

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed fih 50 mg ta' alglucosidase alfa.

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

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

Nies pedjatriċi u oħrajn akbar fl-età

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Myozyme għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex titjib it-traccabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ġie mogħti għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

Sensittività eċċessiva/Reazzjonijiet anafilattiċi

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

Reazzjonijiet Assoċjati mal-Infużjoni

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

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

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

Immunogenicità

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

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

Reazzjonijiet immuni medjati

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

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

Immunomodulazzjoni

Tagħrif dwar l-immunogenicità minn provi kliniċi u mill-letteratura ppublikata f'pazjenti negattivi għal CRIM u li kellhom il-marda minn meta kienu trabi-*CRIM-negative infantile-onset patients (IOPD)* jissuġġerixxi li l-ghoti ta' skeda ta' stimulazzjoni għat-tolleranza immunitarja *immune tolerance induction (ITI)* mogħtija lil pazjenti li qatt ma rċewew alglucosidase alfa (ITI bħala profilassi) tista' tkun effettiva biex tippreveni jew tnaqqas l-iżvilupp ta' *High Sustained Antibody Titer (HSAT)* kontra alglucosidase alfa. Tagħrif minn numru żgħir ta' pazjenti b'HSAT, bi jew mingħajr

attività inibitorja, wera effett limitat bit-trattament ITI. Ġie osservat rispons aħjar għat-trattament f'pazjenti iżgħar b'mard anqas avanzat li rċewew ITI bħala profilassi qabel l-iżvilupp ta' HSAT, dan jimplika li l-għoti kmieni ta' ITI jista' jirriżulta f'titjib fl-effett kliniku. Jista' jkun hemm bżonn li l-iskedi ta' ITI jiġu mfassla skont il-bżonnijiet individwali tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti bil-marda ta' Pompe huma f'riskju oġġla ta' infezzjonijiet respiratorji minhabba effetti progressivi tal-marda fuq il-muskoli respiratorji. Pazjenti bil-marda ta' Pompe ttrattati b'sustanzi immunosuppressivi jistgħu jkunu f'riskju aktar għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet severi u hija rrakkomandata l-viġilanza. Infezzjonijiet respiratorji fatali u ta' theddid għall-ħajja ġew osservati f'xi wħud minn dawn il-pazjenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

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

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Minhabba li l-isturdament, is-somnolenza, ir-roġħda u l-ipotensjoni ġew irrappurtati bħala reazzjoni assoċjata mal-infużjoni, dan jista' jaffettwa l-ħila li persuna ssuq u tuża l-magni fil-jum tal-infużjoni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Fi studju kkontrollat bil-plaċebo li dam 78 ġimgħa, 90 pazjent li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-ħajja, li kellhom minn 10 sa 70 sena, kienu kkurati b'Myozyme jew bil-plaċebo *randomized* fi

proporzjon ta' 2:1 (ara sezzjoni 5.1). Globalment, in-numri ta' pazjenti li kellhom reazzjonijiet avversi u reazzjonijiet avversi serji kienu komparabbli bejn iż-żewġ gruppi. L-iktar reazzjonijiet avversi komuni osservati kienu IARs: Ftit iktar pazjenti fil-grupp ta' Myozyme milli fil-grupp tal-placebo kellhom IARs (28% kontra 23%). Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet ma kinux serji, u kienu ta' intensità minn hafifa sa moderata u fiequ b'mod spontanju. Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina (ADRs) rrapportati f'mill-inqas 2 pazjenti huma elenkati f'Tabella 1. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'4 pazjenti kkurati b'Myozyme kienu: anġjoedema, skonfort fis-sider, dwejjaq fil-gerżuma, uġiġh mhux kardijaku fis-sider u takikardija supraventrikulari. Reazzjonijiet fi 2 minn dawn il-pazjenti kienu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva medjati minn IgE.

