно гореописаното, готовият разтвор във флакона съдържа 5 mg алглюкозидаза алфа в ml. Разтвореният обем позволява точно изтегляне на 10,0 ml (равни на 50 mg) от всеки флакон. Това количество по-нататък се разрежда както следва: бавно изтеглете готовия разтвор от всеки флакон до достигане на обема за дозата на пациента. Препоръчаната крайна концентрация на алглюкозидаза в инфузионните торбички варира от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml. Отстранете наличния въздух от инфузионните торбички. Отстранете и равен обем от натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, който ще бъде заместен с разтворения Муозуме. Бавно инжектирайте разтворения Муозуме директно в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Внимателно обръщайте или масажирайте инфузионната торбичка, за да размесите разредения разтвор. Не клатете или раздвижвайте прекомерно инфузионната торбичка.

Крайният инфузионен разтвор трябва да се въведе възможно най-скоро след времето на приготвяне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/06/333/001-003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 29 март 2006 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 21 февруари 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Съединени щати

Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Белгия

### Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Муозуме 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Алглюкозидаза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 50 mg алглюкозидаза алфа.

След разтваряне разтворът съдържа 5 mg алглюкозидаза алфа/ml, а след разреждане концентрацията варира от 0,5 mg до 4 mg/ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества:

Манитол (E421)

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)

Динатриев фосфат хептахидрат (E339)

Полисорбат 80 (E433)

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 флакон

прах за концентрат за инфузионен разтвор

10 флакона

прах за концентрат за инфузионен разтвор

25 флакона

прах за концентрат за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След разреждане се препоръчва незабавна употреба. Доказана е обаче химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 до 8°C, когато се съхранява защитен от светлина.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Муозуме 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Алглюкозидаза алфа  
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

50 mg

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Genzyme Europe B.V.- Нидерландия

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Myozyme 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Алглюкозидаза алфа (Alglucosidase alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Myozyme и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Myozyme
3. Как да използвате Myozyme
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Myozyme
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Myozyme и за какво се използва

Myozyme се използва за лечение на възрастни, деца и юноши от всички възрасти с потвърдена диагноза за болест на Помпе.

Хората с болестта на Помпе имат ниско ниво на определен ензим, наречен алфа-глюкозидаза. Този ензим помага на тялото да контролира нивото на гликоген (вид въглехидрат). Гликогенът осигурява енергия на тялото, но при болестта на Помпе нивото на гликоген може да стане твърде високо.

Myozyme съдържа изкуствен ензим, наречен алглюкозидаза алфа - той може да замести естествения ензим, който липсва при болестта на Помпе.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Myozyme

##### Не използвайте Myozyme

Ако сте получили животозастрашаващи алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) към алглюкозидаза алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б) и повторното приложение на лекарството не е било успешно. Симптомите на животозастрашаващи алергични реакции включват, но не само, понижено кръвно налягане, много ускорена сърдечна честота, затруднено дишане, повръщане, оток на лицето, уртикария или обрив.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Ако се лекувате с Myozyme, можете да получите свързана с инфузията реакция, докато приемате лекарството, или в часовете след инфузията. Тя включва различни симптоми, като ниско кръвно налягане, дискомфорт в гърдите, стягане в гърлото, оток на лицето, устните или езика (ангиоедем), уртики (уртикария), замаяване, обрив, кожен сърбеж, гадене, повръщане, кашлица и бронхоспазъм (за преглед на всички свързани с инфузията реакции вижте точка 4). Свързаната с инфузията реакция понякога може да бъде много тежка. Ако получите подобна реакция, трябва веднага да се свържете с Вашия лекар. Може да имате нужда от лекарства



преди лечението за предотвратяване на алергична реакция (напр. антихистамини и/или кортикостероиди) или понижаване на температурата (антипиретици).

В проучванията лекарите са използвали лекарства за потискане на имунната система, за да намалят производството на антитела. Тъй като Вие имате болест на Помпе, съществува риск да получите тежка инфекция на дихателните пътища или белите дробове. Използването на тези лекарства за потискане на имунната система може допълнително да увеличи този риск.

Ако получите тежки улцеративни лезии на кожата, уведомете Вашия лекар. Ако се появи оток на долните Ви крайници или генерализиран оток, моля, уведомете Вашия лекар. Той трябва да прецени дали да спре лечението с Муозуме и да започне подходящо лечение. Вашият лекар трябва да направи оценка на рисковете и ползите от започване наново на лечение с Муозуме.

### **Други лекарства и Муозуме**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Няма опит от използването на Муозуме при бременни. Не трябва да приемате Муозуме по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Препоръчва се да спрете кърменето, докато приемате Муозуме. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

След инфузия на Муозуме внимавайте при шофиране или използване на инструменти или машини, тъй като може да получите замаяване, сънливост, треперене и/или ниско кръвно налягане.

### **Муозуме съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон, тоест практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Муозуме**

Винаги използвайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Муозуме се използва под наблюдението на лекар с опит в лечението на болестта на Помпе.

