

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Myozyme 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg alglukozidaze alfa.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 5 mg alglukozidaze alfa* na ml in po redčenju koncentracija niha od 0,5 mg do 4 mg/ml.

*Humana kislina α -glukozidaze se pridobiva s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične kulture jajčnika kitajskega hrčka (CHO - Chinese Hamster Ovary).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel ali skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Myozyme je namenjeno dolgoročni encimski nadomestni terapiji (ERT - enzyme replacement therapy) pri bolnikih s potrjeno diagnozo Pompejeve bolezni (pomanjkanje α -glukozidaze).

Zdravilo Myozyme je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Myozyme mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri zdravljenju bolnikov s Pompejevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi ali živčnomišičnimi boleznimi.

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila alglukozidaze alfa je 20 mg/kg telesne mase in ga dajemo enkrat na dva tedna.

Odziv bolnika na zdravljenje je treba redno ocenjevati na osnovi vsestranskega ocenjevanja vseh kliničnih manifestacij bolezni.

Pediatrični in starejši bolniki

Ni dokazov, da bi bila pri uporabi zdravila Myozyme pri pediatričnih bolnikih vseh starosti ali starejših osebah potrebna posebna previdnost.

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Varnost in učinkovitost zdravila Myozyme pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro nista ugotovljeni in zanje ne moremo priporočiti posebnega režima odmerjanja.

Način uporabe

Zdravilo Myozyme morate dati z intravensko infuzijo.

Infundiranje mora potekati rastoče. Priporočljiva začetna hitrost infundiranja je 1 mg/kg/h. Postopno jo povečujemo za 2 mg/kg/h vsakih 30 minut, če ni prisotnih infuzijskih reakcij (IAR – infusion associated reactions), dokler ni dosežena najvišja hitrost 7 mg/kg/h. IARs so opisane v poglavju 4.8.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Življenjsko nevarna preobčutljivost (anafilaktična reakcija) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, kjer je bilo ponovno zdravljenje neuspešno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne/anafilaktične reakcije

Med infundiranjem zdravila Myozyme so pri bolnikih z zgodnjim in poznim nastopom bolezni poročali o resnih in življenjsko nevarnih anafilaktičnih reakcijah, vključno z anafilaktičnim šokom (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnosti hudih reakcij, povezanih z infuzijo, mora biti ob uporabi zdravila Myozyme takoj na voljo ustrezna zdravniška pomoč, vključno z opremo za srčno-pljučno oživljanje. Če pride do hudih preobčutljivostnih ali anafilaktičnih reakcij, je treba z infundiranjem zdravila Myozyme takoj prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem. Upoštevati morate veljavne zdravstvene standarde za urgentno zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Infuzijske reakcije

Pri približno polovici bolnikov, zdravljenih z zdravilom Myozyme v kliničnih študijah zgodnjega nastopa bolezni in 28 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Myozyme v kliničnih študijah poznega nastopa bolezni, so se pojavile infuzijske reakcije (IARs). IARs so opredeljene kot katerikoli neželeni učinek, povezan z zdravilom, ki nastopi med infundiranjem ali nekaj ur po infuziji. Nekatere reakcije so bile hude (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z zgodnjim nastopom bolezni, zdravljenih z višjim odmerkom (40 mg/kg), je bilo opaziti več simptomov pri razvoju infuzijskih reakcij. Bolniki z zgodnjim nastopom bolezni, pri katerih se razvijejo visoki titri protiteles IgG, so izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj pogostejših infuzijskih reakcij. Bolniki z akutno boleznijo (npr. pljučnico, sepsa) so v času infuzije zdravila Myozyme izpostavljeni večjemu tveganju za infuzijske reakcije. Pred uporabo zdravila Myozyme je treba temeljito preučiti bolnikovo klinično stanje. Bolnike je treba skrbno opazovati in poročati imetniku dovoljenja za promet z zdravilom o vseh primerih infuzijskih reakcij, zapoznelih reakcij in morebitnih imunoloških reakcij.

Bolnike, pri katerih so se pojavile IARs (in še posebno anafilaktične reakcije), je treba pri ponovni uporabi zdravila Myozyme zdraviti previdno (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Blagi in prehodni učinki morda ne bodo zahtevali zdravljenja ali prekinitve infuzije. Zmanjšanje hitrosti infuzije, začasna prekinitve infuzije ali predhodno zdravljenje, običajno s peroralnim antihistaminikom in/ali antipiretiki in/ali kortikosteroidi, je učinkovito ublažilo večino reakcij. Infuzijske reakcije se lahko pojavijo kadarkoli med infuzijo zdravila Myozyme ali običajno do 2 uri kasneje in bolj verjetno pri višjih hitrostih infuzije.

Pri bolnikih z napredujočo obliko Pompejeve bolezni je lahko ogrožena srčna in dihalna funkcija, zaradi česar so lahko nagnjeni k povišanemu tveganju za hujše zaplete zaradi reakcij, povezanih z infuzijo. Zato je treba te bolnike med uporabo zdravila Myozyme bolj skrbno nadzorovati.

Imunogenost

V kliničnih študijah je pri večini bolnikov prišlo do tvorbe protiteles IgG proti alglukozidazi alfa, običajno v treh mesecih zdravljenja. Zato se pri večini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Myozyme, pričakuje pojav serokonverzije. Pri bolnikih z zgodnjim nastopom bolezni, zdravljenih z višjim odmerkom (40 mg/kg), je bilo opaziti razvoj višjih titrov protiteles IgG. Ni videti, da bi obstajala soodvisnost med nastopom infuzijskih reakcij in časom tvorbe protiteles IgG. Pri majhnem številu IgG pozitivnih bolnikov, ki so bili ocenjevani, je bil test za zaviralne učinke pri *in vitro* preizkusih pozitiven. Zaradi redkosti stanja in omejenih izkušenj učinek tvorbe protiteles IgG na varnost in učinkovitost trenutno ni povsem dokazan. Možnost nezadovoljivega izida in nastanka visokih in vzdrževanih titrov protiteles IgG je višja pri CRIM (Cross Reactive Immunologic Material) negativnih bolnikih (navzkrižno reaktivni imunološki material - negativni bolniki, pri katerih niso zaznali endogenega proteina GAA z Western blot analizo) kot pri CRIM pozitivnih bolnikih pri katerih so endogeni protein GAA ugotovili z Western blot analizo in/ali predvideli na podlagi genotipa. Vendar pa se visoki in vzdrževani titri protiteles IgG pojavljajo tudi pri nekaterih CRIM-pozitivnih bolnikih. Domnevajo, da je vzrok za nezadovoljiv klinični izid ter za razvoj visokih in vzdrževanih titrov protiteles IgG skupek več faktorjev. Titre protiteles IgG je treba redno nadzorovati.

Pri bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami lahko izvedete testiranja za protitelesa IgE na alglukozidazo alfa in druge posrednike anafilakse. Pri bolnikih, kjer se razvijejo protitelesa IgE proti alglukozidazi alfa, dozdeveno obstaja večje tveganje za pojavnost IARs ob ponovnem dajanju zdravila Myozyme (glejte poglavje 4.8). Zato je treba te bolnike bolj pazljivo spremljati med dajanjem zdravila Myozyme. Nekateri IgE pozitivni bolniki so uspešno ponovno zdravili z zdravilom Myozyme z uporabo manjše hitrosti infundiranja in manjšimi začetnimi odmerki, le-ti so nato nadaljevali s prejetjem zdravila Myozyme ob skrbnem kliničnem nadzoru.

Imunsko posredovane reakcije

Pri uporabi alglukozidaze alfa so ugotovili hude kožne reakcije, verjetno imunsko posredovane, vključno z ulcerativnimi in nekrotizirajočimi kožnimi lezijami (glejte poglavje 4.8). Pri nekaj bolnikih s Pompejevo boleznijo, ki so se zdravili z alglukozidazo alfa in so imeli visoke titre protiteles IgG (≥ 102.400), so opazili nefrotski sindrom (glejte poglavje 4.8). Pri teh bolnikih so pri biopsiji ledvic odkrili odlaganje imunskih kompleksov. Stanje bolnikov se je izboljšalo po prekinitvi zdravljenja. Zato je pri bolnikih z visokimi titri protiteles IgG priporočljiva redna analiza urina.

Bolnike je treba med prejetjem alglukozidaze alfa spremljati glede znakov in simptomov sistemskih imunsko posredovanih reakcij na koži in v drugih organih. Če pride do imunsko posredovanih reakcij, morate presoditi o prekinitvi dajanja alglukozidaze alfa in uvesti ustrezno zdravljenje. Presoditi morate tveganja in koristi ponovne uporabe alglukozidaze alfa po imunsko posredovani reakciji. Pri nekaterih bolnikih je bila ponovna uporaba uspešna in so še naprej prejeli alglukozidazo alfa pod skrbnim kliničnim nadzorom.