Lista f'tabella ta' rezzjonijiet avversi

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

Klassi tal-Organi tas-Sistema	Frekwenza	Reazzjoni avversa (Livell ta' Terminu Ppreferut)		Reazzjonijiet avversi addizzjonali ⁴
		Pazjenti li fihom il-marda bdiet fl- infanzja Marda ta' Pompe ¹	Pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil- hajja Marda ta' Pompe ²	Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl- Infanzja u Tard fil-hajja
Disturbi fis-sistema immuni	komuni		Sensittività eċċessiva	
Disturbi psikjatriċi	komuni	Aġitazzjoni		
	mhux maghruf			Aġitazzjoni Nuqqas ta' kwiet f'gismek
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni	Rogħda	Sturdament Parestesija Uġiġh ta' ras ³	
	mhux maghruf			Rogħda Uġiġh ta' ras Somnolenza
Disturbi fl-ghajnejn	mhux maghruf			Konguntivite
Disturbi fil-qalb	komuni hafna	Takikardija		
	komuni	Ċijanosi		
	mhux maghruf			Waqfien tal-qalb Bradikardija Takikardija Ċijanosi Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	komuni hafna	Fwawar		
	komuni	Pressjoni gholja	Fwawar	

		Sfura		
	mhux magħruf			Pressjoni gholja Pressjoni baxxa Vini/arterji jidjieu Sfura
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	komuni ħafna	Takipnea Sogħla		
	komuni mhux magħruf		Skonfort fil-gerżuma	Waqfien respiratorju Waqfien tan-nifs għal xi ħin Problemi respiratorji Bronkospażmu Tharhir Edema fil-faringi Dispnea Takipnea Skonfort fil-gerżuma Irritazzjoni fil-gerżuma Ħsejjes tat-tisfir tat-tharhir Sogħla Ipossija
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Rimettar		
	komuni	Dardir Nawsja	Dijarea Rimettar Nawsja ³	
	mhux magħruf			Ugħ addominali Dardir Dispepsja Disfaġja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni ħafna	Urtikarja Raxx		
	komuni	Eritema Raxx makulopapulari Raxx makulari Raxx papulari Ħakk tal-ġilda	Urtikarja Raxx papulari Ħakk tal-ġilda Iperidrosi	
	mhux magħruf			Edema periorbitali Livedo reticularis Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh Raxx Eritema Iperidrosi Eritema fil-pala tal-id

				Tibdil temporanju fil-kulur tal-ġilda Nuffata
Disturbi muskolu-skelettriċi u tatessutu konnettivi	komuni		Spażmi tal-muskoli Kontrazzjonijiet tal-muskoli Mijaġġja	
	mhux magħruf			Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	mhux magħruf			Sindrome nefrotiku Proteinurija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni ħafna	Deni		
	komuni	Irritabilità Tertir ta' bard	Deni Skonfort fis-sider Edema periferali Nefha lokali Gheja kbira ³ Thoss is-šana	
	mhux magħruf			Uġiġh fis-sider Edema fil-wiċċ Thoss is-šana Deni Tertir ta' bard Skonfort fis-sider Irritabilità Kesha periferali Astenja Telqa tal-ġisem Thoss il-bard Uġiġh fil-parti tal-infużjoni Reazzjoni fil-post fejn tingħata l-infużjoni Nefha fil-post fejn tingħata l-infużjoni Ebusija fil-post fejn tingħata l-infużjoni Estravażjoni mill-post fejn tingħata l-infużjoni Eritema fil-post tal-infużjoni Urtikarja fil-post tal-infużjoni Hakk fil-post tal-infużjoni
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu		
	komuni	Żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb	Żieda fil-pessjoni tad-dem	

		Żieda fil-pressjoni tad-dem Żieda fit-temperatura tal-gisem		
	mhux magħruf			Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu Żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb Tnaqqis fil-pressjoni tad-dem

¹ Reazzjonijiet irrappurtati f'39 pazjent li fihom il-marda bdiet fl-infanza f'2 provi kliniċi.

² Reazzjonijiet irrappurtati f'60 pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-hajja fi prova klinika kkontrollata bil-plaċebo.

³ Reazzjonijiet irrappurtati iktar b'mod frekwenti fil-grupp tal-plaċebo milli fil-grupp ta' Myozyme f'pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-hajja.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi, intużaw doži sa 40 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Hemm aktar ċans li jseħħu IARs b' doża jew b' rata ta' infużjoni oġġla minn dawġ irrakkomandati (ara sezzjoni 4.4).

