

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg alfa- α -glükózidázt tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa- α -glükózidázt* tartalmaz, és hígítás után a koncentráció 0,5-4 mg/ml között változik.

*Emberi savas α -glükózidáz, amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő kínaihőrcső-ováriumsejtekben (CHO).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Myozyme alkalmazása – megerősített diagnózist követően – Pompe-kórban (savas α -glükózidáz-hiányban) szenvedő betegek hosszan tartó enzimpótló kezelésére javallt.

A Myozyme felnőttek és gyermekek számára javallott, minden életkorban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Myozyme alkalmazását Pompe-kór vagy más örökletes anyagcsere-, illetve neuromuscularis betegségek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Adagolás

Az alfa- α -glükózidáz ajánlott adagja 20 mg/testtömegkilogramm, kéthetente egyszer beadva.

A beteg kezelésre adott válaszát rendszeresen értékelni kell egy, a betegség minden klinikai megnyilvánulását értékelő, átfogó vizsgálat alapján.

Gyermekek és idősek

Adagolás gyermekek, serdülők, felnőttek és idősek esetén:

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy bármilyen korú gyermekek vagy idősek esetén a Myozyme adása során különleges szempontokat kellene figyelembe venni.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek

A Myozyme gyógyszerbiztonságát és hatásosságát vesekárosodásban vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem értékelték, így ezen betegcsoportoknak különleges gyógyszeradagolási rend nem ajánlható.

Az alkalmazás módja

A Myozyme-ot intravénás infúzióként kell alkalmazni.

Az infúzió adagját fokozatosan kell növelni. Az infúzió ajánlott kezdeti sebessége óránként 1 mg/ttkg, amit a maximális óránkénti 7 mg/ttkg sebesség eléréséig 30 percenként 2 mg/ttkg/óra mennyiséggel ajánlott emelni, amennyiben nem alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei. Az infúzióval kapcsolatos reakciók leírását lásd a 4.8 pontban.

Az infúzió otthon történő alkalmazása

A Myozyme infúzió otthoni alkalmazását olyan betegeknél lehet mérlegelni, akik jól tolerálják az infúziót és a megelőző néhány hónapban nem jelentkeztek náluk közepes fokú vagy súlyos, infúzióval kapcsolatos reakciók. Arról, hogy a betegnél áttérnek-e az infúzió otthon történő alkalmazására a kezelőorvos értékelése és ajánlása alapján kell dönteni.

Az infúzió a beteg otthonában történő alkalmazásához biztosítani és elérhetővé kell tenni az egészségügyi szakember számára az erőforrásokat és az eljárásokat, ideértve a képzést is. Az infúzió otthoni beadását egészségügyi szakembernek kell felügyelnie, akinek az infúzió beadása alatt folyamatosan, és azt követően még egy meghatározott ideig elérhetőnek kell lennie.

A beteg otthonában történő alkalmazása során az infúzió dózisének és az infúzió sebességének állandónak kell lennie, ezeket kizárólag egészségügyi szakember felügyelete mellett lehet módosítani. Az infúzió otthoni beadásának megkezdése előtt, a kezelőorvosnak és/vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek megfelelően tájékoztatnia kell a beteget és/vagy a gondozót.

Ha az otthoni alkalmazás során a betegnél mellékhatások jelentkeznek, az infúziót azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeményezni (lásd 4.4 pont). Előfordulhat, hogy a későbbi infúziókat kórházban vagy a járóbeteg-ellátás megfelelő keretein belül kell beadni mindaddig, amíg ilyen mellékhatás nem jelentkezik.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes túlérzékenység (anafilaxiás reakció), amikor a kezelés újraindítása sikertelen volt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység/anafilaxiás reakciók

