

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Myozyme 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica sadrži 50 mg alglukozidaze alfa.

Nakon rekonstitucije otopina sadrži 5 mg alglukozidaze alfa\* po ml, a nakon razrjeđivanja se koncentracija kreće u rasponu od 0,5 mg do 4 mg/ml.

\*Ljudska kisela  $\alpha$ -glukozidaza proizvodi se na jajnim stanicama kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Myozyme je indiciran za dugotrajno enzimsko nadomjesno liječenje u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Pompeove bolesti (nedostatka kisele  $\alpha$ -glukozidaze).

Myozyme je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika svih dobi.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Myozyme mora nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Pompeovom bolešću ili drugih nasljednih metaboličkih ili neuromuskularnih bolesti.

#### Doziranje

Preporučeni režim doziranja alglukozidaze alfa je 20 mg/kg tjelesne težine jedanput svaka 2 tjedna.

Odgovor bolesnika na liječenje treba rutinski procjenjivati na temelju sveobuhvatne procjene svih kliničkih manifestacija bolesti.

#### *Djeca i starije osobe*

Nema znakova koji bi upućivali na potrebu za posebnim mjerama opreza kod primjene lijeka Myozyme u pedijatrijskih bolesnika svih dobi ili starijih osoba.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre*

U bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije nisu ocijenjene sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme pa se u tih bolesnika ne može preporučiti poseban režim doziranja.

#### Način primjene

Myozyme se mora primjenjivati intravenskom infuzijom.

Brzinu infuzije treba postupno povećavati. Preporučuje se da početna brzina infuzije bude 1 mg/kg/h te da se zatim, ako nema znakova reakcija povezanih s infuzijom, njezina brzina postupno povećava za 2 mg/kg/h svakih 30 minuta dok se ne postigne najveća dopuštena brzina od 7 mg/kg/h. Reakcije povezane s infuzijom opisane su u dijelu 4.8.

#### Primjena infuzije kod kuće

Primjena infuzije lijeka Myozyme kod kuće može se razmotriti u bolesnika koji dobro podnose infuzije i unutar nekoliko prethodnih mjeseci nisu imali umjerene ili teške reakcije povezane s infuzijom. Odluku o prelasku na primjenu infuzije u kućnim uvjetima treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika.

Za primjenu infuzije kod kuće moraju biti uspostavljeni, i zdravstvenom radniku dostupni, infrastruktura, sredstva i procedure, uključujući edukaciju. Infuziju kod kuće treba nadzirati zdravstveni radnik koji bi trebao biti uvijek na raspolaganju tijekom primanja infuzije kod kuće i određeno vrijeme nakon infuzije.

Doza i brzina infuzije trebaju ostati konstantni za vrijeme primanja infuzije kod kuće i ne smiju se mijenjati bez nadzora zdravstvenog radnika.

Liječnik i/ili medicinska sestra trebaju bolesniku i/ili njegovatelju dati odgovarajuće informacije prije početka primjene infuzije kod kuće.

Ako bolesnik primijeti nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, potrebno je odmah prekinuti davanje infuzije i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje (vidjeti dio 4.4). Možda će se sljedeće infuzije morati primijeniti u bolnici ili u odgovarajućim ambulantnim uvjetima sve dok takve nuspojave ne nestanu.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Po život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, kada ponovno uvođenje lijeka nije bilo uspješno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Preosjetljivost/anafilaktičke reakcije

Tijekom infuzija lijeka Myozyme u bolesnika s infantilnim i kasnim oblikom bolesti prijavljene su ozbiljne anafilaktičke reakcije opasne po život, uključujući anafilaktički šok (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućih teških reakcija povezanih s infuzijom kod primjene lijeka Myozyme treba na raspolaganju imati odgovarajuću opremu za primjenu medicinskih potpornih mjera, uključujući opremu za kardiopulmonalno oživljavanje. Ako se jave teške reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, treba razmotriti trenutni prekid davanja infuzije lijeka Myozyme i započeti odgovarajuće liječenje. Treba se pridržavati važećih medicinskih normi koje se odnose na hitno liječenje anafilaktičkih reakcija.

#### Reakcije povezane s infuzijom

U otprilike polovice bolesnika liječenih lijekom Myozyme u kliničkim ispitivanjima infantilnog oblika bolesti te u 28% bolesnika liječenih lijekom Myozyme u kliničkom ispitivanju kasnog oblika bolesti došlo

je do reakcija povezanih s infuzijom. Reakcijom povezanom s infuzijom smatra se svaki povezani štetni događaj koji se javi tijekom infuzije ili u satima nakon nje. Neke od tih reakcija bile su teške (vidjeti dio 4.8). Primijećeno je da se u bolesnika s infantilnim oblikom bolesti liječenima većom dozom (40 mg/kg) javlja veći broj simptoma kod razvoja reakcija povezanih s infuzijom. Čini se da u bolesnika s infantilnim oblikom bolesti i visokim titrom IgG protutijela postoji veći rizik od češće pojave reakcija povezanih s infuzijom. Međutim, reakcije povezane s infuzijom su se pojavile bez obzira na titar protutijela. U bolesnika s akutnom bolešću u vrijeme primanja infuzije lijeka Myozyme (npr. pneumonijom, sepsom) postoji veći rizik od pojave reakcija povezanih s infuzijom. Prije primjene lijeka Myozyme treba pažljivo razmotriti klinički status bolesnika. Bolesnike treba pomno nadzirati, a sve slučajeve reakcija povezanih s infuzijom, odgođenih reakcija i mogućih imunoloških reakcija treba prijaviti nositelju odobrenja.

U bolesnika u kojih su se javile reakcije povezane s infuzijom (posebno anafilaktičke reakcije) potreban je poseban oprez kod ponovne primjene lijeka Myozyme (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Blagi i prolazni učinci ne moraju nužno iziskivati liječenje ili prekid infuzije. Većina reakcija uspješno je ublažena smanjenjem brzine infuzije, privremenim prekidom infuzije ili prethodnom primjenom lijekova, obično oralnih antihistaminika i/ili antipiretika i/ili kortikosteroida. Reakcije povezane s infuzijom mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom infuzije lijeka Myozyme ili obično do 2 sata nakon nje, a njihova je pojava vjerojatnija pri većim brzinama infuzije.

U bolesnika s uznapredovalom Pompeovom bolešću može biti ugrožena srčana i respiratorna funkcija, zbog čega može postojati veći rizik od teških komplikacija prouzročenih reakcijama povezanih s infuzijom. Stoga te bolesnike treba pažljivije nadzirati tijekom primjene lijeka Myozyme.

#### Imunogenost

Učinak stvaranja IgG protutijela na sigurnost i djelotvornost procijenjen je u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim je ispitivanjima većina bolesnika razvila IgG protutijela na alglukozidazu alfa, a do serokonverzije je obično došlo unutar 3 mjeseca liječenja. Razvoj IgG protutijela se stoga očekuje u većine bolesnika liječenih lijekom Myozyme. Sveukupno, nije uočena korelacija između vremena pojave reakcija povezanih s infuzijom i vremena stvaranja IgG protutijela. Reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti kod svih razina titra protutijela, međutim primijećen je trend češće pojave reakcija povezanih s infuzijom kod višeg titra IgG protutijela. Klinički utjecaj na djelotvornost je posljedica više čimbenika, međutim razvoj visokih i postojanih titara IgG protutijela je doprinoseći čimbenik.

Kod infantilnog oblika Pompeove bolesti (engl. *Infantile-onset Pompe disease*, IOPD) je u bolesnika liječenih većom dozom (40 mg/kg) uočena tendencija razvijanja višeg titra IgG protutijela. Nadalje, pokazalo se da je CRIM status (engl. *Cross Reactive Immunologic Material*, CRIM) povezan s imunogenošću i odgovorima bolesnika na enzimске nadomjesne terapije. Negativan CRIM status, koji ukazuje da nije otkriven endogeni enzim, čimbenik je rizika za razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela. Ovaj rizik je veći među CRIM negativnim bolesnicima u odnosu na CRIM-pozitivne bolesnike i čimbenik je koji doprinosi lošem ishodu. Međutim, visok i postojan titar IgG protutijela pojavio se također u ograničenom broju CRIM-pozitivnih bolesnika, općenito s vrlo niskim endogenim enzimom.

Kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti (engl. *Late-onset Pompe disease*, LOPD) većina je pokazala stabilizaciju ili smanjenje titra protutijela tijekom vremena. Razvoj visokog i postojanog titra IgG protutijela je rijedak u bolesnika s LOPD-om. Stoga je utjecaj IgG protutijela ograničeniji za bolesnike s LOPD-om.

Titar IgG protutijela treba pratiti na temelju kliničkog fenotipa. Snažno se preporučuje prikupljanje osnovnog uzorka seruma prije prve infuzije. Za bolesnike s IOPD-om predlaže se redovito praćenje tijekom prve godine liječenja (primjer: svaka 3 mjeseca) i naknadno praćenje ovisno o kliničkim ishodima i razini titra protutijela. Za bolesnike s LOPD-om, razvoj protutijela treba procijeniti unutar 6 mjeseci i naknadno pratiti ako je to klinički opravdano na temelju razmatranja sigurnosti i djelotvornosti.

Bolesnike u kojih se jave reakcije preosjetljivosti može se također testirati na IgE protutijela na alglukozidazu alfa i druge posrednike anafilaksije. U bolesnika koji razviju IgE protutijela na alglukozidazu alfa postoji veći rizik od pojave reakcija povezanih s infuzijom pri ponovnoj primjeni lijeka Myozyme (vidjeti dio 4.8). Stoga te bolesnike treba pažljivije nadzirati tijekom primjene lijeka Myozyme. U nekih IgE pozitivnih bolesnika ponovno liječenje lijekom Myozyme uspješno je uvedeno uz nižu početnu brzinu infuzije i manje početne doze. Ti su bolesnici nastavili primati Myozyme pod pomnim kliničkim nadzorom.