Sintomi u sinjali

Ġew irrapportati IARs, li inkludew:

- ċijanosi, takikardija, palpitazzjonijiet
- ipossija, qtugħ ta' nifs, sogħla
- sturdament, uġiġħ ta' ras, disgewsja
- ipertensjoni, ħmura fil-wiċċ
- edema fl-ilsien, rimettar, dijarea, dardir
- uġiġħ fis-sider, skonfort fis-sider, tagħfis fil-ġerżuma, deni, tertir ta' bard, tħoss il-bard, eritema fil-post tal-infużjoni,
- mijalġja
- eritema

Maniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva, ir-rata tal-infużjoni għandha titwaqqaf jew l-infużjoni interrotta b' mod temporanju. M'hemmx antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b' alglucosidase alfa. Il-pazjent għandu jiġi ċċekkjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u jekk ikun meħtieġ, jingħata trattament sintomatiku xieraq minnufih.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Il-marda ta' Pompe

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

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

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

ta' 9.0 xhur. Ir-rati ta' sopravivenza ta' Kaplan-Meier fi 12, 24 u 36 xahar ta' età kienu ta' 26%, 9% u 7%, rispettivament.

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-analiżi ta' l-effikaċja ma żvelatx differenzi sinifikanti bejn iż-2 gruppi li kienu qed jiehdu d-doża fir-rigward tas-sopravivenza, sopravivenza mingħajr sapport ta' ventilazzjoni invażiva, kwalunkwe

sopravivenza mingħajr ventilatur, tnaqqis fil-LVM, titjib fil-parametri tat-tkabbir u l-akkwist ta' milestones tal-moviment. Ibbazat fuq dawn ir-riżultati, id-doża ta' 20 mg/kg kull ġimagħtejn hi rakkomandata.

Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet fl-infanzia; prova klinika f'pazjenti li kellhom 6 xhur sa 3 snin u nofs

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

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

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

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

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

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

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

Wara 52 ġimgħa ta' kura, 3 minn 8 pazjenti b'dejta disponibbli kellhom titjib fil-funzjoni tal-moviment fuq il-linja bażi kif imkejje mill-puntegġi mhux analizzati u puntegġi ekwivalenti għall-età mil-linja bażi fl-AIMS. Sitta mill-11-il pazjent b'dejta disponibbli komplew jiksbu titjib fl-iżvilupp tal-moviment wara Ġimgħa 52 (bit-tul tal-kura ta' pazjenti individwali li varja minn 58 sa 168 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 121 ġimgħa), li jinkludu 3 pazjenti ambulatorji u 3 pazjenti li kellhom biss hiliet funzjonali li joqogħdu bilqiegħda sal-aħhar viżta tal-istudju. Il-5 pazjenti l-oħra ma wrew l-ebda żvilupp sinifikanti jibdlu fl-iżvilupp tal-moviment wara minn Ġimgħa 52 (bit-tul tal-kura

ta' pazjenti individwali li varja minn 104 sa 168 ġimgħa; il-medja tal-perjodu *follow-up* kienet ta' 140 ġimgħa), li jinkludi 4 pazjenti mingħajr l-ebda hiliet sinifikanti tal-moviment fi kwalunkwe mill-pożizzjonijiet evalwati, u pazjent 1 li kellu biss hiliet funzjonali li joqgħod bilqiegħda sal-aħħar viżta tal-istudju.

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

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

Stimulazzjoni għat-tolleranza immunitarja IOPD

L-użu ta' ITI u alglucosidase alfa ġew evalwati f'prova klinika 1 u b'analizi retrospettiva tal-profil kliniku ta' pazjenti li qatt ma rċevew ERT fil-bidu tat-trattament u prova klinika 1 ta' pazjenti li diġà kienu qed jirċievu alglucosidase alfa fiż-żmien li bdew jiehdu ITI.