Imunomodulacija

Podatki o imunogenosti iz kliničnih preskušanj in objavljene literature pri CRIM-negativnih bolnikih z nastankom bolezni v obdobju dojenčka (IOPD – infantile-onset patients) kažejo, da lahko uporaba sheme za indukcijo imunske tolerance (ITI – immune tolerance induction) pri bolnikih, ki še niso prejeli alglukozidaze alfa (profilaktična ITI), učinkovito prepreči ali zmanjša pojav stalno visokega titra protiteles (HSAT – High Sustained Antibody Titer) proti alglukozidazi alfa. Podatki majhne skupine bolnikov s HSAT – z inhibicijsko aktivnostjo ali brez nje – kažejo majhen učinek zdravljenja z ITI. Boljše odzive na zdravljenje so opažali pri mlajših bolnikih z manj napredovalo boleznijo, ki so prejeli profilaktično ITI pred pojavom HSAT; to kaže, da lahko zgodnja uvedba ITI izboljša klinične izide. Shema ITI je morda potrebno prilagoditi potrebam posameznega bolnika (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih s Pompejevo boleznijo obstaja tveganje za razvoj okužbe dihal zaradi progresivnega učinka bolezni na dihalne mišice. Bolniki s Pompejevo boleznijo, zdravljeni z imunosupresivnimi zdravili, imajo lahko dodatno povečano tveganje za pojav hudih okužb, zato je priporočljiva pazljivost.

Pri nekaterih od teh bolnikov so opazili smrtne in življenjsko nevarne okužbe dihal.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je alglukozidaza alfa rekombinantna humana beljakovina, je malo verjetno, da bi imela kakšno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi alglukozidaze alfa pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Med nosečnostjo zdravila Myozyme ni dovoljeno uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Alglukozidaza alfa se lahko izloča v materino mleko. Ker ni nobenih podatkov o učinkih na novorojenčke, ki so bili izpostavljeni alglukozidazi alfa prek materinega mleka, priporočamo, da med uporabo zdravila Myozyme mati preneha dojiti.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o učinkih alglukozidaze alfa na plodnost. Predklinični podatki niso pokazali pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Ker so kot o infuzijski reakciji poročali o omotici, zaspanosti, tremorju in hipotenziji, lahko to na dan infuzije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zgodnji nastop Pompejeve bolezni

V kliničnih preskušanjih so 39 bolnikov z zgodnjim nastopom bolezni zdravili z zdravilom Myozyme več kot tri leta (168 tednov z mediano 121 tednov; glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, o katerih so poročali pri najmanj 2 bolnikih, so navedeni v tabeli 1 po organskih sistemih. Neželeni učinki so bili najpogosteje blagi do zmerni in skoraj vsi so se pojavili v času infuzije ali v dveh urah po prejemu infuzije (IAR - z infuzijo povezane reakcije). Resne infuzijske reakcije so vključevale urtikarijo, hropenje, tahikardijo, zmanjšano saturacijo s kisikom, bronhospazem, tahipnejo, periorbitalni edem in visok krvni tlak.

Pozni nastop Pompejeve bolezni

V klinični študiji, kontrolirani s placebom, ki je trajala 78 tednov, so 90 bolnikov s poznim nastopom Pompejeve bolezni, v starosti od 10 do 70 let, zdravili z zdravilom Myozyme ali placebom; naključna razporeditev je bila v razmerju 2:1 (glejte poglavje 5.1). Na splošno je bilo število bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni učinki in resni neželeni učinki, primerljivo med obema skupinama. Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so bile IARs. IARs so se pojavile pri malce več bolnikih v skupini z zdravilom Myozyme kot v skupini s placebom (28 % napram 23 %). Večina navedenih reakcij ni bila resna, njihova intenzivnost je bila blaga do zmerna in je spontano izginila. Neželeni učinki zdravila (ADRs), o katerih so poročali pri najmanj 2 bolnikih, so navedeni v tabeli 1. Resni neželeni učinki, o

katerih so poročali pri 4 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Myozyme, so bili: angioedem, neugodje v prsih, stiskanje v grlu, bolečina v prsih (ne v srcu) in supraventrikularna tahikardija. Reakcije pri 2 izmed navedenih bolnikov so bile IgE posredovane preobčutljivostne reakcije.

Tabelaren povzetek neželenih učinkov

Tabela 1: Neželeni učinki (o katerih so poročali najmanj pri 2 bolnikih) in neželeni učinki, o katerih so poročali v postmarketinških raziskavah, programih razširjenega dostopa in nenadzorovanih kliničnih preskušanjih, po organskih sistemih, predstavljeni po kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Zaradi majhne populacije bolnikov je neželeni učinek, o katerem so poročali pri 2 bolnikih, opredeljen kot pogost. V okviru posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po vrstnem redu padajoče resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (prednostni neželeni učinek)		Dodatni neželeni učinki ⁴
		Zgodnji nastop Pompejeve bolezni ¹	Pozni nastop Pompejeve bolezni ²	Zgodnji in pozni nastop Pompejeve bolezni
Bolezni imunskega sistema	pogosti		preobčutljivost	
Psihiatrične motnje	pogosti	agitacija		
	neznana			agitacija nemir
Bolezni živčevja	pogosti	drhtenje	omotica parestezija glavobol ³	
	neznana			drhtenje glavobol zaspanost
Očesne bolezni	neznana			konjunktivitis
Srčne bolezni	zelo pogosti	tahikardija		
	pogosti	cianoza		
	neznana			zastoj srca bradikardija tahikardija cianoza palpitacije
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi		
	pogosti	hipertenzija bledica	vročinski oblivi	
	neznana			hipertenzija hipotenzija vazokonstrikcija bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	tahipneja kašelj		
	pogosti		stiskanje v grlu	
	neznana			zastoj dihanja apneja respiratorni distress bronhospazem

				sopenje faringealni edem dispneja tahipneja stiskanje v grlu draženje v grlu stridor kašelj hipoksija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje		
	pogosti	bljuvanje navzea	diareja bruhanje navzea ³	
	neznana			bolečine v trebuhu bljuvanje dispepsija disfagija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	urtikarija izpuščaj		
	pogosti	eritem makulopapulozni izpuščaj makulozni izpuščaj papulozni izpuščaj srbenje	urtikarija papulozni izpuščaj srbenje hiperhidroza	
	neznana			periorbitalni edem livedo retikularis povečano solzenje izpuščaj eritem hiperhidroza palmarni eritem prehodna sprememba barve kože mehurji
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti		mišični krči mišično trzanje mialgija	
	neznana			artralgija
Bolezni sečil	neznana			nefrotski sindrom proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija		
	pogosti	razdražljivost mrzlica	pireksija neugodje v prsih periferni edem lokalno otekanje utrujenost ³ občutek vročine	
	neznana			bolečina v prsih oteklost obraza občutek vročine pireksija mrzlica neugodje v prsih

				razdražljivost periferna hladnost astenija splošno slabo počutje občutek hladu bolečina na mestu infundiranja reakcije na mestu infundiranja oteklina na mestu infundiranja zatrdlina na mestu infundiranja ekstravazacija na mestu infundiranja eritem na mestu infundiranja urtikarija na mestu infundiranja srbenje na mestu infundiranja
Preiskave	zelo pogosti	zmanjšana nasičenost s kisikom		
	pogosti	pospešen srčni utrip zvišan krvni tlak zvišana telesna temperatura	zvišan krvni tlak	
	neznana			zmanjšana nasičenost s kisikom pospešen srčni utrip znižanje krvnega tlaka

¹ O učinkih so poročali pri 39 bolnikih z zgodnjim nastopom bolezni v 2 kliničnih preskušanjih.

² O učinkih so poročali pri 60 bolnikih s poznim nastopom bolezni v kliničnem preskušanju, kontroliranem s placebom.

³ O učinkih so poročali bolj pogosto v skupini s placebom kot v skupini z zdravilom Myozyme pri bolnikih s poznim nastopom bolezni.

⁴ Dodatni neželeni učinki iz postmarketinških raziskav, programov razširjenega dostopa in nenadzorovanih kliničnih preskušanj.

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in ob komercialni uporabi je pri majhnem številu bolnikov (< 1 %) prišlo do anafilaktičnega šoka in/ali zaustavitve delovanja srca med infundiranjem zdravila Myozyme, kar je zahtevalo izvajanje postopkov oživljanja. Reakcije so se navadno pojavile kmalu po začetku infundiranja. Pri bolnikih se je pojavil skupek znakov in simptomov, ki so bili v glavnem respiratornega, kardiovaskularnega, edematoznega in/ali kožnega značaja (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z alglukozidazo alfa, so opazili ponavljajoče se reakcije, ki vključujejo gripi podobno bolezen ali kombinacijo dogodkov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, mialgija, artralgijska bolečina ali utrujenost, ki se pojavijo po infundiranju in lahko trajajo nekaj dni. Pri večini bolnikov je bila ponovna uporaba alglukozidaze alfa ob uporabi manjših odmerkov in/ali predhodnem zdravljenju s protivnetnimi zdravili in/ali kortikosteroidi uspešna in so še naprej prejeli alglukozidazo alfa pod skrbnim kliničnim nadzorom.