#### Imunološki posredovane reakcije

Uz primjenu alglukozidaze alfa prijavljene su teške kožne reakcije, možda imunološki posredovane, uključujući ulcerativne i nekrotizirajuće kožne lezije (vidjeti dio 4.8). U nekoliko bolesnika s Pompeovom bolešću liječenih alglukozidazom alfa koji su imali visok titar IgG protutijela ( $\geq 102\,400$ ) opažen je nefrotski sindrom (vidjeti dio 4.8). U tih je bolesnika biopsija bubrega ukazala na odlaganje imunih kompleksa. Bolesnicima se stanje popravilo nakon prekida liječenja. Stoga se u bolesnika s visokim titrom IgG protutijela preporučuje povremeno provesti analizu mokraće.

Za vrijeme primjene alglukozidaze alfa bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi sustavnih imunološki posredovanih reakcija koje zahvaćaju kožu i druge organe. Ako se pojave imunološki posredovane reakcije, treba razmotriti prekid primjene alglukozidaze alfa te započeti odgovarajuće liječenje. Nakon imunološki posredovane reakcije treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene alglukozidaze alfa. U nekih je bolesnika uspješno uvedeno ponovno liječenje pa su nastavili primati alglukozidazu alfa pod pomnim kliničkim nadzorom.

#### Imunomodulacija

Podaci o imunogenosti iz kliničkih ispitivanja i objavljene literature u CRIM-negativnih bolesnika s infantilnim oblikom bolesti pokazuju da primjena režima doziranja za indukciju imunološke tolerancije kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni alglukozidazom alfa (profilaktička indukcija imunološke tolerancije) može biti učinkovita u prevenciji ili smanjenju razvoja postojanog visokog titra protutijela na alglukozidazu alfa. Podaci malog broja bolesnika s postojanim visokim titrom protutijela, s ili bez inhibitorne aktivnosti, ukazali su na ograničen učinak postupka indukcije imunološke tolerancije. Bolji odgovori na postupak zapaženi su kod mlađih bolesnika s manje uznapredovalom bolesti u kojih je provedena profilaktička indukcija imunološke tolerancije prije nego što su razvili postojani visoki titar protutijela, što ukazuje da rano provođenje indukcije imunološke tolerancije može rezultirati poboljšanim kliničkim ishodima. Režime doziranja za indukciju imunološke tolerancije će možda biti potrebno prilagoditi individualnim potrebama bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Kod oboljelih od Pompeove bolesti postoji rizik od respiratornih infekcija zbog progresivnih učinaka bolesti na respiratorne mišiće. Bolesnici s Pompeovom bolesti koji se liječe imunosupresivnim lijekovima mogu biti pod dodatnim povećanim rizikom od razvoja teških infekcija te se preporučuje oprez. Kod nekih od tih bolesnika zabilježene su smrtonosne ili po život opasne respiratorne infekcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da je riječ o rekombinantnom ljudskom proteinu, nije vjerojatno da bi alglukozidaza alfa mogla sudjelovati u interakcijama lijekova posredovanim citokromom P450.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni alglukozidaze alfa u trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Myozyme se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alglukozidazom alfa.

### Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se alglukozidaza alfa izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama. Ne očekuje se klinički učinak u dojenog djeteta zbog slabog prelaza u majčino mlijeko i slabe bioraspodivnosti. Stoga se može razmotriti dojenje tijekom liječenja lijekom Myozyme. Kao mjera opreza, može se razmotriti prekid dojenja tijekom prva 24 sata nakon primjene lijeka.

### Plodnost

Klinički podaci o učincima alglukozidaze alfa na plodnost su previše ograničeni za procjenu njezina učinka. Neklinički podaci nisu ukazali ni na kakve značajne štetne učinke (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su kao reakcije povezane s infuzijom prijavljeni omaglica, somnolencija, tremor i hipotenzija, to bi moglo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima na dan primanja infuzije.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Infantilni oblik Pompeove bolesti*

U kliničkim ispitivanjima lijeka Myozyme 39 bolesnika s infantilnim oblikom bolesti liječeno je dulje od 3 godine (168 tjedana s medijanom od 121 tjedna; vidjeti dio 5.1). Nuspojave prijavljene u najmanje 2 bolesnika navedene su u Tablici 1 prema organskim sustavima. Nuspojave su uglavnom bile blagog do umjerenog intenziteta i gotovo su sve nastupile tijekom infuzije ili unutar 2 sata nakon primjene infuzije (reakcije povezane s infuzijom). Prijavljene su teške reakcije povezane s infuzijom, uključujući urtikariju, hriptanje pri disanju, tahikardiju, smanjenu zasićenost kisikom, bronhospazam, tahipneju, periorbitalni edem i hipertenziju.

#### *Kasni oblik Pompeove bolesti*

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedana 90 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 10 do 70 godina randomizirano je u omjeru 2:1 u skupine koje su primale Myozyme ili placebo (vidjeti dio 5.1). Sveukupno je broj bolesnika u obje skupine u kojih su se javile nuspojave ili teške nuspojave bio usporediv. Najčešće opažene nuspojave bile su reakcije povezane s infuzijom. Reakcije povezane s infuzijom nešto su se češće javljale u bolesnika koji su primali Myozyme nego u onih koji su primali placebo (28% naspram 23%). Većina tih reakcija nije bila ozbiljna, bila je blagog do umjerenog intenziteta i spontano se povukla. Nuspojave prijavljene u najmanje 2 bolesnika navedene su u Tablici 1. Ozbiljne nuspojave prijavljene u 4 bolesnika liječena lijekom Myozyme bile su angioedem, nelagoda u prsištu, stezanje u grlu, nekardijalna bol u prsištu i supraventrikularna tahikardija. Reakcije u 2 navedena bolesnika bile su reakcije preosjetljivosti u kojima je posredovao IgE.

### Tablični popis nuspojava

Tablica 1: Nuspojave (prijavljene u najmanje 2 bolesnika) i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet te u programima proširenog pristupa i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima klasificirane prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često

( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Zbog male populacije bolesnika nuspojava prijavljena u 2 bolesnika klasificira se kao česta. U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojave<br>(razina prema preporučenom izrazu)   |                                                    | Dodatne nuspojave <sup>4</sup><br>Infantilni i kasni oblik<br>Pompeove bolesti |
|---------------------------------|------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |            | Infantilni oblik<br>Pompeove bolesti <sup>1</sup> | Kasni oblik<br>Pompeove bolesti <sup>2</sup>       |                                                                                |
| Poremećaji imunološkog sustava  | često      |                                                   | preosjetljivost                                    |                                                                                |
| Psihijatrijski poremećaji       | često      | agitacija                                         |                                                    |                                                                                |
|                                 | nepoznato  |                                                   |                                                    | agitacija<br>nemir                                                             |
| Poremećaji živčanog sustava     | često      | tremor                                            | omaglica<br>parestezija<br>glavobolja <sup>3</sup> |                                                                                |
|                                 | nepoznato  |                                                   |                                                    | tremor<br>glavobolja<br>somnolencija<br>sinkopa<br>osjećaj pečenja             |
| Poremećaji oka                  | nepoznato  |                                                   |                                                    | konjunktivitis                                                                 |
| Srčani poremećaji               | vrlo često | tahikardija                                       |                                                    |                                                                                |
|                                 | često      | cijanoza                                          |                                                    |                                                                                |
|                                 | nepoznato  |                                                   |                                                    | zastoj srca<br>bradikardija<br>tahikardija<br>cijanoza<br>palpitacije          |
| Krvožilni poremećaji            | vrlo često | navale crvenila                                   |                                                    |                                                                                |
|                                 | često      | hipertenzija<br>bljedilo                          | navale crvenila                                    |                                                                                |
|                                 | nepoznato  |                                                   |                                                    | hipertenzija<br>hipotenzija<br>vazokonstrikcija<br>bljedilo                    |

|                                                      |            |                                                                                |                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      | vrlo često | tahipneja<br>kašalj                                                            |                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | često      |                                                                                | stezanje u grlu                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | nepoznato  |                                                                                |                                                          | zastoj disanja<br>apneja<br>respiratorni distres<br>astma<br>bronhospazam<br>piskanje pri disanju<br>faringealni edem<br>dispneja<br>tahipneja<br>stezanje u grlu<br>iritacija grla<br>stridor<br>kašalj<br>hipoksija |
| Poremećaji probavnog sustava                         | vrlo često | povraćanje                                                                     |                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | često      | dizanje želuca<br>mučnina                                                      | proljev<br>povraćanje<br>mučnina <sup>3</sup>            |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | nepoznato  |                                                                                |                                                          | bol u abdomenu<br>dizanje želuca<br>dispepsija<br>disfagija                                                                                                                                                           |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | vrlo često | urtikarija<br>osip                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | često      | eritem<br>makulopapularni osip<br>makularni osip<br>papularni osip<br>pruritus | urtikarija<br>papularni osip<br>pruritus<br>hiperhidroza |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | nepoznato  |                                                                                |                                                          | periorbitalni edem<br>retikularni livedo<br>pojačano suženje<br>osip<br>eritem<br>hiperhidroza<br>palmarni eritem<br>prolazna promjena<br>boje kože<br>mjehurić na koži                                               |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | često      |                                                                                | grčevi u mišićima<br>mišićni trzaji<br>mialgija          |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | nepoznato  |                                                                                |                                                          | artralgija                                                                                                                                                                                                            |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | nepoznato  |                                                                                |                                                          | nefrotski sindrom<br>proteinurija                                                                                                                                                                                     |

|                                               |            |                                                                                          |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | vrlo često | pireksija                                                                                |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                               | često      | razdražljivost<br>zimica                                                                 | pireksija<br>nelagoda u prsištu<br>periferni edem<br>lokalno oticanje<br>umor <sup>3</sup><br>osjećaj vrućine |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                               | nepoznato  |                                                                                          |                                                                                                               | bol u prsištu<br>edem lica<br>osjećaj vrućine<br>pireksija<br>zimica<br>nelagoda u prsištu<br>razdražljivost<br>periferna hladnoća<br>astenija<br>malaksalost<br>osjećaj hladnoće<br>bol na mjestu infuzije<br>reakcija na mjestu<br>infuzije<br>oticanje na mjestu<br>infuzije<br>induracija na mjestu<br>infuzije<br>ekstravazacija na<br>mjestu infuzije<br>eritem na mjestu<br>infuzije<br>urtikarija na mjestu<br>infuzije<br>pruritus na mjestu<br>infuzije |
| Pretrage                                      | vrlo često | smanjena zasićenost<br>kisikom                                                           |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                               | često      | povećana srčana<br>frekvencija<br>povišen krvni tlak<br>povišena tjelesna<br>temperatura | povišen krvni tlak                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                               | nepoznato  |                                                                                          |                                                                                                               | smanjena zasićenost<br>kisikom<br>povećana srčana<br>frekvencija<br>smanjenje krvnog<br>tlaka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

<sup>1</sup> Reakcije prijavljene u 39 bolesnika s infantilnim oblikom bolesti u 2 klinička ispitivanja.