Analizi retrospettiva tal-profil kliniku fiċ-Ċentru Duke identifikat 21 pazjent IOPD negattivi għal CRIM li minnhom 19-il pazjent qatt ma kienu rċevew ERT fiż-żmien li nbeda t-trattament b'ITI. Mill-21 pazjent, 16 baqgħu hajjin sal-aħħar tal-istudju, bi żmien medjan mill-bidu ta' trattament b'ERT sal-aħħar evalwazzjoni ta' 44.6 xhur (margni: 5.7 sa 105.47); 5 pazjenti mietu minhabba insuffiċjenza respiratorja u l-progressjoni tal-marda fejn l-ebda wieħed minnhom kien qatt irċieva ERT qabel ma beda t-trattament ta' ERT+ITI. Pazjenti iżgħar li kellhom dijanjosi u trattament kmieni u li rċevew ITI fl-istess hin meta bdew it-trattament b'ERT kellhom tendenza ta' rata ta' sopravivenza aħjar milli pazjenti ttrattati bl-istess skeda fi żmien aktar tard. It-tagħrif mill-istudju juri li ITI mogħti bħala profilassi jippreveni jew inaqqas li maż-żmien ikun hemm antikorpi kontra alglucosidase alfa, li jista' jmantni l-benefiċċju kliniku ta' ERT u jtejjeb is-sopravivenza f'pazjenti IOPD negattivi għal CRIM.

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

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

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

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

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

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

Saru erba' studji b'Myozyme li huma indipendenti, open-label, b'fergħa waħda u mibdija minn investigaturi

- Fl-Olanda sar studju wieħed b'*follow-up* medjan ta' 5 snin (60 xahar) fejn kienu rreġistrati 102 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom.
- Fl-Italja sar studju wieħed b'*follow-up* sa 48 xahar fejn kienu rreġistrati 74 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom.
- Fil-Ġermanja sar studju wieħed b'*follow-up* sa 36 xahar fejn kienu rreġistrati 38 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom
- Fl-Olanda sar studju wieħed b'*follow-up* medjan ta' 23 xahar fejn kienu rreġistrati 69 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-ħajja tagħhom.

Dawn l-erba' studji b'Myozyme urew istabilizzazzjoni jew titjib kemm tal-funzjoni motorja kif ukoll ta' dik pulmonari, sa 5 snin f'studju li sar fl-Olanda b'102 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-hajja tagħhom..

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

It-titjib fis-saħħa tal-muskoli giet ikkonfermata sa 5 snin fl-istudju li sar fl-Olanda b'102 pazjenti bil-marda ta' Pompe li bdiet tard fil-hajja tagħhom..

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

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

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

Pazjenti li fihom il-marda ta' Pompe bdiet tard fil-hajja; effetti rrapportati mill-pazjenti
Sħarriġ dwar il-marda Pompe magħmul mill-*International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Olanda)* evalwa l-impatt ta' Myozyme fuq effetti varji rrapportati mill-pazjenti miġbura kull sena:

- B'mod sinifikanti Myozyme naqqas ir-riskju li wiehed isir dipendenti fuq sigġu bir-roti f'kwalunkwe hin matul il-*follow-up*, dipendenza fuq sigġu bir-roti hija inqas probabbli f'pazjenti b'LOPD li kienu ttrattati milli f'pazjenti li ma kinux ittrattati (hazard ratio: 0.36; 95% CI: 0.17, 0.75 f'studju ta' 198 pazjent eligibbli b'*follow-up* medjan ta' 5 snin). F'dan l-istudju ma ntweraw ebda effetti fuq għajjnuna respiratorja.
- Wara 3 snin ta' trattament b'Myozyme f'163 pazjent adult, il-punteġġ medju tal-*Fatigue Severity Scale (FSS)* tjib b'mod sinifikanti b'0.13 punti ta' punteġġ kull sena ($p < 0.001$), li jindika li f'dan l-istudju t-trattament għen biex inaqas l-għeja. Qabel it-trattament b'Myozyme (*follow up* medjan ta' 4 snin), il-punteġġ medju tal-FSS kien stabbli b'punteġġ ta' madwar 5.3 punti.
- Myozyme pprovda titjib u stabilizzazzjoni fil-kwalità tal-hajja marbuta mas-saħħa u l-partecipazzjoni f'174 pazjent adult f'perijodu medjan ta' follow-up ta' 4 snin (marġni ta' 0.5-8) kemm qabel kif ukoll wara t-trattament.