Bolnike z zmerno do hudo obliko IARs ali rekurentnimi IARs so ocenjevali zaradi protiteles IgE, specifičnih za alglukozidazo alfa; pri nekaterih bolnikih je bil test pozitiven, vključno z nekaterimi bolniki, pri katerih je prišlo do anafilaktične reakcije.

Pri uporabi alglukozidaze alfa so ugotovili nefrotski sindrom in hude kožne reakcije, verjetno imunsko posredovane, vključno z ulcerativnimi in nekrotizirajočimi kožnimi lezijami (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bili uporabljeni odmerki do 40 mg/kg telesne mase.

IARs so verjetnejše, če sta odmerek ali hitrost infundiranja večja od priporočenih (glejte poglavje 4.4).

Simptomi in znaki

Poročali so IARs, med katerimi so bile:

- cianoza, tahikardija, palpitacije
- hipoksija, dispneja, kašelj
- omotica, glavobol, dizgevizija
- hipertenzija, zardevanje
- edem jezika, bruhanje, driska, navzea
- bolečine v prsih, nelagodje v prsih, tiščanje v grlu, zvišana telesna temperatura, mrzlica, občutek hladu, eritem na mestu infundiranja,
- mialgija
- eritem

Ukrepanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali infundiranje začasno prekiniti. Za preveliko odmerjanje alglukozidaze alfa ni znanega specifičnega antidota. Bolnika je treba nadzirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov ter mu, če je to potrebno, nemudoma dati ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznih prebavil in presnove – encimi.

Oznaka ATC: A16AB07.

Pompejeva bolezen

Pompejeva bolezen je redka, progresivna in smrtna metabolična miopatija s predvidenim globalnim pojavom 1 primera na 40.000 rojstev. Druga imena za Pompejevo bolezen so bolezen kopičenja glikogena tipa II (GSD-II), pomanjkanje kisle maltaze (AMD) in glikogenoza tipa II. Pompejeva bolezen spada med motnje lizosomskega shranjevanja, ki jih povzroči pomanjkanje naravne lizosomske hidrolaze, kisle α -glukozidaze (GAA), ki razgradi lizosomski glikogen do glukoze. Pomanjkanje tega encima vodi v kopičenje glikogena v mnogih tkivih, še posebej srčnih, dihalnih in skeletnih mišicah, kar vodi do razvoja hipertrofične kardiomiopatije in progresivne oslabelosti mišic, vključno s poslabšanjem dihalne funkcije.

Klinično predstavitev Pompejeve bolezni je mogoče opisati kot spekter bolezni, ki sega od hitro napredujoče oblike z zgodnjim nastopom (nastop simptomov Pompejeve bolezni običajno v prvem letu življenja in zelo kratka pričakovana življenjska doba), do manj hitro napredujoče oblike s poznim nastopom.

Za zgodnji nastop Pompejeve bolezni je značilno obilno kopičenje glikogena v srcu in skeletnih mišicah, kar se vedno odraža v hitro napredujoči kardiomiopatiji, generalizirani oslabeledosti mišic in hipotoniji. Razvoj motorike pogosto povsem zastane ali če pa so dosežene popolne motorične sposobnosti, le-te kasneje izginejo. Smrt običajno nastopi zaradi srčne in/ali dihalne odpovedi pred starostjo enega leta.

V študiji retrospektivne analize podatkov pri bolnikih z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni (n=168) je bila srednja starost ob nastopu simptomov 2,0 meseca in srednja starost ob smrti 9,0 mesecev. Stopnje preživetja po Kaplan-Meierju pri starosti 12, 24 in 36 mesecev so bile 26 %, 9 % oziroma 7 %.

Opisana je bila netipična, počasneje napredujoča oblika Pompejeve bolezni z zgodnjim nastopom, za katero je značilna blažja kardiomiopatija in posledično podaljšano preživetje.

Pompejeva bolezen s poznim nastopom se pojavlja pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih ali celo odraslih in napreduje precej počasneje kot oblika z zgodnjim nastopom. Ponavadi je zanjo značilna prisotnost zadostne preostale aktivnosti GAA za preprečitev razvoja kardiomiopatije, vendar je bila pri približno 4 % bolnikov s poznim nastopom Pompejeve bolezni zabeležena srčna prizadetost.

Pri bolnikih s poznim nastopom Pompejeve bolezni, ki jo običajno spremlja progresivna miopatija pretežno proksimalnih mišic v medeničnem in ramenskem obroču in različne stopnje dihalne prizadetosti, na koncu stanje napreduje do hude nesposobnosti in/ali potrebe po podpori respiratorja. Časovni potek bolezni je zelo spremenljiv in ga ni mogoče napovedati, saj pri nekaterih bolnikih pride do hitrega poslabšanja v delovanju skeletnih in dihalnih mišic, kar povzroči izgubo sposobnosti gibanja in dihalno odpoved, pri drugih bolezen napreduje počasneje, spet pri drugih pa se pojavi disociacija v napredovanju prizadetosti skeletnih in dihalnih mišic.

Mehanizem delovanja

Domneva se, da zdravilo Myozyme ponovno vzpostavi lizosomsko aktivnost GAA, kar privede do uravnoveženja ali obnovitve delovanja srčne in skeletne mišice (vključno z dihalnimi mišicami). Zaradi učinka krvno-možganske pregrade in velikosti encima je prehod alglukozidaze alfa v osrednji živčni sistem malo verjeten.

Klinična učinkovitost in varnost

Zgodnji nastop Pompejeve bolezni; klinično preskušanje pri bolnikih starih 6 mesecev ali manj
Varnost in učinkovitost zdravila Myozyme so ocenili v osrednji, randomizirani, odprti, sledeni klinični študiji 18 bolnikov brez predihavanja z zgodnjim nastopom bolezni, starih 6 mesecev ali manj ob začetku zdravljenja. Nezdravljena historična kohorta se je ujemala s populacijo osrednje študije in bila pridobljena iz retrospektivne analize podatkov (n=42) bolnikov z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni. Bolniki so bili naključno izbrani za prejemanje 20 mg/kg ali 40 mg/kg enkrat na vsaka dva tedna v obdobju 52 tednov. Po najmanj 52 tednih so 16 izmed 18 bolnikov vključili v podaljšek klinične študije, da bi nadaljevali s prejetjem zdravila pri enakem odmerku za skupno dobo do treh let (150 tednov).

Glavni cilj je bil delež živih bolnikov, ki niso potrebovali podpore invazivnega predihavanja. Vendar v nezdravljeni historični kohorti preživetje brez invazivnega predihavanja ni bilo zabeleženo, tako primerjava tega cilja ni mogoča. Po 52 tednih zdravljenja je bilo vseh 18 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Myozyme, živih in 15 od teh ni potrebovalo podpore invazivnega predihavanja, medtem ko je bil 1 od 42 bolnikov iz nezdravljene historične kohorte živ pri 18 mesecih. Dva bolnika sta umrla in

nista sodelovala v podaljšku študije. Po 104. tednu zdravljenja je bilo vseh 16 bolnikov, ki so se vključili v podaljšek študije živih, in 10 izmed navedenih 16 bolnikov ni potrebovalo podpore invazivnega predihavanja. Ob zaključku študije (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu med 60 in 150 tednov; povprečno obdobje sledenja je bilo 119 tednov) je bilo 14 izmed 16 bolnikov živih ter 9 izmed 16 bolnikov je bilo živih in ni potrebovalo podpore invazivnega predihavanja. En bolnik je umrl po zaključku študije in še eden po umiku iz študije.

Primerjava krivulje preživetja od časa diagnoze s krivuljo nezdravljene historične kohorte je bila opravljena s Coxovo regresijsko analizo sorazmernih tveganj. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Myozyme, so opazili podaljšano preživetje v primerjavi s preživetjem v nezdravljeni historični kohorti (glejte tabelo 2).