<sup>2</sup> Reakcije prijavljene u 60 bolesnika s kasnim oblikom bolesti u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju.

<sup>3</sup> Reakcije prijavljene češće u skupini koja je primala placebo nego u skupini koja je liječena lijekom Myozyme u bolesnika s kasnim oblikom bolesti.

<sup>4</sup> Dodatne reakcije iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, programa proširenih pristupa i nekontroliranih kliničkih ispitivanja.

### Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u malog su se broja bolesnika (< 1%) tijekom infuzije lijeka Myozyme javili anafilaktički šok i/ili zastoj srca koji su zahtijevali mjere oživljavanja. Reakcije su se obično javile ubrzo nakon početka infuzije. U bolesnika se javio niz znakova i simptoma, prvenstveno respiratornih, kardiovaskularnih, edematoznih i/ili kožnih (vidjeti dio 4.4).

Ponavljajuće reakcije koje su se manifestirale kao bolest nalik gripi ili kao kombinacija pojava poput groznice, zimice, mijalgije, artralgijske boli ili umora te su se javile nakon primljene infuzije, obično u trajanju od nekoliko dana, zabilježene su u nekih bolesnika liječenih alglukozidazom alfa. Većina bolesnika uspješno je ponovno liječena alglukozidazom alfa u manjim dozama i/ili uz prethodno liječenje protuupalnim lijekovima i/ili kortikosteroidima te su nastavili primati terapiju pod strogim kliničkim nadzorom.

Bolesnici s umjerenim do ozbiljnim ili ponovljenim reakcijama povezanim s infuzijom testirani su na IgE protutijela karakteristična za alglukozidazu alfa; u nekih je bolesnika nalaz bio pozitivan, uključujući neke bolesnike u kojih se javila anafilaktička reakcija.

Kod primjene alglukozidaze alfa prijavljeni su nefrotski sindrom i teške kožne reakcije, možda imunološki posredovane, uključujući ulcerativne i nekrotizirajuće kožne lezije (vidjeti dio 4.4).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim su ispitivanjima primjenjivane doze do 40 mg/kg tjelesne težine. Vjerojatnije je da će se reakcije povezane s infuzijom pojaviti kod viših doza ili brzina infuzije većih od preporučenih (vidjeti dio 4.4).

### Simptomi i znakovi

Prijavljene su reakcije povezane s infuzijom, koje su uključivale:

- cijanoza, tahikardija, palpitacije
- hipoksija, dispneja, kašalj
- omaglica, glavobolja, disgeuzija
- hipertenzija, navale crvenila
- edem jezika, povraćanje, proljev, mučnina
- bol u prsištu, nelagoda u prsištu, stezanje u grlu, pireksija, zimica, osjećaj hladnoće, eritem na mjestu infuzije
- mijalgija
- eritem

### Liječenje

U slučaju predoziranja potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti infuziju. Ne postoji poznati specifični lijek za liječenje predoziranja alglukozidazom alfa. Bolesnika je potrebno nadzirati zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i, ako je potrebno, odmah primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni trakt i metabolizam, enzimi.  
ATK oznaka: A16AB07.

#### Pompeova bolest

Pompeova bolest je rijetka, progresivna i smrtonosna metabolička miopatija, čija se globalna incidencija procjenjuje na 1 od 40 000 rođene djece. Drugi nazivi za Pompeovu bolest su bolest nakupljanja glikogena tipa II, nedostatak kisele maltaze i glikogenoza tipa II. Pompeova bolest pripada skupini poremećaja pohrane lizosoma jer je uzrokuje nedostatak prirodne lizosomske hidrolaze, kisele  $\alpha$ -glukozidaze (GAA), koja lizosomski glikogen razlaže u glukozu. Nedostatak tog enzima dovodi do nakupljanja glikogena u različitim tkivima, osobito u srcu te respiratornim i skeletnim mišićima, što dovodi do razvoja hipertrofične kardiomiopatije i progresivne slabosti mišića, uključujući i slabljenje respiratorne funkcije.

Klinička prezentacija Pompeove bolesti može se opisati kao spektar bolesti u rasponu od brzo napredujućeg infantilnog oblika (simptomi Pompeove bolesti obično nastupaju u prvoj godini života i očekivani životni vijek je vrlo kratak) do kasnog oblika bolesti koji napreduje sporije.

Značajka infantilnog oblika Pompeove bolesti je nakupljanje velike količine glikogena u srcu i skeletnim mišićima, što uvijek dovodi do brzo napredujuće kardiomiopatije, generalizirane slabosti mišića i hipotonije. Motorički razvoj često je potpuno zaustavljen ili se motoričke vještine, ako su već stečene, gube s razvojem bolesti. Smrt obično nastupa zbog srčanog i/ili respiratornog zatajenja prije navršene prve godine života.

U retrospektivnom ispitivanju prirodnog tijeka bolesti u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti (n=168) medijan dobi u kojoj su se javili prvi simptomi bio je 2,0 mjeseca, a medijan dobi u kojoj je nastupila smrt bio je 9,0 mjeseci. Stope preživljenja po Kaplan-Meieru u dobi od 12, 24 odnosno 36 mjeseci iznosile su 26%, 9% odnosno 7%.

Opisan je netipičan oblik infantilne Pompeove bolesti koja se razvija sporije i čije su značajke manje težak oblik kardiomiopatije te samim tim i dulje preživljenje.

Kasni oblik Pompeove bolesti manifestira se tijekom ranog djetinjstva, djetinjstva, adolescencije ili čak u odrasloj dobi, a napreduje mnogo sporije od infantilnog oblika. Obično ga karakterizira prisutnost rezidualne aktivnosti GAA-a dostatne za sprječavanje razvoja kardiomiopatije. Međutim, određen utjecaj bolesti na srce ipak je prijavljen u približno 4% bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti.

U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti obično se javlja progresivna miopatija, prvenstveno proksimalnih mišića zdjeličnog i ramenog pojasa, te različiti stupnjevi zahvaćenosti dišnog sustava, što u konačnici dovodi do teškog invaliditeta i/ili potrebe za mehaničkom ventilacijom. Vremenski tijek progresije bolesti krajnje je varijabilan i nepredvidljiv, pa tako u nekih bolesnika dolazi do brzog pogoršanja funkcije skeletnih i respiratornih mišića, što dovodi do gubitka sposobnosti kretanja i zatajenja disanja, dok u drugih bolesnika bolest napreduje sporije, a kod nekih čak dolazi do manje zahvaćenosti skeletnih i respiratornih mišića.

#### Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da bi Myozyme mogao obnoviti lizosomsku aktivnost GAA-a i tako dovesti do stabilizacije ili obnove funkcije srca i skeletnih mišića (uključujući respiratorne mišiće). S obzirom na

učinak krvno-moždane barijere i veličinu enzima, nije vjerojatna pohrana alglukozidaze alfa u središnjem živčanom sustavu.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

##### *Infantilni oblik Pompeove bolesti; kliničko ispitivanje s bolesnicima u dobi od 6 mjeseci ili manje*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme procijenjene su u pivotalnom, randomiziranom, otvorenom kliničkom ispitivanju kontroliranom prirodnim tijekom bolesti u kojem je sudjelovalo 18 neventiliranih bolesnika s infantilnim oblikom bolesti koji su na početku liječenja bili u dobi od 6 mjeseci ili mlađi. Neliječena kohorta bolesnika s prirodnim tijekom bolesti uparena je s populacijom iz pivotalnog ispitivanja, a dobivena je retrospektivnim ispitivanjem prirodnog tijeka bolesti (n=42) u bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 20 mg/kg ili 40 mg/kg jedanput svaka dva tjedna tijekom 52 tjedna. Nakon najmanje 52 tjedna, 16 od 18 bolesnika bilo je uključeno u produžetak ispitivanja u ukupnom trajanju do 3 godine (150 tjedana) u kojem je liječenje nastavljeno istom dozom.

Primarna mjera ishoda bila je udio preživjelih bolesnika kojima nije bila potrebna invazivna mehanička ventilacija. Međutim, preživljenje bez invazivne mehaničke ventilacije nije zabilježeno u neličevoj kohorti bolesnika s prirodnim tijekom bolesti, pa usporedba ove mjere ishoda nije moguća. Nakon 52 tjedna liječenja svih 18 bolesnika liječenih lijekom Myozyme bilo je živo, a 15 od tih 18 bolesnika nije trebalo invazivnu mehaničku ventilaciju, dok je 1 od 42 bolesnika u neličevoj kohorti bolesnika s prirodnim tijekom bolesti bio živ u dobi od 18 mjeseci. Dva su bolesnika umrla te nisu bila uključena u produžetak ispitivanja. Nakon 104 tjedna liječenja svih 16 bolesnika koji su uključeni u produžetak ispitivanja bilo je živo, a 10 od tih 16 nije trebalo invazivnu mehaničku ventilaciju. Na kraju ispitivanja (s trajanjem liječenja pojedinih bolesnika u rasponu od 60 do 150 tjedana i prosječnim vremenom praćenja od 119 tjedana) 14 od 16 bolesnika bilo je živo, a 9 od 16 bolesnika bilo je živo i nije trebalo invazivnu mehaničku ventilaciju. Jedan je dodatni bolesnik umro po završetku ispitivanja, a još jedan nakon povlačenja iz ispitivanja.