- Wara tnaqqis qabel it-trattament (-0.73 punti ta' punteġġ kull sena (sp/y); 95% CI: -1.07, -0.39), il-miżura tal-*Physical Component Summary* tal-istħariġ tal-SF36 irrapporstat mill-pazjent tjiebet fl-ewwel sentejn ta' trattament b'Myozyme (1.49 sp/y; 95% CI: 0.76, 2.21) u baqgħet stabbli minn hemm 'il quddiem.
- Wara tnaqqis qabel it-trattament (-0.49 sp/year; 95% CI: -0.64, -0.34), ir-*Rotterdam Handicap Scale* (RHS) istabilizzat taħt Myozyme (-0.02 sp/year; 95% CI: -0.17, 0.13).

Finalment, fl-istudju prospettiv ta' 5 snin li sar fl-Olanda f' 102 pazjenti adulti b'LOPD, l-impatt tat-trattament b'Myozyme fuq l-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum ġie kkalkulat permezz tal-iskala *Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT)*. Meta mqabbel mal-linja bażi, il-punteġġ tal-R-PACT tjiġb b'3.6 punti ta' persentaġġ ($p=0.004$) wara 5 snin ta' trattament, li juri l-benefiċċju ta' Myozyme f'dawn il-pazjenti.

Pompe Registry

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

Distribuzzjoni u eliminazzjoni

Wara l-ewwel u s-sitt infużjoni ta' Myozyme, il-medja tal-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) varjat minn 178.2 sa 263.7 $\mu\text{g/ml}$ għall-gruppi li kienu qed jieħdu doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg rispettivament. Il-medja taż-żona taħt il-koncentrazzjoni tal-plażma-kurva tal-ħin (AUC_{∞}) varjat minn 977.5 sa 1,872.5 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/ml}$ għall-gruppi li kienu qed jieħdu doża ta' 20 mg/kg u 40 mg/kg. Il-medja tat-tneħħija tal-plażma (CL) kienet ta' 21.4 ml/siegħa/kg u l-medja tad-distribuzzjoni tal-volum fl-istat fiss (V_{ss}) kienet ta' 66.2 ml/kg għaž-żewġ gruppi li kienu qed jieħdu d-doża, b'varjabilità żgħira bejn il-pazjenti ta' 15% u 11%, rispettivament. Il-medja tal-*half-life* ($t_{1/2}$) ta' l-eliminazzjoni tal-plażma kienet ta' 2.75 sigħat għaž-żewġ gruppi li kienu qed jieħdu d-doża.

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

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

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

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

alfa f' pazjenti li fihom il-marda bdiet tard fil-ħajja meta mqabbla ma' pazjenti li fihom il-marda bdiet fl-infanza.

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

Distribuzzjoni u eliminazzjoni

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

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

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

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

Minħabba n-natura *proteinaceous* tal-prodott, jista' jiffurma frak fis-soluzzjoni rikostitwita u fil-boroż ta' l-infużjoni finali. Għalhekk, filtru *in-line low protein binding* ta' 0.2 micron għandu jintuża għall-ġhoti. Intwera li l-użu ta' filtru *in-line* ta' 0.2 micron ineħhi partikuli viżibbli u ma jirriżultax f'telf apparenti ta' proteina jew ta' l-attività.

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

Uża t-teknika asettika

Rikostituzzjoni

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

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

Dilwizzjoni

Meta tkun rikostitwita kif deskritt hawn fuq, is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett ikun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa f'kull ml. Il-volum rikostitwit jippermetti ġbid preċiż ta' 10.0 ml (li hu l-istess daqs 50 mg) minn kull kunjett. Dan, imbagħad, għandu jkun dilwit b'mod addizzjonali kif ġej: Iġbed bil-mod is-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett sakemm jinkiseb il-volum għad-doża tal-pazjent. Il-

konċentrazzjoni finali rakkomandata ta' alglucosidase fil-boroż ta' l-infużjoni tvarja minn 0.5 mg/ml sa 4 mg/ml. Nehhi l-arja mill-borża ta' l-infużjoni. Nehhi wkoll l-istess volum ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, li ser ikun sostitwit b'Myozyme rikostitwit. Injetta bil-mod Myozyme rikostitwit direttament gos-sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Aqleb ta' taħt fuq jew immassaġġja l-borża ta' l-infużjoni biex tħallat is-soluzzjoni dilwita. Iċċaqlaqx jew tħarrekk b'mod eċċessiv il-borża ta' l-infużjoni.