A Myozyme-infúzióval összefüggésben súlyos és életveszélyes anafilaxiás reakciókról számoltak be, ideértve az anafilaxiás shock esetét, csecsemőkorban kialakult, illetve késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). A potenciálisan súlyos, infúzióval összefüggő reakciók miatt a Myozyme adása alatt megfelelő orvosi beavatkozási lehetőségnek, így cardiopulmonalis újraélesztéshez szükséges felszerelésnek is rendelkezésre kell állnia. Súlyos túlérzékenység vagy anafilaxiás reakciók kialakulásakor fontolóra kell venni a Myozyme adásának azonnali abbahagyását és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeményezni. Az anafilaxiás reakciók sürgősségi ellátásával kapcsolatos érvényes egészségügyi előírásokat be kell tartani.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A csecsemőkorban kialakult betegséggel kapcsolatosan elvégzett klinikai vizsgálatokban a Myozyme-mal kezelt betegek körülbelül felénél, míg késői megjelenésű betegséget értékelő klinikai vizsgálatban résztvevő, Myozyme-mal kezelt betegek 28%-ánál alakult ki infúzióval kapcsolatos reakció. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat úgy határozták meg, mint bármely nemkívánatos eseményeket, amelyek az infúzió során vagy az infúziót követő pár órán belül jelentkeztek. Egyes reakciók súlyosak voltak (lásd 4.8 pont). A nagyobb adaggal (40 mg/ttkg) kezelt betegeknél, akiknél a betegség csecsemőkorban indult, megfigyelték, hogy az infúzióval kapcsolatos reakciók több tünettel jártak. Azon betegeknél, akiknél a betegség csecsemőkorban alakult ki, és akiknél magas IgG antitesttiter figyelhető meg, úgy tűnik nagyobb a kockázata annak, hogy gyakrabban alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók. Ugyanakkor, infúzióval kapcsolatos reakciók az antitest titerétől függetlenül is jelentkeztek. A Myozyme-infúzió adása alatt a heveny betegségben (pl. pneumonia, sepsis) szenvedő betegek esetén nagyobb az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulásának a veszélye. A Myozyme adása előtt a beteg klinikai állapotát alaposan fel kell mérni. A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani és az infúzióval kapcsolatos reakciókat, a késleltetett reakciókat és az esetleges immunológiai reakciókat jelenteni kell a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé.

Azokat a betegeket, akik infúzióval kapcsolatos reakcióról (és különösen anafilaxiás reakciókról) számolnak be, a Myozyme újbóli adása során óvatosan kell kezelni (lásd a 4.3 és a 4.8 pont). Az enyhe vagy múló reakciók nem feltétlenül szorulnak orvosi ellátásra és nem feltétlenül szükséges ilyenkor az infúziót abbahagyni. Az infúzió beadási sebességének a csökkentésével, az infúzió ideiglenes megszakításával, illetőleg orális antihisztaminnal és/vagy lázcsillapítókkal és/vagy kortikoszteroidokkal való előzetes kezeléssel a reakciók nagy része hatékonyan kezelhető. A Myozyme-infúzió alatt vagy általában az azt követő 2 órán belül bármikor kialakulhatnak az infúzióval kapcsolatos reakciók, különösen, ha az infúziót nagyobb sebességgel adják be.

Előrehaladott Pompe-kórban szenvedő betegeknél előfordulhat szív működési zavar, illetve légzésvizsgálat, aminek következtében esetükben az infúzióval kapcsolatos reakciókból adódó súlyos szövődmények nagyobb kockázatával kell számolni. Ezért ezeket a betegeket a Myozyme adása során fokozottan figyelni kell.

Immunogenitás

Az IgG-antitest képződésének a biztonságosságra és a hatásosságra gyakorolt hatását klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatali követően értékelték. A klinikai vizsgálatok során a betegek többségében IgG-antitestek termelődtek az alfa- α -glükozidáz ellen, és a szerokonverzió jellemzően a kezelést követő 3 hónapon belül következett be. Ennek megfelelően a Myozyme-mal kezelt legtöbb betegnél IgG-antitestek megjelenésére kell számítani. Összességében nem figyeltek meg összefüggést az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulása és az IgG-antitest termelődésének ideje között. Infúzióval kapcsolatos reakciók bármekkora antitesttiter-érték mellett jelentkezhetnek, megfigyelték azonban azt a tendenciát, hogy magasabb IgG-titerek mellett gyakrabban fordultak elő infúzióval kapcsolatos reakciók. A hatásosságra gyakorolt klinikai hatás többtényezős, de a tartósan magas IgG-antitesttiter befolyásoló tényező.

IOPD esetén megfigyelték, hogy nagyobb dózissal (40 mg/ttkg) kezelt betegeknél magasabb IgG-antitesttiter alakul ki. Kimutatták továbbá azt is, hogy a CRIM-státusz (Cross Reactive Immunologic Material/keresztreakciót adó immunológiai anyag) összefügg az immunogenitással és a beteg enzimpótló-kezelésre adott válaszával. A negatív CRIM státusz, ami azt jelzi, hogy nem mutattak ki endogén enzimet, kockázati tényező a magas és tartós IgG-antitesttiter kialakulásában. Ez a kockázat magasabb a CRIM-negatív betegeknél, mint a CRIP-pozitív betegeknél, és hozzájárul a rossz eredményhez. Ugyanakkor, tartósan magas IgG-antitesttiter korlátozott számú CRIM-pozitív betegeknél is előfordultak, általában nagyon alacsony endogén enzimszintek esetén.