Krivulje preživljenja od trenutka postavljanja dijagnoze u odnosu na neliječenu kohortu bolesnika s prirodnim tijekom bolesti uspoređene su primjenom Coxove regresijske analize razmjernih rizika. U bolesnika liječenih lijekom Myozyme primijećeno je dulje preživljenje u usporedbi s neličevoj kohortom bolesnika s prirodnim tijekom bolesti (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati mjere ishoda preživljenja dobiveni primjenom Coxova regresijskog modela

| Liječeni bolesnici                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Referentna usporedna skupina bolesnika s prirodnim tijekom bolesti | Mjera ishoda | Omjer učinka liječenja i rizika | 95%-tni interval pouzdanosti | p-vrijednost |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|--------------|
| N=18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | N=42                                                               | preživljenje | 0,05                            | (0,015; 0,147)               | < 0,0001     |
| Napomena: Rezultati su dobiveni Coxovom regresijskom analizom razmjernih rizika, koja obuhvaća liječenje kao kovarijantu koja se mijenja s vremenom te dob u kojoj je postavljena dijagnoza i dob u kojoj su nastupili simptomi.<br>Ispitanici su na početku liječenja imali 6 mjeseci ili manje.<br>Ispitanici u neličevoj kohorti bolesnika s prirodnim tijekom bolesti rođeni su 1993. ili kasnije. |                                                                    |              |                                 |                              |              |

Ehokardiografski pokazatelji kardiomiopatije su se poboljšali, mjereno smanjenjem mase lijeve klijetke. Nakon 52 tjedna liječenja u svih 14 bolesnika za koje su podaci bili dostupni došlo je do smanjenja mase lijeve klijetke u usporedbi s početnim vrijednostima, a u 3 od 14 bolesnika masa lijeve klijetke se vratila u normalne granice. Nakon prve godine liječenja (64 do 130 tjedana) u 8 se bolesnika masa lijeve klijetke dodatno smanjila. U 104. tjednu liječenja procjene mase lijeve klijetke bile su dostupne za 8 bolesnika, a u 5 od tih 8 bolesnika masa lijeve klijetke vratila se u normalne granice.

Tijekom ispitivanja je u 7 od 18 bolesnika primijećeno poboljšanje motoričkog razvoja mjereno na temelju rezultata odnosa motoričke funkcije i dobi prema Alberta ljestvici (engl. *Alberta Infant Motor Scale* - AIMS). U posljednjoj procjeni u sklopu ispitivanja tih je 7 bolesnika moglo samostalno hodati (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 52 do 130 tjedana, uz prosječno vrijeme praćenja od 94 tjedna). Dodatna 4 bolesnika ostvarila su motorički napredak tijekom ispitivanja te su u posljednjoj procjeni u sklopu ispitivanja mogla samostalno sjediti (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 78 do 130 tjedana, uz prosječno vrijeme praćenja od 110 tjedana), iako nisu mogla funkcionalno upotrebljavati noge. Preostalih 7 bolesnika nije ostvarilo klinički značajno motoričko poboljšanje ili nije bilo sposobno održati ostvareno motoričko poboljšanje, pa su na zadnjoj procjeni u sklopu ispitivanja ti bolesnici imali vrlo ograničene motoričke sposobnosti (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 52 do 142 tjedna, uz prosječno vrijeme praćenja od 103 tjedna).

Nakon 52 tjedna liječenja, percentil vrijednosti težine s obzirom na dob (iznad 3. percentila) održao se ili poboljšao u 14 od 18 bolesnika (77,8%), visina je bila iznad 3. percentila u 14 od 15 bolesnika (93,3%), a opseg glave iznad 3. percentila u 12 od 15 bolesnika (80,0%). U drugoj je godini liječenja u 15 od 17 bolesnika došlo je daljnjeg poboljšanja percentila vrijednosti težine s obzirom na dob (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 78 do 142 tjedna, uz prosječno vrijeme praćenja od 111 tjedana), u 10 od 16 bolesnika došlo je daljnjeg poboljšanja percentila vrijednosti visine s obzirom na dob (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 90 do 130 tjedana, uz prosječno vrijeme praćenja od 113 tjedana), a u 11 od 15 bolesnika povećala se vrijednost percentila opsega glave s obzirom na dob (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 90 do 130 tjedana, uz prosječno vrijeme praćenja od 110 tjedana). U 104. tjednu liječenja u svih je 13 bolesnika za koje su podaci bili dostupni zabilježeno poboljšanje ili održavanje vrijednosti percentila težine s obzirom na dob (iznad 3. percentila), visina je iznad 3. percentila bila u svih 12 bolesnika za koje su podaci bili dostupni, a opseg glave bio je iznad 3. percentila u svih 12 bolesnika za koje su podaci bili dostupni.

Analize djelotvornosti dviju skupina koje su primale različite doze nisu ukazale na značajne razlike u odnosu na preživljenje, preživljenje bez invazivne ventilacije, preživljenje bez ikakve ventilacije, smanjenje mase lijeve klijetke, poboljšanje parametara rasta i stjecanje motoričkih vještina. Na temelju tih rezultata preporučuje se doza od 20 mg/kg jedanput svaka dva tjedna.

*Infantilni oblik Pompeove bolesti; kliničko ispitivanje s bolesnicima u dobi od 6 mjeseci do 3,5 godine*  
Sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme također su procijenjene u drugom otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem je sudjelovao 21 bolesnik s pretežno netipičnim oblikom infantilnog tipa Pompeove bolesti koji je na početku liječenja bio u dobi od 6 mjeseci do 3,5 godine. Bolesnici su primali 20 mg/kg lijeka Myozyme jednom svaka dva tjedna tijekom 52 tjedna, osim 8 bolesnika koji su primali 40 mg/kg nakon najmanje 26 tjedana liječenja. Nakon 52 tjedna svi su bolesnici nastavili liječenje u ukupnom trajanju od više od 3 godine (168 tjedana s medijanom od 121 tjedna).

Primarna mjera ishoda pivotalnog ispitivanja bio je udio živih bolesnika. Nakon 52 tjedna liječenja na životu je bilo 16 od 21 bolesnika (76,2%) liječenih lijekom Myozyme. Nakon 104 tjedna liječenja na životu je bilo 14 od 21 bolesnika (66,7%), a 1 je bolesnik bio živ ali je istupio iz ispitivanja. Ovi su se omjeri održali sve do kraja ispitivanja (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 1 do 168 tjedana, uz prosječno razdoblje praćenja od 109 tjedana). U neliječenoj kohorti bolesnika s prirodnim tijekom bolesti u dobi od 30 mjeseci (2,5 godine) preživjelo je 5 od 47 bolesnika (10,6%) za koje su podaci bili dostupni.

Primjenom Coxove regresijske analize razmjernih rizika preživljenje liječenih bolesnika uspoređeno je s preživljenjem u sličnoj kohorti neličenih ispitanika s prirodnim tijekom bolesti (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Rezultati mjere ishoda preživljenja dobiveni primjenom Coxova regresijskog modela

| Liječeni bolesnici                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Referentna usporedna skupina bolesnika s prirodnim tijekom bolesti | Mjera ishoda | Omjer učinka liječenja i rizika | 95%-tni interval pouzdanosti | p-vrijednost |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|--------------|
| N=21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N=48                                                               | preživljenje | 0,301                           | (0,112; 0,804)               | 0,0166       |
| <p>Napomena: Rezultati su dobiveni Coxovom regresijskom analizom razmjernih rizika, koja obuhvaća liječenje kao kovarijantu koja se mijenja s vremenom te dob u kojoj je postavljena dijagnoza i dob u kojoj su nastupili simptomi.</p> <p>Dob ispitanika bila je na početku liječenja između 6 mjeseci i 3,5 godine.</p> <p>Ispitanici u neliječenoj kohorti bolesnika s prirodnim tijekom bolesti rođeni su 1995. ili kasnije.</p> |                                                                    |              |                                 |                              |              |

Dodatni podaci o djelotvornosti pokazali su da u 7 od 16 bolesnika koji na početku liječenja nisu trebali invazivnu mehaničku ventilaciju potrebe za ventilacijom nije bilo ni nakon 104 tjedna liječenja. Preostalih 9 bolesnika je ili umrlo (5 bolesnika) ili postalo ovisno o invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (4 bolesnika). U svih 5 bolesnika koji su trebali invazivnu mehaničku ventilaciju na početku liječenja, ona je bila potrebna tijekom cijelog ispitivanja (4 bolesnika živjela su dulje od 104 tjedna, a jedan je bolesnik umro).

Nakon 52 tjedna liječenja u svih 12 bolesnika za koje su podaci bili dostupni masa lijeve klijetke se smanjila u odnosu na početne vrijednosti, a u 6 od tih 12 bolesnika ta je vrijednost bila u granicama normale. Nakon prve godine liječenja (58 do 168 tjedana) masa lijeve klijetke se nastavila smanjivati u 9 od 12 bolesnika za koje su podaci bili dostupni. U 104. tjednu liječenja masu lijeve klijetke bilo je moguće odrediti u 10 bolesnika, od kojih su u njih 9 vrijednosti bile u granicama normale.

Nakon 52 tjedna liječenja u 3 od 8 bolesnika za koje su podaci bili dostupni primijećeno je poboljšanje motoričkih funkcija u odnosu na početne vrijednosti, a izmjereno je na temelju neobrađenih rezultata i rezultata s obzirom na dob u odnosu na početne vrijednosti prema AIMS ljestvici. U 6 od 11 bolesnika za koje su podaci bili dostupni primijećeno je daljnje poboljšanje motoričkih funkcija nakon 52 tjedna liječenja (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 58 do 168 tjedana, uz prosječno razdoblje praćenja od 121 tjedan), od kojih su 3 bolesnika na posljednjem pregledu u sklopu ispitivanja mogla hodati, a 3 su imala samo funkcionalnu sposobnost sjedenja. U preostalih 5 bolesnika nisu utvrđene značajne promjene u motoričkom razvoju nakon 52 tjedna liječenja (trajanje liječenja pojedinih bolesnika kretalo se u rasponu od 104 do 168 tjedana, uz prosječno razdoblje praćenja od 140 tjedana), uključujući 4 bolesnika koji na posljednjem pregledu u sklopu ispitivanja nisu imala značajne motoričke sposobnosti ni u jednom od vrednovanih položaja i 1 bolesnika koji je imao samo funkcionalnu sposobnost sjedenja.