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

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

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

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

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

EU/1/06/333/001-003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Marzu, 2006
Data tal-aħhar tiġdid: 21 Frar, 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

18/12/2013

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, L-Istati Uniti

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

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

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

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

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

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

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat

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

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kull kunjett fih 50 mg ta' alglucosidase alfa

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi:

Mannitol (E421)

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (E339)

Disodium phosphate heptahydrate (E339)

Polysorbate 80 (E433)

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

1 kunjett

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

10 kunjetti

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

25 kunjett

trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba biss

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

Użu għal ġol-vini

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

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

Kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema

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

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

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

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

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

PC:

SN:

NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

50 mg

6. OHRAJN

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Myozyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Myozyme
3. Kif għandu jingħata Myozyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Myozyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Myozyme u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Myozyme

Tużax Myozyme:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Fl-istudji, it-tobba użaw mediċini sabiex irażżnu lis-sistema immuni sabiex din tnaqqas il-produzzjoni ta' antikorpi. Minhabba li għandek il-marda ta' Pompe, hemm ir-riskju li tiegħu infezzjoni severa fil-passaġġi tal-arja jew fil-pulmun. Jekk tuża dawn il-mediċini biex trażżan lis-sistema immuni, dan jista' jżid aktar dan ir-riskju.

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

Mediċini oħra u Myozyme

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Oqgħod attent meta ssuq jew tuża kwalunkwe għodda jew makkinarju fit wara l-infużjoni ta' Myozyme, għax jista' jkollok sturdament, ngħas, tregħid u/jew pressjoni baxxa tad-demmm.

Myozyme fih sodium

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

3. Kif għandu jingħata Myozyme

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

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

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

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

Struzzjonijiet biex tużah kif suppost

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

Jekk tingħata Myozyme aktar milli suppost

Jekk tingħata Myozyme f'doża jew f'rata ta' infużjoni oġhla minn dik irrakkomandata, jista' jkollok reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni. Reazzjoni ta' din it-tip tista' tinkludi sintomi bħal:

- il-ġilda u x-xufftejn isiru blu minħabba nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti tal-ġisem, zieda fir-rata li tħabbat il-qalb, palpitazzjonijiet
- diffikultà biex tiehu n-nifs, soġhla
- sturdament, uġiġħ ta' ras, disturbi fit-togħma
- pressjoni għolja fid-demem, fawra
- nefha fl-ilsien, rimettar, dijarea, ma tħossokx f' sikte (dardir)
- uġiġħ fis-sider, skonfort fis-sider, għafsa fil-gerżuma, deni, tkexkix ta' bard, thoss il-bard, ħmura fil-post tal-infuzjoni
- uġiġħ fil-muskoli
- il-ġilda tiħmar

Jekk ikollok reazzjoni bħal din, għandek tgħarraf minnufih lit-tabib tiegħek (ara sezzjoni 2). Ir-rata tal-infuzjoni tiegħek se titnaqqas jew l-infuzjoni se tiġi interrotta u skont kif xieraq, tista' tirċievi trattament korrettiv.

Jekk tinsa tuża Myozyme

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji kienu osservati primarjament waqt li l-pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew ftit wara (“effetti marbuta ma' l-infuzjoni”). Xi effetti sekondarji marbuta mal-infuzjoni kienu serji jew ta' theddida għall-ħajja. Reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja, li jinkludu reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati severi ħafna u xokk anafilattiku, kienu rrapportati f'xi pazjenti. Sintomi ta' reazzjonijiet bħal dawn jinkludu pressjoni tad-demem baxxa, rata mghaġla ħafna ta' taħbit tal-qalb, diffikultà biex tiehu n-nifs, rimettar, nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien, urtikarja jew raxx. Xi pazjenti kellhom effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni fil-forma ta' sintomi simili għal dawk tal-influwenza, li damu għal ftit jiem wara li ntemmet l-infuzjoni.