Дозата, която получавате, се основава на телесното Ви тегло. Препоръчителната доза на Муозуме е 20 mg на kg телесно тегло. Прилага се веднъж на всеки 2 седмици

### **Употреба при деца и юноши**

Препоръчителната при деца и юноши доза Муозуме е същата както при възрастните.

### **Инструкции за правилна употреба**

Муозуме се прилага капково във вената (интравенозна инфузия). Той се доставя под формата на прах, който трябва да се разтвори в стерилна вода преди прилагане.

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Муозуме**

Ако Ви се прилага Муозуме при по-висока доза или скорост на инфузия от препоръчаната, може да се появят реакции, свързани с инфузията. Такава реакция може да включва симптоми като:

- посиняване на кожата и устните поради липса на кислород в телесните тъкани, ускорен пулс, сърцебиене
- затруднено дишане, кашлица
- замаяване, главоболие, нарушения на вкуса

- високо кръвно налягане, горещи вълни
- подуване на езика, повръщане, диария, гадене
- болка в гърдите, дискомфорт в гърдите, стягане в гърлото, треска, втрисане, усещане за студ, зачервяване на мястото на инфузия
- мускулна болка
- зачервяване на кожата

Ако получите подобна реакция, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар (вижте точка 2). Скоростта на инфузията ще бъде намалена или инфузията ще бъде прекъсната и, ако е необходимо, може да Ви бъде проведено коригиращо лечение.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Myozyme**

Ако сте пропуснали инфузия, моля, свържете се с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции са наблюдавани главно по време на вливането на лекарството или скоро след това („нежелани реакции, свързани с инфузията“). Някои от тези нежелани реакции, свързани с инфузията, са сериозни или животозастрашаващи. При някои пациенти се съобщават животозастрашаващи реакции, включително много тежки генерализирани алергични реакции и анафилактичен шок. Симптомите на такива реакции включват понижено кръвно налягане, много ускорена сърдечна честота, затруднено дишане, повръщане, оток на лицето, устните или езика, уртикария или обрив. Някои пациенти са имали нежелани, свързани с инфузията, реакции под формата на грипopodobни симптоми, които са продължили няколко дни след приключване на инфузията.

Ако получите каквато и да е подобна реакция, моля **незабавно информирайте Вашия лекар**. Може да е необходимо прилагането на лекарства преди лечението за предотвратяване на алергична реакция (напр. антихистамини и/или кортикостероиди) или понижаване на температурата (антипиретици).

#### **Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души**

- Уртикария
- Обрив
- Повишена сърдечна честота
- Зачервяване на лицето
- Треска или повишена телесна температура
- Кашлица
- Учестено дишане
- Повръщане
- Ниско ниво на кислорода в кръвта

#### **Чести: могат да засегнат повече до 1 на 10 души**

- Бледност
- Повишено или високо кръвно налягане
- Синкаво оцветяване на кожата
- Студени тръпки
- Възбуда
- Тремор
- Главоболие

- Изтръпване
- Болка или локална реакция на мястото на вливане
- Замаяност
- Раздразнителност
- Кожен сърбеж
- Повдигане
- Оток на лицето, оток на гърлото или тежък комбиниран оток на лицето, гърлото и езика вследствие на тежка алергична реакция
- Оток на ръцете и краката
- Гадене
- Гръден дискомфорт
- Стягане в гърлото
- Диария
- Отпадналост
- Мускулна болка
- Мускулни спазми
- Тежки язви на кожата
- Зачервяване на кожата

**С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка**

- Подуване около очите
- Необичайни звуци при дишане, включително свиркащо дишане
- Затруднено дишане (включително и задух)
- Студени крайници (напр. ръце, крака)
- Понижено или ниско кръвно налягане
- Стесняване на кръвоносните съдове, което причинява намаляване на кръвотока
- Внезапно свиване на бронхите, което ограничава навлизането и излизането на въздух от белите дробове (бронхоспазъм)
- Усещане за горещина
- Усещане за студ
- Усещане за общо неразположение
- Усещане за слабост
- Сънливост
- Повишено изпотяване
- Сълзене на очите
- Петна по кожата
- Безпокойство
- Хрипове
- Дразнене в гърлото
- Липса на кислород в телесни тъкани
- Намалена сърдечна честота
- Спиране на сърцето
- Силно сърцебиене, което може да бъде ускорено или неравномерно (палпитации)
- Гръдна болка (не от сърцето)
- Възпаление на мембраната, която покрива очната ябълка и клепача
- Коремна болка
- Лошо храносмилане
- Затруднено преглъщане
- Болка в става
- Временно спиране или внезапно спиране на дишането.
- Загуба на белтък с урината
- Нефротичен синдром: подуване на долните крайници, подуване на цялото тяло и загуба на белтък с урината
- Подуване и уплътнение на кожата на мястото на инфузията в случай на изтичане на лекарството извън кръвоносния съд

- Зачервяване на дланите
- Преходна промяна в цвета на кожата
- Зачервяване на мястото на инфузията
- Копривна треска (обрив) на мястото на инфузията
- Сърбеж на мястото на инфузията
- Образуване на мехур

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Муозуме**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

След разреждане се препоръчва незабавна употреба. Доказана е обаче химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2 до 8°C, когато се съхранява защитен от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Муозуме**

- Активното вещество е алглюкозидаза алфа. Един флакон съдържа 50 mg алглюкозидаза алфа. След разтваряне разтворът съдържа 5 mg алглюкозидаза алфа в ml, а след разреждане концентрацията варира от 0,5 mg до 4 mg/ml.
- Другите съставки са:
  - манитол (E421)
  - натриев дихидрогенфосфат монохидрат (E339)
  - динатриев фосфат хептахидрат (E339)
  - полисорбат 80 (E433).