U velike većine bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti liječene lijekom Myozyme primijećeno je poboljšanje srčane funkcije te stabilizacija ili poboljšanje parametara rasta. Međutim, motorički i respiratorni odgovori na liječenje bili su varijabilniji. Bolesnici s infantilnim oblikom Pompeove bolesti u kojih je došlo do motoričkih poboljšanja imali su bolje očuvane motoričke funkcije i nižu početnu vrijednost glikogena u mišiću kvadricepsa. Važno je napomenuti da je u velikog broja bolesnika u kojeg je došlo do poboljšanja motoričkih funkcija zabilježena stabilizacija ili poboljšanje parametara rasta (težina), dok je u velike većine bolesnika, neovisno o poboljšanju motoričkih funkcija ili početnim vrijednostima, došlo do povlačenja kardiomiopatije, što se moglo primijetiti u promjeni Z-vrijednosti mase lijeve klijetke.

Ukupni podaci u načelu pokazuju da rana dijagnoza i liječenje u ranim fazama bolesti mogu biti od presudne važnosti za postizanje najboljih rezultata u ovih bolesnika s infantilnim oblikom bolesti.

#### *Indukcija imunološke tolerancije kod infantilnog oblika Pompeove bolesti*

Primjena indukcije imunološke tolerancije i alglukozidaze alfa ocijenjena je u 1 kliničkom ispitivanju i retrospektivnom pregledu kartona bolesnika koji do početka liječenja prethodno nisu primali enzimsko

nadomjesno liječenje, te u 1 kliničkom ispitivanju bolesnika koji su već primali alglukozidazu alfa u trenutku kada je započeta indukcija imunološke tolerancije.

Retrospektivnim pregledom kartona u Duke Centru identificiran je 21 CRIM-negativan bolesnik s infantilnim oblikom Pompeove bolesti od kojih njih 19 do početka liječenja indukcijom imunološke tolerancije nije prethodno primalo enzimsko nadomjesno liječenje. Od 21 bolesnika, njih 16 je preživjelo do kraja ovog ispitivanja, s medijanom vremena od započinjanja enzimskog nadomjesnog liječenja do zadnje procjene od 44,6 mjeseci (raspon: 5,7 do 105,47); 5 bolesnika je umrlo zbog zatajenja dišnog sustava i napredovanja bolesti, a od kojih niti jedan nije prethodno primao enzimsko nadomjesno liječenje u trenutku kada je započeto liječenje enzimskim nadomjesnim liječenjem i indukcija imunološke tolerancije. Mlađi bolesnici kojima je bolest rano dijagnosticirana i liječena i kod kojih je istovremeno započeta indukcija imunološke tolerancije i enzimsko nadomjesno liječenje imali su trend prema boljoj stopi preživljavanja nego bolesnici liječeni sličnim režimom u kasnijoj dobi. Podaci iz ispitivanja pokazali su da profilaktička primjena indukcije imunološke tolerancije sprječava ili smanjuje pojavu protutijela na alglukozidazu alfa tijekom vremena, što može održati kliničku korist enzimskog nadomjesnog liječenja i poboljšati preživljenje u CRIM-negativnih bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti.

#### *Kasni oblik Pompeove bolesti; pivotalno kliničko ispitivanje*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 90 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti koji su u trenutku početka liječenja bili u dobi od 10 do 70 godina, a prethodno nisu primali enzimsko nadomjesno liječenje. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 u skupine koje su primale 20 mg/kg lijeka Myozyme (n=60) ili placebo (n=30) jedanput svaka dva tjedna tijekom 78 tjedana (18 mjeseci).

Dvije primarne mjere ishoda ispitivanja djelotvornosti bile su procijenjene uz pomoć prehodane udaljenosti (u metrima) tijekom 6 minuta (šestominutni test hoda, engl. *six minute walking test*, 6MWT)) i postotka predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) u sjedećem položaju. Nakon 78 tjedana su, u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika koji su primali Myozyme primijećeni napredak u prijedenoj udaljenosti mjerenoj testom 6MWT i stabilizacija plućne funkcije mjerena postotkom predviđenog FVC-a. Udaljenost prehodana u 6 minuta povećala se za medijan od 15,0 metara u bolesnika koji su primali Myozyme, dok se u bolesnika koji su primali placebo smanjila za medijan od 7,5 metara, što ukazuje na statistički značajan učinak liječenja lijekom Myozyme u usporedbi s placebom ( $p=0,0283$ ). Postotak predviđenog FVC-a promijenio se za medijan od 0,0 u bolesnika koji su primali Myozyme, dok se smanjio za medijan od 3% u bolesnika koji su primali placebo, što ukazuje na statistički značajan učinak liječenja ( $p=0,0026$ ). Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4: Promjena od početne vrijednosti: rezultati djelotvornosti u placebo kontroliranom ispitivanju

|                                                                                                                      |                            | Myozyme<br>(N = 60)      | Placebo<br>(N = 30)      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Daljina u šestominutnom testu hoda (6-MWT) (metri)                                                                   |                            |                          |                          |
| Početne vrijednosti prije liječenja                                                                                  | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 332,20 ± 126,69<br>360,0 | 317,93 ± 132,29<br>339,0 |
| 78. tjedan/posljednje opažanje                                                                                       | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 357,85 ± 141,32<br>367,5 | 313,07 ± 144,69<br>307,0 |
| Promjena od početnih vrijednosti do 78. tjedna /posljednje opažanje*                                                 | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 26,08 ± 64,41<br>15,0    | -4,87 ± 45,24<br>-7,5    |
| Wilcoxon-Mann-Whitney test                                                                                           | p-vrijednost               | 0,0283                   |                          |
| Forsirani vitalni kapacitet (postotak očekivane normalne vrijednosti)                                                |                            |                          |                          |
| Početne vrijednosti prije liječenja                                                                                  | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 55,43 ± 14,44<br>53,5    | 53,00 ± 15,66<br>49,0    |
| 78. tjedan/posljednje opažanje                                                                                       | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 56,67 ± 16,17<br>55,5    | 50,70 ± 14,88<br>49,0    |
| Promjena od početnih vrijednosti do 78. tjedna /posljednje opažanje*                                                 | prosjeak ± s.d.<br>medijan | 1,25 ± 5,55<br>0,0       | -2,3 ± 4,33<br>-3,0      |
| Wilcoxon-Mann-Whitney test                                                                                           | p-vrijednost               | 0,0026                   |                          |
| * Iz analize je isključen jedan bolesnik za kojeg nisu bili dostupni podaci o vrijednostima nakon početka liječenja. |                            |                          |                          |

*Kasni oblik Pompeove bolesti; ostala klinička ispitivanja i analize*

Provedena su četiri neovisna, otvorena, ispitivačem inicirana ispitivanja jedne grupe s lijekom Myozyme:

- Jedno ispitivanje u Nizozemskoj uključivalo je 102 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, s medijanom praćenja od 5 godina (60 mjeseci).
- Jedno ispitivanje u Italiji uključivalo je 74 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, s razdobljem praćenja do 48 mjeseci.
- Jedno ispitivanje u Njemačkoj uključivalo je 38 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, s razdobljem praćenja od 36 mjeseci.
- Jedno ispitivanje u Nizozemskoj uključivalo je 69 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, s medijanom praćenja od 23 mjeseca.

Ova četiri ispitivanja s lijekom Myozyme upućivala su na stabilizaciju ili poboljšanje motoričkih funkcija i stabilizaciju plućne funkcije, za razdoblje do 5 godina u ispitivanju provedenom u Nizozemskoj na 102 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti.

U gore opisanom ispitivanju na 69 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u Nizozemskoj, lijek Myozyme je pokazao poboljšanje u mišićnoj snazi. Međutim, mišićna funkcija se poboljšala samo kod bolesnika neovisnih o invalidskim kolicima i onih s manje izraženom slabošću mišića.

Poboljšanje u mišićnoj snazi potvrđeno je za razdoblje do 5 godina u ispitivanju provedenom u Nizozemskoj na 102 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti.

U dva dodatna otvorena klinička ispitivanja s lijekom Myozyme, s periodom paćenja od 24 mjeseca, deset bolesnika s teškim kasnim oblikom Pompeove bolesti (umjereno do teško motoričko oštećenje i ventilacijska potpora) pokazali su varijabilan odgovor na vrijednosti motoričke i respiratorne funkcije, većinom u obliku umjerenog poboljšanja (AGLU03105, AGLU04107).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Myozyme procijenjene su u otvorenom kliničkom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 5 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti koji su u trenutku početka liječenja bili u dobi od 5 do 15 godina (AGLU02804). Bolesnici su primali 20 mg/kg lijeka Myozyme jedanput svaka dva tjedna tijekom 26 tjedana. Svi su bolesnici mogli hodati, a samo je jedan trebao određeni oblik mehaničke ventilacije (jedan je bolesnik noću trebao neinvazivnu ventilaciju). Od 3 bolesnika u kojih su na probiru/početak ispitivanja pluća bila znatno zahvaćena (postotak predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta u sjedećem položaju kretao se u rasponu od 58-67%) u 2 su primijećena klinički značajna poboljšanja FVC-a (+11,5% i +16,0%) u sjedećem položaju do 26. tjedna liječenja. Procjena motoričkih funkcija dala je različite rezultate.

Deset bolesnika s uznapredovalim kasnim oblikom Pompeove bolesti (10/10 vezanih za invalidska kolica i 9/10 ovisnih o respiratoru) u dobi od 9 do 54 godine liječeno je u programu proširenog pristupa alglukozidazom alfa u dozi od 20–40 mg/kg jedanput svaka dva tjedna tijekom različitih vremenskih razdoblja između 6 mjeseci i 2,5 godine. Primijećen povoljan učinak na pluća obuhvatio je klinički značajno poboljšanje FVC-a od 35% u jednog bolesnika te bitno smanjenje broja sati nužne mehaničke ventilacije u 2 bolesnika. U nekih je bolesnika primijećeno povoljno djelovanje liječenja na motoričke funkcije, uključujući ponovno stjecanje izgubljenih motoričkih vještina. Samo jedan bolesnik nije više trebao invalidska kolica. U toj su skupini bolesnika primijećeni i različiti odgovori na liječenje vezani uz motoričke funkcije.