Tabela 2: Rezultati preživetja po Coxovem regresijskem modelu

Zdravljeni bolniki	Historična referenčna primerjava	Cilj	Razmerje med učinkom in tveganostjo zdravljenja	95 % interval zaupanja	p-vrednost
n=18	n=42	Preživetje	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
<p>Opomba: Rezultati so iz Coxove regresijske analize sorazmernih tveganj, ki vključuje zdravljenje kot časovno variirajočo kovariabla in tudi starost diagnoze in starost ob nastopu simptomov.</p> <p>Ob pričetku zdravljenja so bile osebe stare 6 mesecev ali manj.</p> <p>Osebe v nezdravljeni historični kohorti so bile rojene v letu 1993 ali kasneje.</p>					

Ehokardiografski indeksi kardiomiopatije so se izboljšali, kot je ugotovljeno z upadom mase levega prekata (LVM). Po 52. tednih zdravljenja, se je vrednost LVM znižala glede na izhodiščno vrednost pri vseh 14 bolnikih, za katere so na voljo podatki, in je bila v mejah normalnih vrednosti pri 3 izmed 14 bolnikov. Po prvem letu (64 do 130 tednov) zdravljenja se je vrednost LVM še dodatno znižala pri 8 bolnikih. Pri 104. tednu zdravljenja so bile na voljo ocene vrednosti LVM za 8 bolnikov; od katerih se je 5 bolnikom vrednost LVM znižala do normalnih vrednosti.

Rezultati meritev starosti ustreznih motoričnih sposobnosti po lestvici Alberta Infant Motor Scale (AIMS) kažejo, da je sedem izmed 18 bolnikov motorično napredovalo tekom študije in so samostojno hodili do zadnje ocene študije (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 52 do 130 tednov; povprečno obdobje sledenja 94 tednov). Dodatni 4 bolniki so med študijo motorično napredovali in so samostojno sedeli do zadnje ocene študije (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 78 do 130 tednov; povprečno obdobje sledenja 110 tednov), čeprav nog niso funkcionalno uporabljali. Preostalih 7 bolnikov ni klinično značilno motorično napredovalo oz. ni bilo zmožno ohraniti motoričnega napredovanja in je imelo zelo omejeno motorično gibanje do zadnje ocene študije (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 52 do 142 tednov; povprečno obdobje sledenja 103 tedne).

Po 52 tednih zdravljenja je 14 izmed 18 bolnikov (77,8 %) ohranilo ali izboljšalo odstotek telesne mase glede na starost (nad 3 odstotke), 14 izmed 15 bolnikov (93,3 %) je bilo nad 3 odstotke glede na višino ter 12 izmed 15 bolnikov (80,0 %) je bilo nad 3 odstotke glede na obseg glave. V drugem letu zdravljenja je 15 izmed 17 bolnikov še nadalje izboljšalo odstotek telesne mase glede na starost (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 78 do 142 tednov; povprečno obdobje sledenja 111 tednov), 10 izmed 16 bolnikov je še nadalje izboljšalo odstotek višine glede na starost (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 90 do 130 tednov; povprečno obdobje sledenja 113 tednov) ter 11 izmed 15 bolnikov je še nadalje izboljšalo odstotek obsega glave glede na starost (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 90 do 130 tednov; povprečno obdobje sledenja 110 tednov). Pri 104 tednu zdravljenja je vseh 13 bolnikov, za katere so na voljo podatki, ohranilo ali izboljšalo odstotek teže glede na starost (nad 3 odstotke), vseh 12 bolnikov, za katere so na voljo podatki, je bilo nad 3 odstotke glede na višino ter vseh 12 bolnikov, za katere so na voljo podatki, je bilo nad 3 odstotke glede na obseg glave.

Analize učinkovitosti niso razkrile pomembnih razlik med skupinama z 2 odmerkoma glede na preživetje, preživetje brez invazivnega predihavanja, katerokoli preživetje brez predihavanja, upad mase levega prekata, izboljšanje parametrov rasti in pridobitev motoričnih sposobnosti. Glede na te rezultate je priporočen odmerek 20 mg/kg.

Zgodnji nastop Pompejeve bolezni; klinično preskušanje pri bolnikih starih od 6 mesecev do 3,5 let. Druga odprta klinična raziskava je prav tako ocenjevala varnost in učinkovitost zdravila Myozyme pri 21 bolnikih s pretežno netipično obliko Pompejeve bolezni z zgodnjim nastopom, ob začetku zdravljenja pa so bili stari od 6 mesecev do 3,5 let. Bolniki so prejeli 20 mg/kg zdravila Myozyme enkrat na vsaka dva tedna v obdobju 52 tednov, razen 8 bolnikov, ki so prejeli 40 mg/kg po najmanj 26 tednih zdravljenja. Po 52 tednih so vsi bolniki nadaljevali z zdravljenjem s skupnim trajanjem več kot 3 leta (168 tednov z mediano 121 tednov).

Glavni cilj osrednjega preskušanja je bil delež živih bolnikov. Po 52 tednih zdravljenja je bilo živih 16 izmed 21 bolnikov (76,2 %), zdravljenih z zdravilom Myozyme. Po 104 tednih zdravljenja je bilo živih 14 izmed 21 bolnikov (66,7 %) in 1 bolnik je bil živ, vendar je prenehal s sodelovanjem v študiji. Navedeni odstotki so se ohranili do konca študije (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu 1 do 168 tednov; povprečno obdobje sledenja 109 tednov). V nezdravljeni historični kohorti je bilo živih 5 izmed 47 bolnikov (10,6 %), za katere so bili na voljo podatki, pri starosti 30 mesecev (2,5 let).

Preživetje pri zdravljenih bolnikih je bilo primerjano s preživetjem v podobni historični kohorti nezdravljenih oseb po Coxovi regresijski analizi sorazmernih tveganj (glejte Tabelo 3).

Tabela 3: Rezultati preživetja po Coxovem regresijskem modelu

Zdravljeni bolniki	Historična referenčna primerjava	Cilj	Razmerje med učinkom in tveganostjo zdravljenja	95 % interval zaupanja	p-vrednost
n=21	n=48	Preživetje	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Opomba: Rezultati so iz Coxove regresijske analize sorazmernih tveganj, ki vključuje zdravljenje kot časovno variirajočo kovariabla in tudi starost diagnoze in starost ob nastopu simptomov. Ob pričetku zdravljenja so bile osebe stare od 6 mesecev do 3,5 let. Osebe v nezdravljeni historični kohorti so bile rojene v letu 1995 ali kasneje.					

Dodatni podatki o učinkovitosti so pokazali, da je izmed 16 bolnikov, ki so bili brez invazivne podpore respiratorja pri izhodiščni vrednosti, 7 še vedno ostalo brez njega po 104 tednih zdravljenja. Preostalih 9 bolnikov je ali umrlo (5 bolnikov) ali pa so postali odvisni od invazivnega predihavanja (4 bolniki). Vseh 5 bolnikov, ki so prejeli invazivno predihavanje pri izhodiščni vrednosti, je še vedno potrebovalo predihavanje tekom študije (4 bolniki so preživeli preko 104 tednov in en bolnik je umrl).

Po 52. tednih zdravljenja, se je vrednost LVM znižala od izhodiščne pri vseh 12 bolnikih, za katere so na voljo podatki, in je bila v mejah normalnih vrednosti pri 6 od 12 bolnikov. Po prvem letu (58 do 168 tednov) zdravljenja se je vrednost LVM še dodatno znižala pri 9 izmed 12 bolnikov, z razpoložljivimi podatki. Pri 104. tednu zdravljenja so bile na voljo ocene LVM za 10 bolnikov, od katerih se je 9-im znižala na normalne vrednosti.

Neobdelani rezultati in starostno ustrezni rezultati glede na izhodiščne vrednosti po lestvici AIMS kažejo, da so se po 52 tednih zdravljenja pri 3 izmed 8 bolnikov, za katere so na voljo podatki, izboljšale motorične funkcije glede na izhodiščne vrednosti. Šest izmed 11 bolnikov, za katere so na voljo podatki, je motorično napredovalo tudi po 52. tednu (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu med 58 in 168 tednov; povprečno obdobje sledenja 121 tednov); vključno s

3 ambulantnimi bolniki in 3 bolniki s samo funkcionalno sposobnostjo sedenja do zadnjega obiska v študiji. Preostalih 5 bolnikov ni pokazalo nobenih bistvenih sprememb glede motoričnega razvoja po 52. tednu (s trajanjem zdravljenja pri posameznih bolnikih v razponu od 104 do 168 tednov; povprečno obdobje sledenja 140 tednov), vključno s 4 bolniki, ki niso imeli nobenih bistvenih motoričnih sposobnosti v nobenem od ocenjevanih stanj in 1 bolnikom, ki je imel le funkcionalno sposobnost sedenja do zadnjega obiska v študiji.

Pri veliki večini bolnikov, z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni, zdravljenih z zdravilom Myozyme, je bilo dokazano izboljšanje srčne funkcije, kot tudi uravnoteženje ali izboljšanje parametrov rasti. Vendar pa so bili motorični in respiratorni odzivi na zdravljenje bolj spremenljivi. Bolniki z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni, pri katerih so se izboljšale motorične sposobnosti, so imeli bolj ohranjeno motorično funkcijo in nižjo vsebnost glikogena v štiriglavi stegenski mišici pri izhodiščni vrednosti. Nenavadno je, da je večji delež bolnikov z boljšimi motoričnimi sposobnostmi izkazal stabilnost ali izboljšanje parametrov rasti (telesna masa), medtem ko je velika večina bolnikov, ne glede na motorične sposobnosti ali izhodiščno vrednost, izkazala izboljšanje stanja kardiomiopatije, kot so izmerili s spremembami rezultata LVM Z.