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

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Sfura
- Żieda fil-pressjoni jew pressjoni għolja
- Kulur tal-ġilda jagħti fil-blu
- Tertir ta' bard

- Aġitazzjoni
- Rogħda
- Uġiġħ ta' ras
- Tnemnim
- Uġiġħ jew reazzjoni lokali fis-sit tad-dripp
- Sturdament
- Irritabilità
- Ħakk fil-ġilda
- Dardir
- Nefha tal-wiċċ, nefha tal-gerżuma jew nefha severa kombinata tal-wiċċ, tal-gerżuma u tal-ilsien minhabba reazzjoni allergika severa
- Nefha fid-dirġhajj u r-riglej
- Nawsja
- Skonfort fis-sider
- Skonfort fil-gerżuma
- Dijarea
- Għeja
- Uġiġħ fil-muskoli
- Spażmi tal-muskoli
- Leżjonijiet ulċerattivi severi tal-ġilda
- Ħmura tal-ġilda

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

- Nefha madwar l-għajnejn
- Ħsejjes anormali meta tieħu n-nifs, li jinkludu ħoss qisu tisfir
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (li jinkludi qtuġħ ta' nifs)
- Kesha fl-estremitàjiet (eż. idejn, saqajn)
- Tnaqqis fil-pressjoni jew pressjoni baxxa
- Il-vini/arterji tad-demem jidjieu u jikkawżaw tnaqqis fil-fluss tad-demem
- Restrizzjoni għal għarrieda tal-bronki li jikkawżaw restrizzjoni fl-arja diehla u hierġa mill-pulmun (bronkospażmu)
- Thoss is-sħana
- Thoss il-bard
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali (telqa tal-ġisem)
- Thossok debboli
- Ngħas
- Żieda fl-għaraq
- Għajnejn idemmġħu
- Ġilda bi tbajja'
- Nuqqas ta' kwiet f'ġismek
- Tharħir
- Irritazzjoni fil-gerżuma
- Nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti tal-ġisem
- Tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb
- Il-qalb tieqaf
- Taħbita qawwiya tal-qalb li tista' tkum mgħaġġla jew irregolari (palpitazzjonijiet)
- Uġiġħ fis-sider (mhux fil-qalb)
- Infjammazzjoni tal-membrana li tiksi l-għajj u tebqet il-għajj
- Uġiġħ addominali
- Indigestjoni
- Diffikultà biex tibra'
- Uġiġħ fil-ġogi
- Waqfien temporanju jew għal għarrieda tan-nifs
- Telf ta' proteina fl-awrina

- Sindrome Nefrotiku: nefha fir-riglejn, nefha ġeneralizzata u telf ta' proteina fl-awrina
- Il-ġilda fil-post fejn tinghata l-infużjoni tintefaħ u tiħxien f'każ li jkun hemm tnixxija tal-prodott 'il barra mill-vini
- Ħmura fil-pali tal-idejn
- Bidla temporanja fil-kulur tal-ġilda
- Ħmura fil-post tal-infużjoni
- Ħorriqija (raxx) fil-post tal-infużjoni
- Ħakk fil-post tal-infużjoni
- Nuffata

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Myozyme

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

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

Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C).

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Myozyme

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

Kif jidher Myozyme u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

L-Olanda

Manifattur

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

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

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

България
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
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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

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

Struzzjonijiet għall-użu – rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti

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

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

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

Uża t-teknika asettika

• Rikostituzzjoni

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

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

• Dilwizzjoni

Meta tkun rikostitwita kif deskritt hawn fuq, is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett ikun fiha 5 mg ta' alglucosidase alfa f'kull ml. Il-volum rikostitwit jippermetti għid preċiż ta' 10.0 ml (li huma l-istess

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

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

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

- **Kif Jingħata**

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

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

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