#### *Kasni oblik Pompeove bolesti; ishodi koje su prijavljivali bolesnici*

Ispitivanje o Pompeovoj bolesti Međunarodne organizacije za Pompeovu bolest (engl. *International Pompe Association*, IPA) / Medicinskog centra Sveučilišta Erasmus (Nizozemska) procijenilo je utjecaj lijeka Myozyme na različite ishode koji se godišnje prikupljaju:

- Myozyme je značajno smanjio rizik da bolesnik postane ovisan o invalidskim kolicima: u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja praćenja, ovisnost o invalidskim kolicima bila je manje vjerojatna u bolesnika koji su liječili kasni oblik Pompeove bolesti nego u bolesnika koji se nisu liječili (omjer hazarda: 0,36; 95% CI: 0,17; 0,75 u ispitivanju na 198 bolesnika koji ispunjavaju uvjete s medijanom praćenja od 5 godina). U ovom ispitivanju nije dokazan učinak na potporu dišnog sustava.
- Nakon 3 godine liječenja 163 odrasla bolesnika lijekom Myozyme, srednja vrijednost rezultata na ljestvici težine umora (engl. *Fatigue Severity Scale*, FSS) značajno je poboljšana za 0,13 bodova godišnje ( $p < 0,001$ ), što ukazuje da je liječenje pomoglo u smanjenju umora u ovom ispitivanju. Prije liječenja lijekom Myozyme (medijan praćenja od 4 godine), srednja vrijednost rezultata na ljestvici težine umora bila je stabilna na otprilike 5,3 bodova.
- Myozyme je donio poboljšanja i stabilizaciju kvalitete života vezane uz zdravlje i sudjelovanje kod 174 odrasla bolesnika s medijanom praćenja od 4 godine (raspon 0,5-8) i prije i tijekom liječenja.
  - Nakon pogoršanja prije liječenja (-0,73 bodova godišnje; 95% CI: -1,07; -0,39), profil fizičkog zdravlja u Upitniku SF-36 poboljšao je u prve 2 godine liječenja lijekom Myozyme (1,49 bodova godišnje; 95% CI: 0,76; 2,21) te je nakon toga ostao stabilan.
  - Nakon pogoršanja prije liječenja (-0,49 bodova godišnje; 95% CI: -0,64; -0,34), rezultat na ljestvici RHS (engl. *Rotterdam Handicap Scale*) stabilizirao se tijekom primjene lijeka Myozyme (-0,02 bodova godišnje, 95% CI: -0,17; 0,13).

Konačno, u petogodišnjem prospektivnom ispitivanju provedenom u Nizozemskoj na 102 odrasla bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti, utjecaj liječenja lijekom Myozyme na svakodnevne životne aktivnosti bio je mjereno ljestvicom R-PACT (engl. *Rasch-Built Pompe-Specific Activity*). U usporedbi s početnom vrijednosti, R-PACT vrijednost poboljšana je za 3,6 postotnih bodova ( $p = 0,004$ ) tijekom 5 godina liječenja što pokazuje korist lijeka Myozyme u ovih bolesnika.

#### Registar oboljelih od Pompeove bolesti

Liječnike i zdravstvene radnike potiče se da bolesnike s dijagnozom Pompeove bolesti registriraju na internetskoj adresi [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.com). U tom će se registru podaci o bolesnicima prikupljati anonimno. Svrha je registra unaprijediti razumijevanje Pompeove bolesti te pratiti bolesnike i njihov odgovor na enzimsko nadomjesno liječenje tijekom vremena, s krajnjim ciljem poboljšanja kliničkog ishoda za te bolesnike.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### *Infantilni oblik Pompeove bolesti*

U pivotalnom ispitivanju koje je obuhvatilo 18 bolesnika procijenjena je farmakokinetika alglukozidaze alfa u 15 bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti (svi su imali manje od 6 mjeseci u trenutku početka liječenja) koji su dobivali doze od 20 mg/kg odnosno 40 mg/kg alglukozidaze alfa u obliku infuzije u približnom trajanju od 4 odnosno 6,5 sati.

### Distribucija i eliminacija

Nakon prve i šeste infuzije lijeka Myozyme srednja maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) kretala se u rasponu od 178,2 µg/ml do 263,7 µg/ml za skupine ispitanika koje su primale doze od 20 mg/kg odnosno 40 mg/kg. Srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme ( $AUC_{\infty}$ ) kretala se u rasponu od 977,5 do 1872,5 µg•h/ml za skupine koje su primale dozu od 20 mg/kg odnosno 40 mg/kg. Srednja vrijednost klirensa iz plazme (CL) za obje je dozne skupine bila 21,4 ml/h/kg, a srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{ss}$ ) 66,2 ml/kg. U obje su dozne skupine uočene male varijabilnosti između ispitanika koje su iznosile 15% odnosno 11%. Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme ( $t_{1/2}$ ) bilo je 2,75 sati za obje dozne skupine.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je bila razmjerna dozi i nije se mijenjala s vremenom.

Farmakokinetika alglukozidaze alfa procijenjena je i u zasebnom ispitivanju koje je obuhvatilo 21 bolesnika s infantilnim oblikom Pompeove bolesti (svi u dobi između 6 mjeseci i 3,5 godine u trenutku početka liječenja) koji su dobivali doze od 20 mg/kg alglukozidaze alfa. U 12 bolesnika za koje su podaci bili dostupni vrijednosti  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$  bile su otprilike jednake onima uočenima u skupini koja je u pivotalnom ispitivanju primala dozu od 20 mg/kg. Vrijednost  $t_{1/2}$  od oko 2–3 sata također je bila slična u toj skupini bolesnika.

### *Kasni oblik Pompeove bolesti*

Farmakokinetika alglukozidaze alfa procijenjena je u ispitivanju u kojem je sudjelovalo 5 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi 6–15 godina koji su dobivali 20 mg/kg alglukozidaze alfa jedanput svaka dva tjedna. U ovih mladih bolesnika s kasnim oblikom bolesti nije bilo razlike u farmakokinetičkom profilu alglukozidaze alfa u usporedbi s bolesnicima s infantilnim oblikom bolesti.

Farmakokinetika alglukozidaze alfa ispitana je populacijskom analizom 32 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti u dobi od 21 do 70 godina koji su sudjelovali u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju i primali 20 mg/kg lijeka Myozyme jedanput svaka dva tjedna. U 0., 12. i 52. tjednu  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$  su bili slični, što ukazuje na to da farmakokinetika alglukozidaze alfa ne ovisi o vremenu (Tablica 5).

### Distribucija i eliminacija

Tablica 5: Farmakokinetika alglukozidaze alfa nakon jedne doze te nakon 12 i 52 tjedana liječenja

| Parametar                | 0. tjedan   | 12. tjedan | 52. tjedan  |
|--------------------------|-------------|------------|-------------|
| $C_{max}$ (µg/ml)        | 385 ± 106   | 349 ± 79   | 370 ± 88    |
| $AUC_{\infty}$ (µg•h/ml) | 2672 ± 1140 | 2387 ± 555 | 2700 ± 1000 |

|                                |            |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|------------|
| <b>CL (ml/h/kg)</b>            | 8,1 ± 1,8  | 8,9 ± 2,3  | 8,2 ± 2,4  |
| <b>Vss (ml/kg)</b>             | 904 ± 1158 | 919 ± 1154 | 896 ± 1154 |
| <b>Efektivni poluvijek (h)</b> | 2,4 ± 0,4  | 2,4 ± 0,3  | 2,5 ± 0,4  |

Dokazi da IgG protutijela na alglukozidazu alfa utječu na farmakokinetiku su ograničeni. U 5 bolesnika čiji je nalaz bio pozitivan na inhibiciju stanične pohrane enzima primijećeni su viši srednji klirens, niži srednji AUC<sub>∞</sub> i niži srednji C<sub>max</sub>. Međutim, nije bilo primjetne povezanosti između inhibicije pohrane i dviju primarnih mjera ishoda ispitivanja djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti pojedinačne ili ponovljenih doze. Nisu uočeni značajni štetni učinci na embriofetalni razvoj u embriofetalnim ispitivanjima u miševa i kunića, niti su uočeni značajni štetni učinci u ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u miševa. U ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića nakon primjene lijeka Myozyme (10-40 mg/kg/dan) u kombinaciji s difenhidraminom primijećena je veća incidencija pobačaja i prijevremenog okota povezana s liječenjem. Ovaj učinak može se djelomično pripisati toksičnosti za majku jer je primijećeno značajno smanjenje unosa hrane te prinosa tjelesne težine.

Primjena lijeka Myozyme u miševa u dozi od 40 mg/kg intravenski jednom svaki drugi dan uz istodobnu primjenu difenhidramina tijekom razdoblja organogeneze pa do laktacije dovela je do povećanja smrtnosti potomaka tijekom razdoblja laktacije. Nije bilo drugih učinaka na bilo koji procijenjeni parametar, uključujući klinička opažanja ili porast tjelesne težine u mladunaca F1 generacije. Nadalje, kod miševa generacije F1 nije bilo nikakvog učinka na spolno sazrijevanje, učenje ili pamćenje, ili sposobnost stvaranja druge generacije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

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

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, kada se čuva zaštićen od svjetlosti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 mg praška u bočici (staklo tipa 1) s čepom (silikonizirana butilna guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij) sa “flip-off” kapicom (plastika). Veličine pakiranja od 1, 10 ili 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Myozyme se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a zatim razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) te primijeniti intravenskom infuzijom. Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s odredbama dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Zbog proteinske prirode lijeka može doći do stvaranja čestica u rekonstituiranoj otopini, a potom i u infuzijskim vrećicama. Stoga za primjenu infuzije treba upotrijebiti “in-line” filter od 0,2 µm male sposobnosti vezanja proteina. Pokazalo se da se uporabom “in-line” filtra od 0,2 µm uklanjaju vidljive čestice, ali pritom ne dolazi do gubitka proteina ili aktivnosti.