Celota podatkov pri teh bolnikih z zgodnjim nastopom bolezni kaže, da sta za doseg najboljših rezultatov pomembna zgodnja diagnoza in zdravljenje v zgodnjem stadiju bolezni.

Indukcija imunske tolerance pri IOPD

Uporabo ITI in alglukozidaze alfa so ocenili v enem kliničnem preskušanju ter z retrospektivnim pregledom dokumentacije bolnikov, ki do uvedbe zdravljenja še niso prejeli encimskega nadomestnega zdravljenja, in v enem kliničnem preskušanju bolnikov, ki so do uvedbe ITI že prejeli alglukozidazo alfa.

Retrospektiven pregled dokumentacije v centru Duke je odkril 21 CRIM-negativnih bolnikov z IOPD; od teh jih 19 do uvedbe ITI še nikdar ni prejelo encimskega nadomestnega zdravljenja. Od 21 bolnikov jih je do konca te študije preživel 16. Mediani čas od uvedbe encimskega nadomestnega zdravljenja do zadnje ocene je bil 44,6 meseca (razpon: od 5,7 do 105,47). Pet bolnikov je umrlo zaradi dihalne odpovedi in napredovanja bolezni; nobeden od teh do začetka encimskega nadomestnega zdravljenja + ITI ni prejel encimskega nadomestnega zdravljenja. Mlajši bolniki, ki so bili diagnosticirani in zdravljeni zgodaj ter so prejeli ITI sočasno z uvedbo encimskega nadomestnega zdravljenja, so imeli trend k boljšemu deležu preživetja kot bolniki, zdravljeni s podobno shemo v poznejši starosti. Podatki študije so pokazali, da profilaktična ITI prepreči ali zmanjša pojavljanje protiteles proti alglukozidazi alfa skozi čas. To lahko vzdržuje klinično korist encimskega nadomestnega zdravljenja in izboljša preživetje pri CRIM-negativnih bolnikih z IOPD.

Pozen nastop Pompejeve bolezni; ključni klinični preskus

Varnost in učinkovitost zdravila Myozyme so ocenili v dvojno slepi klinični študiji, kontrolirani s placebom, z naključno razporeditvijo pri 90 bolnikih s poznim nastopom Pompejeve bolezni, ki so bili stari od 10 do 70 let ob začetku zdravljenja ter predhodno niso prejeli nadomestnega encimskega zdravljenja. Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 2:1 ter so prejeli 20 mg/kg zdravila Myozyme (n=60) ali placebo (n=30) enkrat na vsaka dva tedna v obdobju 78 tednov (18 mesecev).

Osnovni dve oceni izida učinkovitosti sta bili prehojena razdalja (v metrih) v 6 minutah (6 minutni test hoje, 6MWT) in predvideni % forsirane vitalne kapacitete (FVC - Forced Vital Capacity) v sedečem položaju. Po 78 tednih so se pri bolnikih z zdravilom Myozyme pokazale izboljšave pri prehojeni razdalji, izmerjeni s testom 6MWT, in stabilizacija delovanja pljuč, izmerjena s predvidenim % FVC, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Razdalja, prehojena v 6 minutah, se je podaljšala za povprečno 15,0 metrov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Myozyme, in skrajšala za povprečno 7,5 metrov pri bolnikih, zdravljenih s placebom, kar nakazuje na statistično pomemben učinek zdravljenja z zdravilom Myozyme v primerjavi s placebom ($p=0,0283$). Predvideni % FVC se je spremenil za povprečno 0,0 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Myozyme, in znižal za povprečno 3 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom, kar nakazuje na statistično pomemben učinek zdravljenja ($p=0,0026$). Rezultati so prikazani v tabeli 4.

Tabela 4: Sprememba od izhodiščne vrednosti: izidi učinkovitosti v klinični študiji, kontrolirani s placebom

		zdravilo Myozyme (N = 60)	placebo (N = 30)
razdalja 6 minutnega testa hoje (v metrih)			
izhodišče pred zdravljenjem	povprečna ± s.d. povprečje	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. teden / zadnje opazovanje	povprečna ± s.d. povprečje	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
sprememba od izhodišča do 78. tedna / zadnje opazovanje*	povprečna ± s.d. povprečje	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
preizkus Wilcoxon-Mann-Whitney	p-vrednost	0,0283	
forsirana vitalna kapaciteta (odstotek predvidene normalne vrednosti)			
izhodišče pred zdravljenjem	povprečna ± s.d. povprečje	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. teden / zadnje opazovanje	povprečna ± s.d. povprečje	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
sprememba od izhodišča do 78. tedna / zadnje opazovanje*	povprečna ± s.d. povprečje	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
preizkus Wilcoxon-Mann-Whitney	p-vrednost	0,0026	
*En bolnik brez podatka po izhodišču je bil izključen iz analize.			

Pozen nastop Pompejeve bolezni; druga klinična preskušanja in analize

Na pobudo raziskovalca so izvedli štiri neodvisne, odprte študije z zdravilom Myozyme z eno skupino preiskovancev:

- V študijo na Nizozemskem z mediano spremljanja 5 let (60 mesecev) so vključili 102 bolnika s poznim nastopom bolezni.
- V študijo v Italiji z obdobjem spremljanja do 48 mesecev so vključili 74 bolnikov s poznim nastopom bolezni.
- V študijo v Nemčiji z obdobjem spremljanja do 36 mesecev so vključili 38 bolnikov s poznim nastopom bolezni.
- V študijo na Nizozemskem z mediano spremljanja 23 mesecev so vključili 69 bolnikov s poznim nastopom bolezni.

Te štiri študije z zdravilom Myozyme, kažejo stabilizacijo ali izboljšanje motorične funkcije in stabilizacijo pljučne funkcije do 5 let v študiji, izvedeni na Nizozemskem pri 102 bolnikih s poznim nastopom bolezni.

V zgoraj opisani študiji na Nizozemskem je zdravilo Myozyme pri 69 bolnikih s poznim nastopom bolezni pokazalo izboljšanje moči mišic. Vendar se je funkcija mišic izboljšala le pri bolnikih, ki niso bili odvisni od invalidskega vozička in pri tistih z manj izraženo šibkostjo mišic.

Izboljšanje mišične moči je bilo potrjeno v obdobju do 5 let v študiji, izvedeni na Nizozemskem pri 102 bolnikih s poznim pojavom bolezni.

V dveh dodatnih odprtih kliničnih preskušanjih z zdravilom Myozyme z obdobjem spremljanja 24 mesecev je deset bolnikov s hudim poznim nastopom Pompejeve bolezni (zmerna do huda motorična okrnjenost in asistirana ventilacija) pokazalo različne odzive na merjenje motorične in respiratorne funkcije, največkrat v obliki zmernega izboljšanja (AGLU03105, AGLU04107).

Odrpna klinična raziskava je ocenjevala varnost in učinkovitost zdravila Myozyme pri 5 bolnikih s poznim nastopom Pompejeve bolezni, ob začetku zdravljenja pa so bili stari od 5 do 15 let (AGLU02804). Bolniki so prejeli 20 mg/kg zdravila Myozyme enkrat na vsaka dva tedna v obdobju 26 tednov. Vsi bolniki so bili zdravljeni ambulantno in razen enega, nihče ni potreboval kakršnekoli oblike respiracijske pomoči (1 bolnik je potreboval nočno ne-invazivno predihavanje). Izmed treh bolnikov s hudo pljučno prizadetostjo ob pregledu/izhodiščni vrednosti (odstotek predvidene forsirane vitalne kapacitete v sedečem položaju od 58 do 67 %) so se pri dveh do 26. tedna pokazale klinično pomembne izboljšave pri FVC (+11,5 % in +16,0 %) v sedečem položaju. Pri ocenjevanju motoričnih funkcij so bili dobljeni različni rezultati.

Deset bolnikov z napredujočo Pompejevo boleznijo s poznim nastopom (npr. na invalidskem vozičku 10/10 in odvisnih od respiratorja 9/10) starih od 9-54 let so zdravili v programih z razširjenim dostopom z alglukozidazo alfa v odmerkih 20-40 mg/kg enkrat na vsaka dva tedna v različnih časovnih obdobjih med 6 meseci in 2,5 leta. Pljučne izboljšave, ki jih je bilo opaziti pri bolnikih, so vključevale klinično pomembne napredke v FVC za 35 % pri enem bolniku in občutno zmanjšanje potrebnega števila ur podpore respiratorja pri 2 bolnikih. Pri nekaterih bolnikih je bilo opaziti koristi zdravljenja motoričnih funkcij, vključno s povrnitvijo izgubljenih motoričnih sposobnosti. Le en bolnik ni več potreboval invalidskega vozička. V tej skupini bolnikov so bili opaženi tudi spremenljivi odzivi glede motoričnih funkcij.