LOPD-ben szenvedő betegek esetében, többségükben az antitesttiter stabilizálódott vagy csökkent az idő múlásával. LOPD-ben szenvedő betegeknél, a tartósan magas IgG-antitesttiter kialakulása nem gyakori. Ezért, az IgG-antitesteknek az LOPD-ben szenvedő betegekre gyakorolt hatása korlátozott.

Az IgG-antitesteket a betegek klinikai fenotípusa alapján kell monitorozni. Kifejezetten ajánlott kiindulási szérummintát venni az első infúzió előtt. IOPD-ben szenvedő betegeknél a kezelés első évében rendszeres monitorozás (például 3 havonta) majd ezt követően a klinikai eredménytől és az antitesttiter szintjétől függően további monitorozás javasolt. LOPD-ben szenvedő betegeknél, az antitestek termelődését 6 hónapon belül értékelni kell, valamint további monitorozásra is szükség lehet, ha hatásossági és biztonságossági megfontolások miatt klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél túlérzékenységi reakciók lépnek fel, alfa- α -glükózidáz és egyéb anafilaxiás mediátorokkal szemben termelődött IgE-antitest vizsgálata is végezhető. Úgy tűnik, hogy azoknál a betegeknél, akiknek szervezetében az alfa- α -glükózidáz hatására IgE-antitestek termelődnek, nagyobb az infúzióval összefüggő reakciók kialakulásának kockázata a Myozyme ismételt adása esetén (lásd 4.8 pont). Ezért ezeket a betegeket a Myozyme adása alatt szorosabb megfigyelés alatt kell tartani. Egyes IgE-pozitív betegeknél sikeresen végezték el az ismételt Myozyme-kezelést lassabb infúzió és alacsonyabb kezdődózis mellett, majd a Myozyme adagolása szoros klinikai felügyelet mellett folytatódott.

Immunmediált reakciók

Az alfa- α -glükózidázzal kapcsolatban súlyos, feltehetően immunmediált bőrreakciókról számoltak be, beleértve a kifehélyesedő és necrotizáló bőrlaesiókat (lásd 4.8 pont). Nephrosis szindrómát figyeltek meg néhány Pompe-kórban szenvedő betegnél, akiket alfa- α -glükózidázzal kezeltek és magas IgG-antitesttiterrel rendelkeztek ($\geq 102\ 400$) (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél a vesebiopszia immunkomplex-lerakódást mutatott. A kezelés megszakítása után a betegek állapota javult. Ezért a magas IgG-antitesttiterrel rendelkező betegeknél javasolt a rendszeres vizeletvizsgálat.

Alfa- α -glükózidáz adásakor figyelni kell, nem jelentkeznek-e a beteg bőrét és egyéb szerveit érintő szisztémás immunmediált reakciók okozta panaszok és tünetek. Immunmediált reakció esetén mérlegelni kell az alfa- α -glükózidáz alkalmazásának megszakítását, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Immunmediált reakció után mérlegelni kell az alfa- α -glükózidáz újbóli alkalmazásának kockázatait és előnyeit. Néhány betegnél szoros klinikai felügyelet mellett sikeresen újraindították és folytatták az alfa- α -glükózidáz-kezelést.

Immunmoduláció

Csecsemőkori kialakult (infantile-onset patients disease/IOPD), CRIM-negatív betegség esetén a klinikai vizsgálatokból és a megjelent szakirodalomból származó immunogenitási adatok arra utalnak, hogy az immuntolerancia-indukciós (ITI) kezelés alkalmazása alfa- α -glükózidáz-naiv betegeknél (profilaktikus ITI) hatásos lehet az alfa- α -glükózidáz-ellenes magas tartós antitesttiter (High Sustained Antibody Titer/HSAT) kialakulásának megelőzésében vagy csökkentésében. Kiszámú, gátló aktivitással rendelkező vagy nem rendelkező, magas tartós antitesttiterű beteg adatai korlátozott ITI terápiás hatást mutattak. Jobb terápiás eredményt figyeltek meg olyan, kevésbé előrehaladott kórképben szenvedő fiatalabb betegeknél, akik a magas tartós antitesttiter kialakulása előtt kaptak profilaktikus ITI-kezelést. Ez arra utal, hogy az immuntolerancia-indukciós kezelés korai elkezdése javíthatja a betegség kimenetelét. Az immuntolerancia-indukciós kezeléseket a beteg egyéni szükségleteihez kell igazítani (lásd 5.1 pont).