Odredite broj bočica koje treba rekonstituirati na temelju režima doziranja pojedinog bolesnika (mg/kg) i izvadite ih iz hladnjaka da se ugriju na sobnu temperaturu (oko 30 minuta). Jedna bočica lijeka Myozyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Primijenite aseptičku tehniku

### Rekonstitucija

Rekonstituirajte svaku bočicu od 50 mg lijeka Myozyme s 10,3 ml vode za injekcije. Dodajte vodu za injekcije sporim kapanjem niz stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani kolačić. Blago nagnite i zaokrenite svaku bočicu. Bočicu nemojte preokretati, vrtjeti ni tresti. Rekonstituirani volumen od 10,5 ml sadrži 5 mg/ml lijeka i bistra je bezbojna do blijedožuta otopina koja može sadržavati čestice u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana. Odmah pregledajte rekonstituirane bočice i provjerite sadrže li krute čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako neposrednim pregledom uočite strane čestice, osim već opisanih, ili ako je otopina promijenila boju, ne smije se upotrijebiti. pH pripremljene otopine je približno 6,2.

Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti sadržaj bočica (vidjeti u nastavku).

### Razrjeđivanje

Nakon rekonstitucije u skladu s gore navedenim uputama, rekonstituirana otopina u bočici sadrži 5 mg alglukozidaze alfa po ml. Rekonstituirani volumen omogućuje precizno uzimanje doze od 10,0 ml (jednako 50 mg) iz svake bočice. Tu količinu zatim treba dalje razrijediti na sljedeći način: polako povucite rekonstituiranu otopinu iz svake bočice dok ne dobijete volumen potreban za bolesnikovu dozu. Preporučena konačna koncentracija alglukozidaze u infuzijskim vrećicama kreće se u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Uklonite zrak iz infuzijske vrećice. Također, uklonite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) koji će se zamijeniti rekonstituiranim lijekom Myozyme. Polako ubrizgajte rekonstituirani Myozyme izravno u otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Lagano preokrenite ili nježno protrljajte infuzijsku vrećicu da biste promiješali razrijeđenu otopinu. Nemojte tresti ni prekomjerno mućkati infuzijsku vrećicu.

Gotovu otopinu za infuziju treba primijeniti što prije nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/333/001-003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. ožujka 2006.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2011.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U  
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE  
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU  
LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Sjedinjene Američke Države  
Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgija

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Nositelj odobrenja treba osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se alglukozidaza alfa nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati alglukozidazu alfa dobiju sljedeći edukacijski paket koji će se distribuirati putem stručnih tijela:

- Paket sigurnosnih informacija za zdravstvene radnike
- Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike

**Paket sigurnosnih informacija za zdravstvene radnike uključuje sljedeće ključne elemente:**

- Edukacijski materijal koji zdravstvenim radnicima pomaže u upravljanju sljedećim sigurnosnim problemima: reakcije povezane s infuzijom uključujući preosjetljivost i anafilaktičke reakcije, s ili bez razvoja IgG i IgE protutijela; imunološki posredovane reakcije i imunogenost koja dovodi do gubitka odgovora (visoki trajni titar IgG protutijela i/ili neutralizirajuća protutijela);
- Preporuke za testiranje:
  - Snažno se preporuča prikupljanje osnovnog uzorka seruma prije prve infuzije.
  - Titar protutijela imunoglobulina G (IgG) treba redovito pratiti, a ako bolesnici ne reagiraju na liječenje, potrebno je razmotriti testiranje na IgG protutijela protiv lijeka (engl. *anti-drug antibody*, ADA).
  - Liječeni bolesnici mogu se testirati na inhibitorna protutijela ako osjete smanjenje kliničke koristi unatoč nastavku liječenja lijekom Myozyme.
  - Imunološko testiranje zbog štetnog događaja, uključujući IgG i imunoglobulin E (IgE) ADA, potrebno je razmotriti u bolesnika s rizikom od alergijske reakcije.
  - Imunološko testiranje zbog štetnog događaja također treba razmotriti i u bolesnika s umjerenim/teškim ili ponavljajućim reakcijama povezanim s infuzijom koje upućuju na reakcije preosjetljivosti, anafilaktičke reakcije.
- Informacije o uslugama testiranja i kontakt podaci
  - Opis usluga testiranja: dostupni testovi, indikacije za testiranje, vrsta uzorka, učestalost testiranja, vrijeme prikupljanja uzorka.
  - Procedura testiranja: dijagram koji sažima glavne korake za zdravstvene radnike koji zahtijevaju posebne usluge testiranja.

**Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne sigurnosne informacije za pomoć zdravstvenim radnicima (koji propisuju i/ili primjenjuju lijek Myozyme) u liječenju bolesnika koji primaju Myozyme u kućnom okruženju.**

- **Informacije za zdravstvene radnike koji propisuju Myozyme:**
  - Zahtjevi i organizacija primjene infuzije kod kuće uključujući opremu, prethodno liječenje i hitna liječenja
  - Kriteriji za određivanje podobnosti za primjenu infuzije kod kuće
- **Informacije za zdravstvene radnike koji primjenjuju Myozyme:**
  - Medicinska procjena bolesnika prije primjene infuzije kod kuće
  - Zahtjevi i organizacija za primjenu infuzije kod kuće uključujući opremu, prethodno liječenje i hitna liječenja.
  - Pojednostosti o pripremi i primjeni lijeka Myozyme uključujući sve korake pripreme, rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene.
  - Informacije o znakovima i simptomima povezanim s reakcijama povezanim s infuzijom i preporučeno postupanje za zbrinjavanje nuspojava lijeka kada se simptomi pojave.

## **Vodič za primjenu infuzije kod kuće za bolesnika/njegovatelja**

Vodič za bolesnika/njegovatelja sadrži sljedeće ključne sigurnosne informacije:

- Informacije o znakovima i simptomima povezanim s reakcijama povezanim s infuzijom i preporučeno postupanje za zbrinjavanje nuspojava kada se simptomi pojave.
- Dnevnik infuzije koji se može koristiti za bilježenje infuzija i dokumentiranje svih reakcija povezanih s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa prije, tijekom ili nakon infuzije.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Myozyme 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
alglukozidaza alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mg alglukozidaze alfa.

Nakon pripreme za primjenu, otopina sadrži 5 mg alglukozidaze alfa/ml, a nakon razrjeđivanja koncentracija varira od 0,5 mg do 4 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:

manitol (E421)

natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)

polisorbat 80 (E433)

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 bočica

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

10 bočica

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

25 bočica

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNA UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, kada se čuva zaštićen od svjetlosti.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neupotrijebljeni lijek mora se zbrinuti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|-------------------------------------------|

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>17.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|-----------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA BOČICE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Myozyme 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
alglukozidaza alfa  
Za intravensku primjenu nakon pripreme za primjenu i razrjeđivanja

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

50 mg

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).  
Sanofi B.V.-NL

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Myozyme 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju alglukozidaza alfa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Myozyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Myozyme
3. Kako primjenjivati Myozyme
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myozyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Myozyme i za što se koristi

Myozyme se primjenjuje u liječenju odraslih bolesnika, djece i adolescenata koji imaju potvrđenu dijagnozu Pompeove bolesti.

Osobe s Pompeovom bolešću imaju niske vrijednosti enzima koji se zove alfa-glukozidaza. Taj enzim pomaže tijelu u kontroli razine glikogena (vrste ugljikohidrata). Glikogen opskrbljuje tijelo energijom, ali njegove vrijednosti mogu u bolesnika s Pompeovom bolešću postati previsoke.

Myozyme sadrži umjetni enzim koji se naziva alglukozidaza alfa - on može nadomjestiti prirodni enzim koji nedostaje bolesnicima s Pompeovom bolešću.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Myozyme

##### Nemojte primjenjivati Myozyme:

Ako ste imali po život opasnu alergijsku reakciju (reakciju preosjetljivosti) na alglukozidazu alfa ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) i ako je ponovna primjena lijeka bila neuspješna. Simptomi po život opasne alergijske reakcije uključuju, ali nisu ograničeni na, niski krvni tlak, vrlo brzi srčani otkucaji, otežano disanje, povraćanje, oticanje lica, koprivnjaču ili osip.

##### Upozorenja i mjere opreza

Ako se liječite lijekom Myozyme, možete dobiti reakciju povezanu s infuzijom tijekom davanja lijeka ili u satima nakon infuzije. Takva reakcija obuhvaća različite simptome kao što su niski krvni tlak, nelagoda u prsnoj koži, stezanje u grlu, oticanje lica, usana ili jezika (angioedem), koprivnjača (urtikarija), omaglica, osip, svrbež kože, mučnina, povraćanje, kašalj i bronhospazam (vidjeti dio 4. za pregled svih reakcija povezanih s infuzijom). Reakcija povezana s infuzijom katkad može biti vrlo teška. Ako razvijete takvu reakciju, o tome **odmah morate obavijestiti svog liječnika**. Možda ćete prethodno morati primiti lijekove kako bi se spriječila alergijska reakcija (npr. antihistaminike i/ili kortikosteroide) ili snizila vrućica (antipiretike).

Liječnici su u ispitivanjima koristili lijekove za supresiju imunološkog sustava kako bi se smanjilo stvaranje antitijela. Budući da imate Pompeovu bolest, postoji opasnost da ćete dobiti tešku infekciju dišnih puteva ili pluća. Uzimanje lijekova za supresiju imunološkog sustava, može dodatno povećati rizik. Obavijestite svog liječnika ako dobijete teške ojedine na koži. Ako primijetite oticanje donjih udova ili generalizirano oticanje, obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik mora razmotriti prekid primjene lijeka Myozyme i započeti odgovarajuće liječenje. Liječnik mora procijeniti koristi i rizike ponovne primjene lijeka Myozyme.

### **Drugi lijekovi i Myozyme**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje i plodnost**

Postoje ograničena iskustva s primjenom lijeka Myozyme u trudnica. Myozyme ne smijete uzimati tijekom trudnoće, osim ako je to nužno. Obavijestite svog liječnika ako dojite. Postoje ograničena iskustva koja ukazuju na to da Myozyme prelazi u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Ne očekuju se učinci na dojeno dijete. Stoga se može razmotriti dojenje tijekom liječenja. Međutim, možete razgovarati sa svojim liječnikom o tome hoćete li prekinuti dojenje kao mjeru opreza tijekom prva 24 sata nakon svake doze lijeka Myozyme. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Budite oprezni prilikom vožnje ili uporabe bilo kakvih alata ili strojeva nedugo nakon infuzije lijeka Myozyme jer možete iskusiti omaglicu, pospanost, drhtavicu i/ili nizak krvni tlak.