Pompejeva bolezen s poznim pojavom (LOPD – Late Onset Pompe Disease); izidi po navedbi bolnikov
Raziskava Pompejeve bolezni IPA (*International Pompe Association*)/Erasmus Medical Center (Nizozemska) je ocenila vpliv zdravila Myozyme na različne letno zbrane izide pri bolnikih:

- Zdravilo Myozyme je znatno zmanjšalo tveganje, da bolnik postane odvisen od invalidskega vozička: kadar koli med spremljanjem je bila odvisnost od invalidskega vozička manj verjetna pri zdravljenih bolnikih z LOPD kot pri nezdravljenih (razmerje ogroženosti: 0,36, 95 % IZ: 0,17, 0,75 v študiji, v kateri je sodelovalo 198 primernih bolnikov z mediano 5-letnim spremljanjem). V študiji niso ugotovili vpliva na dihalno podporo.
- Po 3 letih zdravljenja z zdravilom Myozyme pri 163 odraslih bolnikih se je povprečna ocena utrujenosti FSS (*Fatigue Severity Scale*) značilno izboljšala za 0,13 točke na leto ($p < 0,001$); to kaže, da je zdravljenje v tej študiji pomagalo zmanjšati utrujenost. Pred zdravljenjem z zdravilom Myozyme (mediano spremljanje 4 leta) je bila povprečna ocena FSS stabilna pri približno 5,3 točke.
- Zdravilo Myozyme je izboljšalo in stabiliziralo zdravstveno kakovost življenja in sodelovanje pri 174 odraslih bolnikih z medianim obdobjem spremljanja 4 leta (razpon: od 0,5 do 8) pred zdravljenjem in med njim.
 - Po zmanjšanju pred zdravljenjem (-0,73 točke na leto (tč/l), 95 % IZ: -1,07, -0,39), se je skupna mera telesne komponente vprašalnika SF36 po navedbi bolnikov v prvih 2 letih zdravljenja z zdravilom Myozyme izboljšala (1,49 tč/l, 95 % IZ: 0,76, 2,21) in je nato ostala stabilna.
 - Po zmanjšanju pred zdravljenjem (-0,49 tč/leto, 95 % IZ: -0,64, -0,34) se je ocena prizadetosti po RHS (*Rotterdam Handicap Scale*) z zdravilom Myozyme stabilizirala (-0,02 tč/leto, 95 % IZ: -0,17, 0,13).

Poleg tega pa so v 5-letni prospektivni študiji, izvedeni na Nizozemskem, v kateri sta sodelovala 102 odrasla bolnika z LOPD, vpliv zdravljenja z zdravilom Myozyme na dejavnosti vsakdanjega življenja merili z lestvico R-PACT (*Rasch-Built Pompe-Specific Activity*). V primerjavi z izhodiščem se je ocena R-PACT po 5 letih zdravljenja izboljšala za 3,6 odstotne točke ($p = 0,004$); to kaže korist zdravljenja z zdravilom Myozyme pri teh bolnikih.

Register bolnikov s Pompejevo boleznijo

Medicinsko ali strokovno zdravstveno osebje je treba spodbujati k vodenju registra bolnikov z diagnozo Pompejeve bolezni dostopen na www.registrynxt.com. Podatki o bolniku bodo anonimno

zbrani v tem registru. Cilji „Pompejevega registra“ so povečati razumevanje Pompejeve bolezni in spremljati bolnike in njihove odzive na encimsko nadomestno terapijo v daljšem časovnem obdobju s končnim ciljem izboljšave kliničnih rezultatov za te bolnike.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zgodnji nastop Pompejeve bolezni

V osrednji raziskavi, ki je vključevala 18 bolnikov je bila farmakokinetika alglukozidaze alfa ovrednotena pri 15 bolnikih z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni (vsi stari manj kot 6 mesecev ob začetku zdravljenja) in so prejeli odmerke zdravila alglukozidaze alfa 20 mg/kg ali 40 mg/kg v približno 4 oziroma 6,5-ur trajajočem infundiranju.

Porazdelitev in izločanje

Po prvi in šesti infuziji zdravila Myozyme je bila srednja vrednost maksimalne koncentracije v plazmi (C_{max}) v razponu od 178,2 do 263,7 $\mu\text{g/ml}$ za skupini, ki sta prejeli odmerke 20 mg/kg oziroma 40 mg/kg. Srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC_{∞}) je bila v razponu od 977,5 do 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za skupini, ki sta prejeli odmerke 20 mg/kg in 40 mg/kg. Srednja vrednost plazemskega očistka (CL) je bila 21,4 ml/h/kg in srednja vrednost volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja (V_{ss}) 66,2 ml/kg v obeh skupinah, z majhno spremenljivostjo med posamezniki, ki je znašala 15 % oziroma 11 %. Srednja vrednost razpolovnega časa ($t_{1/2}$) izločanja iz plazme je bila 2,75 ure v obeh skupinah.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je bila sorazmerna z odmerkom in se ni spreminjala s časom.

Farmakokinetika alglukozidaze alfa je bila ovrednotena tudi v ločenem preskušanju z 21 bolniki z zgodnjim nastopom Pompejeve bolezni (vsi so bili stari od 6 mesecev do 3,5 let ob začetku zdravljenja), ki so prejeli alglukozidazo alfa v odmerkih 20 mg/kg. Pri 12 bolnikih z razpoložljivimi podatki sta bila AUC_{∞} in C_{max} približno enakovredna tistim, opaženim pri skupinah, ki so prejemale odmerke 20 mg/kg v osrednji raziskavi. Razpolovna doba ($t_{1/2}$) približno 2-3 ure v tej skupini bolnikov je bila prav tako podobna.

Pozen nastop Pompejeve bolezni

Farmakokinetika alglukozidaze alfa je bila ovrednotena v preskušanju s 5 bolniki, starimi od 6-15 let, s poznim nastopom Pompejeve bolezni, ki so enkrat na vsaka dva tedna prejeli 20 mg/kg zdravila alglukozidaze alfa. V farmakokinetičnem profilu alglukozidaze alfa ni bilo razlike med temi mladimi bolniki s poznim nastopom bolezni v primerjavi z bolniki z zgodnjim nastopom bolezni.

Farmakokinetiko alglukozidaze alfa so raziskali v dvojno slepi klinični študiji, kontrolirani s placebom, z naključno razporeditvijo, in analizirali pri populaciji 32 bolnikov s poznim nastopom Pompejeve bolezni v starosti od 21 do 70 let, ki so prejeli 20 mg/kg zdravila Myozyme enkrat na vsaka dva tedna. Vrednosti AUC_{∞} in C_{max} so bile podobne pri obiskih na 0., 12. in 52. teden, kar nakazuje, da farmakokinetika alglukozidaze alfa ni odvisna od časa (Tabela 5).

Porazdelitev in izločanje

Tabela 5: Farmakokinetika alglukozidaze alfa po enkratnem odmerku ter po 12 in 52 tednih zdravljenja

parameter	0. teden	12. teden	52. teden
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
klirens 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
efektivna razpolovni čas (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Ni bilo zaznано, da bi protitelesa IgG na alglukozidazo alfa vplivala na farmakokinetiko. Višjo povprečno vrednost klirensa CL, nižjo povprečno vrednost AUC_{∞} in nižjo povprečno vrednost C_{max} so opazili pri 5 bolnikih s pozitivnim testom na zaviranje privzema encimov v celice. Vendar pa ni bilo očitne povezave med zaviranjem privzema in prvotnima ocenama izida učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi konvencionalnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študiji na zarodkih/plodovih miši in zajcev niso opazili pomembnih neželenih učinkov na razvoj zarodka/plodu, ravno tako tudi niso opazili nobenih pomembnih neželenih učinkov v študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri miših. V študiji razvoja zarodka/plodu pri zajcih so po dajanju zdravila Myozyme (10-40 mg/kg/dan) skupaj z difenhidraminom opazili z zdravljenjem povezan porast pogostosti splava in predčasne kotitve. Navedeni učinek je delno posledica toksičnosti pri breji samici, saj so opazili znatno zmanjšanje uživanja hrane in pridobivanja telesne mase.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju je priporočena takojšnja uporaba. Vendar je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost za 24 ur pri 2 °C do 8 °C, če je zdravilo shranjeno v temnem prostoru.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 mg praška v viali (steklo tipa 1) z zamaškom (silikoniziran butilen) in zaščitnim ovojem (aluminijast) z odstranljivim pokrovčkom (plastičen). Na voljo je v pakiranjih z 1, 10 ali 25 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Myozyme rekonstituirajte z vodo za injekcije, nato ga razredčite z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), raztopino za injiciranje, in nato uporabite za intravensko infuzijo. Rekonstitucijo in redčenje je treba izvesti v skladu s pravili dobre prakse, še posebej zaradi asepse.