A Pompe-kórban szenvedő betegek a betegségnek a légzőizmokra gyakorolt progresszív hatásai miatt légúti fertőzések kockázatának vannak kitéve. Immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt, Pompe-kórban szenvedő betegeknél még fokozottabb lehet a súlyos fertőzések kialakulásának kockázata, ezért óvatosság ajánlott. Ezeknek a betegeknek egy részénél halálos és életveszélyes légúti fertőzéseket figyeltek meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Rekombináns emberi protein lévén az alfa- α -glükózidáz valószínűleg nem vesz részt a citokróm P450 enzimrendszer által közvetített gyógyszerkölsönhatásokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alfa-D-glükózidáz terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Myozyme-ot terhesség ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha nőbeteg klinikai állapota miatt alfa-D-glükózidáz-kezelés szükséges.

Szoptatás

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az alfa-D-glükózidáz nagyon alacsony koncentrációban választódik ki az anyatejbe. Mivel kis mértékben választódik ki az anyatejbe és rossz a biohasznosulása, így valószínűleg nincs klinikai hatása a szoptatott csecsemőre.

Emiatt, megfontolható a szoptatás a Myozyme-kezelés alatt. Elővigyázatosságból azonban, megfontolható a szoptatás felfüggesztése a kezelést követő első 24 órában.

Termékenység

Az alfa-D-glükózidáz termékenységre gyakorolt hatásának értékeléséhez túlságosan korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre. A preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen jelentős nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel infúzióval összefüggő reakcióként szédülésről, aluszékonyságról, remegésről és hypotenzióról számoltak be, ez a beadás napján befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór

A klinikai vizsgálatokban 39 olyan beteget kezeltek Myozyme-mal több mint három évig (168 hét, medián érték: 121 hét; lásd 5.1 pont), akiknél a betegség csecsemőkorban kezdődött. A legalább 2 betegnél előforduló mellékhatásokat az 1. táblázat sorolja fel szervrendszerenként csoportosítva. A mellékhatások többnyire enyhék vagy mérsékelten súlyosak voltak, és csaknem mindegyikük az infúzió alatt vagy az infúziót követően 2 órán belül jelentkezett (infúzióval kapcsolatos reakciók). Súlyos, infúzióval összefüggő reakciók, így urticaria, szörtyzörejek, tachycardia, csökkent oxigénszaturáció, bronchospasmus, tachypnoe, periorbitális ödéma, valamint hypertonia előfordulásáról számoltak be.

Késői megjelenésű Pompe-kór

Egy 78 hétig tartó, placebokontrollos vizsgálatban 90, tíz és hetven év közötti késői megjelenésű Pompe-kóros beteget 2:1 arányban randomizáltan Myozyme-mal vagy placebóval kezeltek (lásd 5.1 pont). Általánosságban azoknak a betegeknek a száma, akiknél mellékhatások vagy súlyos mellékhatások léptek fel, a két csoportban hasonló volt. A leggyakoribb megfigyelt mellékhatás az infúzióval összefüggő reakciók voltak. A placebocsoporthoz képest a Myozyme-csoportban valamivel több betegnél jelentkeztek infúzióval összefüggő reakciók (sorrendben 28%, illetve 23%). E reakciók többsége nem súlyos – enyhe vagy közepes intenzitású – volt és spontán megszűnt. A legalább 2 betegnél jelentkező mellékhatásokat az 1. táblázat tartalmazza. Négy, Myozyme-mal kezelt betegnél megfigyelt súlyos mellékhatások a következők voltak: angioedema, mellkasi panaszok, szorító érzés a torokban, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, supraventricularis tachycardia. E négy beteg közül kettőnél a mellékhatások az IgE által mediált túlérzékenységi reakciók voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