### **Myozyme sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Myozyme**

Myozyme ćete primati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju Pompeove bolesti.

Doza koju ćete primiti ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena doza lijeka Myozyme je 20 mg po kilogramu tjelesne težine. Primit ćete je jedanput svaka 2 tjedna.

### **Primjena infuzije kod kuće**

Vaš liječnik može razmotriti primjenu infuzije lijeka Myozyme kod kuće ako je to za Vas sigurno i primjereno. Ako tijekom infuzije lijeka Myozyme primijetite nuspojave, Vaš član osoblja za primjenu infuzije kod kuće može prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće liječenje.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Preporučena doza lijeka Myozyme u djece i adolescenata ista je kao i u odraslih.

### **Upute za ispravnu primjenu**

Myozyme se daje infuzijom kap po kap (dripom) u venu (intravenskom infuzijom). Isporučuje se u obliku praška koji će se prije primjene pomiješati sa sterilnom vodom.

### **Ako primijenite više lijeka Myozyme nego što ste trebali**

Ako primite Myozyme u višoj dozi ili većoj brzini infuzije od preporučene, možete doživjeti reakcije povezane s infuzijom. Takva reakcija može uključivati simptome poput:

- plava boja kože i usana zbog nedostatka kisika u tjelesnim tkivima, povećana brzina srčanih otkucaja, osjećaj lupanja srca

- otežano disanje, kašalj
- omaglica, glavobolja, poremećaj okusa
- visoki krvni tlak, navala vrućine
- oticanje jezika, povraćanje, proljev, osjećaj mučnine (mučnina)
- bol u prsnoj koži, nelagodnost u prsnoj koži, stezanje u grlu, vrućica, zimica, osjećaj hladnoće, crvenilo na mjestu infuzije
- bol u mišićima
- crvenilo kože

Ako osjetite ovakvu reakciju, trebate odmah obavijestiti svog liječnika (Pogledajte dio 2). Brzina vaše infuzije bit će smanjena ili će se infuzija prekinuti i, prema potrebi, možete primiti korektivno liječenje.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Myozyme**

Ako ste propustili jednu infuziju, obavijestite o tome svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su se uglavnom javljale dok su bolesnici primali lijek ili neposredno nakon toga („učinci povezani s infuzijom“). Neke od ovih nuspojava povezanih s infuzijom bile su ozbiljne ili opasne po život. U nekih bolesnika prijavljene su po život opasne reakcije, uključujući vrlo teške generalizirane alergijske reakcije i anafilaktički šok. Simptomi takvih reakcija uključuju niski krvni tlak, vrlo brze srčane otkucaje, otežano disanje, povraćanje, oticanje lica, usana ili jezika, koprivnjaču ili osip. Neki bolesnici imali su nuspojave povezane s infuzijom u obliku simptoma nalik gripi koji su trajali nekoliko dana nakon završetka infuzije.

Ako razvijete takvu reakciju, o tome **odmah obavijestite svog liječnika**. Možda ćete prethodno morati primiti lijekove kako bi se spriječila alergijska reakcija (npr. antihistaminike i/ili kortikosteroide) ili snizila vrućica (antipiretike).

#### **Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- koprivnjača
- osip
- povećana brzina srčanih otkucaja
- navale crvenila (lica)
- vrućica ili povišena tjelesna temperatura
- kašalj
- ubrzano disanje
- povraćanje
- niska razina kisika u krvi

#### **Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba**

- bljedilo
- povišen ili visok krvni tlak
- plavkaste promjene boje kože
- zimica
- uznemirenost
- nevoljno drhtanje

- glavobolja
- trnci
- bol ili lokalna reakcija na mjestu infuzije
- omaglica
- razdražljivost
- svrbež kože
- podražaj na povraćanje
- oticanje lica, oticanje grla ili teško kombinirano oticanje lica, grla i jezika zbog teške alergijske reakcije
- oticanje ruku i nogu
- mučnina
- nelagoda u prsnoj koži
- stezanje u grlu
- proljev
- umor
- bol u mišićima
- grčevi u mišićima
- teške ojedine na koži
- crvenilo kože

**Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka**

- oticanje područja oko očiju
- astma
- neuobičajeni zvukovi pri disanju, uključujući zvuk zviždanja
- poteškoće s disanjem (uključujući nedostatak zraka)
- hladni udovi (npr. šake, stopala)
- snižen ili nizak krvni tlak
- suženje krvnih žila koje uzrokuje smanjen protok krvi
- iznenadno suženje bronha koje ograničava ulazak i izlazak zraka iz pluća (bronhospazam)
- osjećaj vrućine
- osjećaj hladnoće
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- osjećaj slabosti
- pospanost
- nesvjestica
- osjećaj pečenja
- pojačano znojenje
- suženje očiju
- točke na koži
- nemir
- piskanje pri disanju
- iritacija grla
- nedostatak kisika u tjelesnim tkivima
- smanjena brzina srčanih otkucaja
- zastoj srca
- snažni otkucaji srca koji mogu biti ubrzani ili nepravilni (palpitacije)
- bol u prsnoj koži (ne u srcu)
- upala membrane koja pokriva očnu jabučicu i očni kapak
- bol u trbuhu
- probavne smetnje

- otežano gutanje
- bol u zglobovima
- privremeni prekid ili nagli prestanak disanja
- gubitak proteina u mokraći
- nefrotski sindrom: oticanje donjih udova, generalizirano oticanje i gubitak proteina u mokraći
- oticanje i otvrdnuće kože na mjestu infuzije u slučaju istjecanja lijeka izvan krvnih žila
- crvenilo dlanova
- prolazna promjena boje kože
- crvenilo na mjestu infuzije
- koprivnjača na mjestu infuzije
- svrbež na mjestu infuzije
- mjehurić na koži

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Myozyme**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, kada se čuva zaštićen od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Myozyme sadrži**

- Djelatna tvar je alglukozidaza alfa. Jedna bočica sadrži 50 mg alglukozidaze alfa. Nakon pripreme za primjenu, otopina sadrži 5 mg alglukozidaze alfa/ml, a nakon razrjeđivanja koncentracija se kreće u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

- Pomoćne tvari su

- manitol (E421)
- natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E339)
- polisorbat 80 (E433).

**Kako Myozyme izgleda i sadržaj pakiranja**

Myozyme je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici (50 mg/bočica). Jedno pakiranje sadrži 1, 10 ili 25 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Prašak je bijel do bjelkast. Nakon pripreme za primjenu, otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta i može sadržavati čestice. Pripremljena otopina mora se dodatno razrijediti.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 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 Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
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**  
Sanofi 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 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu - rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena**

Myozyme se mora rekonstituirati vodom za injekcije, a zatim razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) te primijeniti intravenskom infuzijom. Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s odredbama dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Zbog proteinske prirode lijeka može doći do stvaranja čestica u rekonstituiranoj otopini, a potom i u infuzijskim vrećicama. Stoga za primjenu infuzije treba upotrijebiti "in-line" filter od 0,2 µm male sposobnosti vezanja proteina. Pokazalo se da se uporabom "in-line" filtra od 0,2 µm uklanjaju vidljive čestice, ali pritom ne dolazi do gubitka proteina ili aktivnosti.

Odredite broj bočica koje treba rekonstituirati na temelju režima doziranja pojedinog bolesnika (mg/kg) i izvadite ih iz hladnjaka da se ugriju na sobnu temperaturu (oko 30 minuta). Jedna bočica lijeka Myozyme namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

**Primijenite aseptičku tehniku****• Rekonstitucija**

Rekonstituirajte svaku bočicu od 50 mg lijeka Myozyme s 10,3 ml vode za injekcije. Dodajte vodu za injekcije sporim kapanjem niz stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani kolačić. Blago nagnite i zaokrenite svaku bočicu. Bočicu nemojte preokretati, vrtjeti ni tresti. Rekonstituirani volumen od 10,5 ml sadrži 5 mg/ml lijeka i bistra je bezbojna do blijedožuta otopina koja može sadržavati čestice u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana. Odmah pregledajte rekonstituirane bočice i provjerite sadržaj li krute čestice i je li sadržaj promijenio boju. Ako neposrednim pregledom uočite strane čestice, osim već opisanih, ili ako je otopina promijenila boju, ne smije se upotrijebiti. pH pripremljene otopine je približno 6,2.

Nakon rekonstitucije preporučuje se odmah razrijediti sadržaj bočica (vidjeti u nastavku).

- **Razrjeđivanje**

Nakon rekonstitucije u skladu s gore navedenim uputama rekonstituirana otopina u bočici sadrži 5 mg alglukozidaze alfa po ml. Rekonstituirani volumen omogućuje precizno uzimanje doze od 10,0 ml (jednako 50 mg) iz svake bočice. Tu količinu zatim treba dalje razrijediti na sljedeći način: polako štrcaljkom s iglom promjera od najviše 20 G povucite rekonstituiranu otopinu iz svake bočice dok ne dobijete volumen potreban za bolesnikovu dozu. Preporučena konačna koncentracija alglukozidaze u infuzijskim vrećicama kreće se u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Uklonite zrak iz infuzijske vrećice. Također, uklonite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) koji će se zamijeniti rekonstituiranim lijekom Myozyme. Polako ubrizgajte rekonstituirani Myozyme izravno u otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Lagano preokrenite ili nježno protrljajte infuzijsku vrećicu da biste promiješali razrijeđenu otopinu. Nemojte tresti ni prekomjerno mućkati infuzijsku vrećicu.

Gotovu otopinu za infuziju treba primijeniti što prije nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

- **Primjena**

Preporučuje se razrijeđenu otopinu primijeniti u roku od tri sata. Između rekonstitucije i završetka infuzije ne smije proteći više od 24 sata.

Preporučeni režim doziranja lijeka Myozyme iznosi 20 mg/kg primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput svaka 2 tjedna.

Brzinu infuzije treba postupno povećavati. Preporučuje se da početna brzina infuzije bude 1 mg/kg/h te da se zatim, ako nema znakova reakcija povezanih s infuzijom, njezina brzina postupno povećava za 2 mg/kg/h svakih 30 minuta dok se ne postigne najveća dopuštena brzina od 7 mg/kg/h.