#### **Как изглежда Муозуме и какво съдържа опаковката**

Муозуме се предлага като прах за концентрат за инфузионен разтвор (50 mg/флакон). Всяка опаковка съдържа 1, 10 или 25 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Прахът е бял до почти бял. След разтваряне той представлява бистър, безцветен до бледо жълт разтвор, който може да съдържа частици. Готовият разтвор трябва да бъде допълнително разреден.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Нидерландия

Производител

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

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

**Danmark**

Sanofi 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**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**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**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

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

**United Kingdom/Ireland (Northern  
Ireland)**

Tel: 800536389

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

### **Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

### **Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### **Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### **Инструкции за употреба – разтваряне, разреждане и прилагане**

Myozyme трябва да се разтвори с вода за инжекции, след това да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор и след това да се приложи чрез интравенозна инфузия. Разтварянето и разреждането трябва да се извършат в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Поради протеиновата същност на продукта, може да се образуват частици в разределения разтвор и крайните сакове за инфузия. Ето защо, при прилагане трябва да се използва протеино-свързващ филтър, 0,2 микрона. Показано е, че употребата на филтър, с големина на порите 0,2 микрона премахва видимите частици и не води до забележима загуба на протеини или активност.

Определете броя флакони, които ще се разтварят, въз основа на индивидуалната схема за приложение на пациента (mg/kg) и извадете нужните флакони от хладилника с оглед да се позволи да достигнат стайна температура (приблизително 30 минути). Всеки флакон Myozyme е само за еднократна употреба.

### **Използвайте асептична техника**

#### **• Разтваряне**

Разтворете всеки 50 mg флакон Myozyme с 10,3 ml вода за инжекции посредством спринцовка с диаметър на иглата не по-голям от 20 G. Прибавете водата за инжекции чрез бавно капково добавяне по стената на флакона, а не директно върху лиофилизата. Накланяйте и въртете всеки флакон внимателно. Не обръщайте, въртете бързо или разклащайте флакона. Разтвореният обем е 10,5 ml, съдържащ 5 mg ензим/ml, и изглежда като бистър, безцветен до бледо жълт разтвор, който може да съдържа частици под формата на тънки бели повлекла или полупрозрачни нишки. Извършете незабавен оглед на разтворените флакони за наличието на частици и промяна на цвета. Ако при незабавен оглед се наблюдават чужди частици, различни от гореописаните, или ако разтворът е с променен цвят, не използвайте. pH на готовия разтвор е приблизително 6,2.

След разтваряне се препоръчва флаконите да бъдат незабавно разредени (вижте по-долу).

- **Разреждане**

След като бъде разтворен, съгласно гореописаното, готовият разтвор във флакона съдържа 5 mg алглукозидаза алфа в ml. Разтвореният обем позволява точно изтегляне на 10,0 ml (равни на 50 mg) от всеки флакон. Това количество по-нататък се разрежда както следва: Бавно изтеглетте готовия разтвор от всеки флакон до достигане на обема за дозата на пациента посредством спринцовка с диаметър на иглата не по-голям от 20 G. Препоръчаната крайна концентрация на алглукозидаза в инфузионните торбички варира от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml. Отстранете наличния въздух от инфузионните торбички. Също така отстранете обем от натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, равен на този, който ще бъде заменен с разтворения Муозуте. Бавно инжектирайте разтворения Муозуте директно в 0,9 % разтвор на натриев хлорид. Внимателно обръщайте или масажирайте инфузионната торбичка, за да размесите разредения разтвор. Не клатете или раздвижвайте прекомерно инфузионната торбичка.

Крайният инфузионен разтвор трябва да се въведе възможно най-скоро след времето на приготвяне.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

- **Прилагане**

Препоръчва се прилагането на разредения разтвор да започне в рамките на три часа. Общото време между разтварянето и завършването на инфузията не трябва да превишава 24 часа.

Препоръчителната схема на прилагане на Муозуте е 20 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия.

Инфузиите трябва да се прилагат с постепенно нарастване на скоростта. Препоръчва се инфузията да започне с първоначална скорост от 1 mg/kg/h и да бъде постепенно увеличавана с 2 mg/kg/h на всеки 30 минути, ако няма признаци на свързани с инфузията реакции (СИР), до достигане на максимална скорост от 7 mg/kg/h.