Zaradi beljakovinske narave zdravila lahko pride do tvorbe delcev v rekonstituirani raztopini in končnih infuzijskih vrečkah. Zato morate uporabiti 0,2 mikronski filter, ki veže nizkomolekularne beljakovine. Dokazano je bilo, da se z uporabo 0,2 mikronskega filtra odstranijo vidni delci in ne pride do očitne izgube beljakovin ali učinkovitosti.

Število vial za rekonstituiranje določite na podlagi režima odmerjanja za posameznega bolnika (mg/kg), nato potrebne vialo vzemite iz hladilnika, da bodo dosegle sobno temperaturo (približno 30 minut). Vsaka viala zdravila Myozyme je namenjena le enkratni uporabi.

Uporabite aseptično tehniko.

Rekonstitucija

Vsako 50 mg vialo zdravila Myozyme rekonstituirajte z 10,3 ml vode za injekcije. Vodo za injekcije dodajajte s počasnim spuščanjem kapljic po steni vialo in ne neposredno na liofilizirano pogačo. Vsako vialo nežno nagnite in zazibajte. Vialo ne obračajte, vrtite ali pretresajte. Volumen rekonstituirane vsebine je 10,5 ml z vsebnostjo 5 mg/ml in je videti kot bistra brezbarvna do bledorumena raztopina, ki lahko vsebuje delce v obliki tankih belih nitk ali prosojnih vlaken. Rekonstituirane vialo takoj preglejte zaradi morebitnih delcev v snovi in spremembe barve. Ne uporabljajte, če ob takojšnjem pregledu opazite tujke, ki niso opisani zgoraj, ali če je raztopina spremenila barvo. pH rekonstituirane raztopine je približno 6,2.

Po rekonstituciji je priporočljivo takoj razredčiti vsebino vialo (glejte spodaj).

Redčenje

Po rekonstituiranju, kot je opisano zgoraj, vsebuje rekonstituirana raztopina vialo 5 mg alglukozidaze alfa na ml. Rekonstituirana vsebina omogoča natančen odvzem 10,0 ml (kar odgovarja 50 mg) iz vsake vialo. Nato je potrebno nadaljnje redčenje, kot je opisano v nadaljevanju: Počasi odzemanje rekonstituirano raztopino iz vsake vialo, dokler ne dosežete količine za bolnikov odmerek. Priporočljiva končna koncentracija alglukozidaze v infuzijskih vrečkah se giblje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke. Odstranite tudi enako količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), raztopine za injiciranje, ki ga bo nadomestilo rekonstituirano zdravilo Myozyme. Počasi vbrizgavajte rekonstituirano zdravilo Myozyme neposredno v natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %), raztopino za injiciranje. Nežno obrnite ali gnetite infuzijsko vrečko, da zmešate razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke ne tresite ali pretirano pretresajte.

Končno infuzijsko raztopino je treba uporabiti v čim krajšem času od njene priprave.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29/03/2006

Datum zadnjega podaljšanja: 21/02/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE
IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Združene države Amerike

Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Myozyme 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
alglukozidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mg alglukozidaze alfa.

Po rekonstituciji raztopina vsebuje 5 mg alglukozidaze alfa/ml in po redčenju koncentracija variira od 0,5 mg do 4 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
manitol (E421)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
polisorbat 80 (E433)
Za dodatne informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala
prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 vial
prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
25 vial
prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

Po redčenju je priporočena takojšnja uporaba. Vendar je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost za 24 ur pri 2 °C do 8 °C, če je zdravilo shranjeno v temnem prostoru.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo morate zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Myozyme 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
alglukozidaza alfa
intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Genzyme Europe B.V.- NL

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Myozyme 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje alglukozidaza alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Myozyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Myozyme
3. Kako uporabljati zdravilo Myozyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Myozyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Myozime in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Myozyme se uporablja za zdravljenje odraslih, otrok in mladostnikov vseh starosti s potrjeno diagnozo Pompejeve bolezni.

Osebe s Pompejevo boleznijo imajo nizko raven encima, imenovanega alfa-glukozidaza. Ta encim pomaga telesu nadzirati raven glikogena (vrste ogljikovega hidrata). Glikogen dovaja telesu energijo. Pri Pompejevi bolezni se lahko njegove ravni preveč zvišajo.

Zdravilo Myozyme vsebuje umetni encim, ki se imenuje alglukozidaza alfa – nadomesti lahko naravni encim, ki ga primanjkuje pri Pompejevi bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Myozime

Ne uporabljajte zdravila Myozyme:

Če ste imeli življenjsko nevarne alergijske (preobčutljivostne) reakcije na alglukozidazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) in če ponovno dajanje zdravila ni bilo uspešno. Simptomi življenjsko nevarnih alergijskih reakcij med drugim vključujejo tudi (vendar ne izključno) nizek krvni tlak, zelo hiter srčni utrip, težave pri dihanju, bruhanje, otekanje obraza, koprivnico ali izpuščaje.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se zdravite z zdravilom Myozyme, se lahko infuzijske reakcije pojavijo med dajanjem tega zdravila ali v nekaj urah po infundiranju. Takšne reakcije vključujejo različne simptome, kot so nizek krvni tlak, občutek nelagodja v prsih, stiskanje v vratu, zatekanje obraza, ustnic ali jezika (angioedem), koprivnica (urtikarija), omotica, izpuščaji, srbeča koža, slabost, bruhanje, kašelj in bronhospazem (glejte poglavje 4 za pregled vseh infuzijskih reakcij). Infuzijske reakcije so lahko včasih zelo hude. Če pride do take reakcije, morate **nemudoma obvestiti zdravnika**. Morda boste morali pred zdravljenjem vzeti zdravila za preprečevanje alergijske reakcije (npr. antihistaminike in/ali kortikosteroide) ali za zmanjšanje vročine (antipiretike).

V študijah so zdravniki za zmanjšanje nastanka protiteles uporabili zdravila, ki zavirajo delovanje imunskega sistema. Ker imate Pompejevo bolezen, pri vas obstaja tveganje za razvoj resne okužbe dihalnih poti ali pljuč. Uporaba zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema, lahko to tveganje še dodatno poveča.

Če se na koži pojavijo hude razjede, morate obvestiti zdravnika. Če opazite otekanje spodnjih okončin ali otekanje po vsem telesu, obvestite zdravnika. Vaš zdravnik mora presoditi o prekinitvi dajanja zdravila Myozyme in uvesti ustrezno zdravljenje. Vaš zdravnik mora presoditi o koristi in tveganju ponovne uporabe zdravila Myozyme.

Druga zdravila in zdravilo Myozyme

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Ni izkušenj z uporabo zdravila Myozyme pri nosečnicah. Med nosečnostjo zdravila Myozyme ne smete dobiti, razen če je to nujno potrebno. Priporočamo vam, da pri dajanju zdravila Myozyme prenehate z dojenjem. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bodite previdni pri upravljanju vozil, orodij ali strojev kmalu po infuziji zdravila Myozyme, ker lahko občutite omotico, zaspanost, tresenje in/ali nizek krvni tlak.

Zdravilo Myozyme vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Myozyme

Zdravilo Myozyme boste dobili pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem Pompejeve bolezni.

Odmerek, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase. Priporočen odmerek zdravila Myozyme je 20 mg na kg telesne mase. Daje se enkrat na 2 tedna.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočen odmerek zdravila Myozyme pri otrocih in mladostnikih je enak kot pri odraslih.

Navodila za pravilno uporabo

Zdravilo Myozyme se daje v veno (z intravenskim infundiranjem). Na voljo je kot prašek, ki ga je treba pred dajanjem zmešati s sterilno vodo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Myozyme, kot bi smeli

Če dobite zdravilo Myozyme v večjem odmerku ali z večjo hitrostjo infundiranja, kot je priporočeno, se lahko pojavijo z infundiranjem povezane reakcije. Takšna reakcija lahko obsega simptome, kot so:

- pomodrelost kože in ustnic zaradi pomanjkanja kisika v tkivih, pospešen srčni utrip, razbijanje srca (palpitacije)
- težko dihanje, kašelj
- omotica, glavobol, motnje okušanja
- visok krvni tlak, vročinski obliv
- oteklost jezika, bruhanje, driska, slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bolečine v prsih, nelagodje v prsih, tiščanje v grlu, zvišana telesna temperatura, mrzlica, občutek hladu, pordelost na mestu infundiranja,
- bolečine v mišicah
- pordelost kože

Če se vam pojavi takšna reakcija, morate nemudoma obvestiti zdravnika (glejte poglavje 2). Hitrost infundiranja vam bodo zmanjšali ali bodo infundiranje zdravila prekinili; dobili boste lahko tudi ustrezno zdravljenje, kot je primerno.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Myozyme

Če ste izpustili infuzijo, obvestite svojega zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke so večinoma opazili med dajanjem tega zdravila ali takoj po njem („učinki, povezani z infundiranjem“). Nekateri neželeni učinki, povezani z infundiranjem, so bili hudi ali življenjsko nevarni. Pri nekaterih bolnikih so poročali o življenjsko nevarnih reakcijah, vključno z zelo hudimi generaliziranimi alergijskimi reakcijami in anafilaktičnim šokom. Simptomi takih reakcij vključujejo nizek krvni tlak, zelo hiter srčni utrip, težave pri dihanju, bruhanje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, koprivnico ali izpuščaje. Pri nekaterih bolnikih so se pojavili z infuzijo povezani neželeni učinki v obliki gripi podobnih simptomov, ki so bili prisotni nekaj dni po koncu infundiranja.

Če pride do take reakcije, morate **nemudoma obvestiti zdravnika**. Morda boste morali pred zdravljenjem vzeti zdravila za preprečevanje alergijske reakcije (npr. antihistaminike in/ali kortikosteroide) ali za zmanjšanje vročine (antipiretike).

Zelo pogosti: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov

- koprivnica
- izpuščaj
- pospešen srčni utrip
- zardevanje (obraza)
- vročina ali zvišana telesna temperatura
- kašelj
- povečana hitrost dihanja
- bruhanje
- nizka vrednost kisika v krvi

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov

- bledica
- zvišan ali visok krvni tlak
- modrikasto obarvanje kože
- mrzlica
- agitacija
- drhtenje
- glavobol
- mravljinčenje
- bolečina ali lokalna reakcija na mestu infuzije
- omotica
- razdražljivost
- srbeča koža
- bljuvanje
- otekanje obraza, otekanje grla ali hudo kombinirano otekanje obraza, grla in jezika zaradi hude alergijske reakcije
- otekanje rok in nog
- slabost
- neugodje v prsih
- stiskanje v grlu
- driska
- utrujenost
- bolečine v mišicah

- mišični krči
- hude razjede na koži
- rdečica kože

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- otekanje okrog oči
- nenavadni zvoki dihanja, vključno s piskanjem
- težave pri dihanju (vključno s kratko sapo)
- hladni udje (roke, noge)
- znižan ali nizek krvni tlak
- zoženje žil, kar povzroči zmanjšanje krvnega pretoka
- nenaden krč bronhijev, ki omejuje zrak v pljuča in iz pljuč (bronhospazem)
- občutek vročine
- občutek hladu
- splošno slabo počutje
- občutek šibkosti
- zaspanost
- povečano potenje
- soljenje
- lisasta koža
- nemir
- sopenje
- držanje žrela
- pomanjkanje kisika v telesnih tkivih
- upočasnen srčni utrip
- zaustavitev delovanja srca
- močno bitje srca, ki je lahko hitro ali neredno (palpitacije)
- bolečina v prsih (ne v srcu)
- vnetje membrane, ki pokriva zrklo in veko
- bolečine v trebuhu
- prebavne motnje
- težave s požiranjem
- bolečine v sklepih
- začasen zastoj ali nenadna prekinitev dihanja
- izguba beljakovin z urinom
- nefrotski sindrom: otekanje spodnjih okončin, otekanje po vsem telesu in izguba beljakovin z urinom
- otekanje in odebeljena koža na mestu infuzije v primeru uhajanja zdravila izven žil
- pordelost dlani
- prehodna sprememba barve kože
- pordelost na mestu infundiranja
- koprivnica (izpuščaj) na mestu infundiranja
- srbenje na mestu infundiranja
- mehurji

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V*. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Myozyme

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Po redčenju je priporočena takojšnja uporaba. Vendar je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost za 24 ur pri 2 °C do 8 °C, če je zdravilo shranjeno v temnem prostoru.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Myozyme

- Učinkovina je alglukozidaza alfa. Ena viala vsebuje 50 mg alglukozidaze alfa. Po rekonstituciji raztopina vsebuje 5 mg alglukozidaze alfa na ml in po redčenju koncentracija niha od 0,5 mg do 4 mg/ml.
- Pomožne snovi so:
 - manitol (E421),
 - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
 - polisorbit 80 (E433).

Izgled zdravila Myozyme in vsebina pakiranja

Zdravilo Myozyme 50 mg je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (50 mg/viala). Eno pakiranje vsebuje 1, 10 ali 25 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prašek je bel ali skoraj bel. Po rekonstituciji je bistra brezbarvna do bledorumena raztopina, ki lahko vsebuje delce. Rekonstituirano raztopino je treba nato razredčiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Italia

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 (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389+39 059 349- 811

Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo – rekonstitucija, redčenje in dajanje zdravila

Zdravilo Myozyme je treba rekonstituirati z vodo za injekcije, razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), raztopino za injiciranje, in nato uporabiti za intravensko infundiranje. Rekonstitucijo in redčenje je treba izvesti v skladu s pravili dobre prakse, še posebej zaradi asepsse.

Zaradi beljakovinske narave zdravila se lahko začnejo tvoriti delci v rekonstituirani raztopini in končnih infuzijskih vrečkah. Zato je treba na cevki uporabiti 0,2-mikronski filter, ki veže nizkomolekularne beljakovine. Dokazali so, da se z uporabo 0,2-mikronskega filtra odstranijo vidni delci in ne pride do očitne izgube beljakovin ali aktivnosti.

Število vial za rekonstituiranje določite na podlagi režima odmerjanja (mg/kg) pri posameznem bolniku in nato potrebne vialo vzemite iz hladilnika, da bodo dosegle sobno temperaturo (približno 30 minut). Vsaka viala zdravila Myozyme je namenjena le enkratni uporabi.

Uporabite aseptično tehniko

• Rekonstitucija

Vsako 50 mg vialo zdravila Myozyme rekonstituirajte z 10,3 ml vode za injekcije z uporabo injekcijske brizge z iglo premera največ 20 G (gauge). Vodo za injekcije dodajajte s počasnim spuščanjem kapljic po steni vialo in ne neposredno na liofilizirano sredico. Vsako vialo nežno nagnite in zazibajte. Vialo ne obračajte, vrtite ali pretresajte. Rekonstituirana vsebina je 10,5 ml s 5 mg encima/ml in je videti kot bistra brezbarvna do bledorumena raztopina, ki lahko vsebuje delce v obliki tankih belih nitk ali prosojnih vlaken. Rekonstituirane vialo takoj preglejte zaradi morebitnih delcev in spremembe barve. Ne uporabljajte, če ob takojšnjem pregledu opazite tujke, ki niso opisani zgoraj, ali če je raztopina spremenila barvo. pH rekonstituirane raztopine je približno 6,2.

Po rekonstituciji je priporočljivo takoj razredčiti vsebino vialo (glejte spodaj).

• Redčenje

Po zgoraj opisani rekonstituciji rekonstituirana raztopina v viali vsebuje 5 mg alglukozidaze alfa na ml. Rekonstituirana količina omogoča natančen odvzem 10,0 ml (enakovredno 50 mg) iz vsake vial. Nato je potrebno nadaljnje redčenje, kot je opisano v nadaljevanju: Počasi odzemajte rekonstituirano raztopino iz vsake vial, dokler ne dosežete količine za bolnikov odmerek injekcije z uporabo injekcijske brizge z iglo premera največ 20 G (gauge). Priporočljiva končna koncentracija alglukozidaze v infuzijskih vrečkah se giblje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke. Odstranite tudi enako količino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), raztopine za injiciranje, ki ga bo nadomestilo rekonstituirano zdravilo Myozyme. Počasi vbrižgavajte rekonstituirano zdravilo Myozyme neposredno v natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %), raztopino za injiciranje. Nežno obrnite ali gnetite infuzijsko vrečko, da zmešate razredčeno raztopino. Infuzijske vrečke ne tresite ali pretirano pretresajte.

Končno infuzijsko raztopino je treba uporabiti v čim krajšem času od njene priprave.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

- **Uporaba**

Priporočljivo je, da začnete z dajanjem razredčene raztopine v treh urah. Skupni čas od rekonstitucije do zaključka infundiranja ne sme biti daljši od 24 ur.

Priporočen odmerek zdravila Myozyme je 20 mg/kg telesne mase in ga dajemo enkrat na 2 tedna kot intravensko infuzijo.

Infundiranje mora potekati rastoče. Priporočljiva začetna hitrost infundiranja je 1 mg/kg/h in jo postopno povečujemo za 2 mg/kg/h vsakih 30 minut, če ni prisotnih znakov infuzijskih reakcij, dokler ni dosežena najvišja stopnja 7 mg/kg/h.