1. táblázat: A legalább két betegnél jelentett mellékhatások, valamint a forgalomba hozatalt követően, a kiterjesztett kezelési programok és a nem kontrollós klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások szervrendszerenkénti csoportosításban, gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A kis betegszám miatt a 2 betegnél jelentkező mellékhatások a gyakori kategóriába kerültek besorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás (A preferált kifejezés alapján)		További mellékhatások ⁴
		Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór ¹	Késői megjelenésű Pompe-kór ²	
				Csecsemőkorban kialakult vagy késői megjelenésű Pompe-kór
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori		Túlérzékenység	
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Izgatottság		
	Nem ismert			Izgatottság Nyugtalanóság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Remegés	Szédülés Paraesthesia Fejfájás ³	
	Nem ismert			Remegés Fejfájás Aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert			Conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia		
	Gyakori	Cyanosis		
	Nem ismert			Szívmegállás Bradycardia Tachycardia Cyanosis Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Kipirulás		
	Gyakori	Hypertonia Sápadtság	Kipirulás	
	Nem ismert			Hypertonia Hypotonia Vasoconstrictio Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Tachypnoe Köhögés		
	Gyakori		Szorító érzés a torokban	
	Nem ismert			Légzésleállás Apnoe Respiratorikus distress Bronchospasmus Sípoló légzés Garatödéma Dyspnoe Tachypnoe Szorító érzés a torokban Torokirritáció Stridor Köhögés Hypoxia

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányás		
	Gyakori	Öklendezés Hányinger	Hasmenés Hányás Hányinger ³	
	Nem ismert			Hasi fájdalom Öklendezés Dyspepsia Dysphagia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Urticaria Kiütés		
	Gyakori	Erythema Maculo-papularis kiütés Macularis kiütés Papularis kiütés Pruritus	Urticaria Papularis kiütés Pruritus Hyperhidrosis	
	Nem ismert			Periorbitális ödéma Livedo reticularis Fokozott könnytermelés Bőrkiütés Erythema Hyperhidrosis Palmar erythema Átmeneti bőrelszíneződés Hólyagok
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori		Izomgörcs Izomrángás Myalgia	
	Nem ismert			Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem ismert			Nephrosis szindróma Proteinuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz		
	Gyakori	Ingerlékenység Hidegrázás	Láz Mellkasi diszkomfort Perifériás oedema Helyi duzzanat Fáradtság ³ Forróságérzés	

	Nem ismert			Mellkasi fájdalom Arcödéma Forróságérzés Láz Hidegrázás Mellkasi diszkomfort Ingerlékenység Perifériás hidegérzés Asthenia Rossz közérzet Fázás Fájdalom az infúzió beadásának helyén Reakció az infúzió beadásának helyén Duzzanat az infúzió beadásának helyén Induratio az infúzió beadásának helyén Extravasatio az infúzió beadásának helyén Erythema az infúzió beadásának helyén Urticaria az infúzió beadásának helyén Viszketés az infúzió beadásának helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Csökkent oxigénszaturáció		
	Gyakori	Pulzusszám-emelkedés Vérnyomás-emelkedés Testhőmérséklet-emelkedés	Vérnyomás-emelkedés	
	Nem ismert			Csökkent oxigénszaturáció Pulzusszám-emelkedés vérnyomás csökkenés

¹ 2 klinikai vizsgálatban 39, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedőknél megfigyelt reakciók.

² Egy placebokontrollos klinikai vizsgálatban résztvevő 60, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő betegnél megfigyelt reakciók.

³ Azok a reakciók, amelyek késői megjelenésű Pompe-kór esetén a placebo csoportban gyakrabban fordultak elő, mint a Myozyme-csoportban.

⁴ További, a forgalomba hozatalt követően, a kiterjesztett kezelési programok és a nem kontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

A kiválasztott mellékhatások leírása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően kisszámú betegnél (<1%) életmentő beavatkozást igénylő anafilaxiás sokk és/vagy szívmegállás lépett fel a Myozyme infúzió alkalmazása

során. A reakciók rendszerint röviddel az infúzió megkezdését követően jelentkeztek. Elsősorban légúti, keringési, ödémás és/vagy bőrt érintő panaszokról és tünetekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Néhány, alfa-α-glükózidázzal kezelt betegnél az infúziót követően általában néhány napig tartó, visszatérő influenzaszerű reakciókat vagy láz, hidegrázás, izomfájdalom, ízületi fájdalom, fájdalom vagy fáradtság kombinációit figyeltek meg. A betegek többségénél sikerrel járt a kezelés megismétlése az alacsonyabb dózisú alfa-α-glükózidáz alkalmazásával és/vagy gyulladásgátló gyógyszerekkel és/vagy kortikoszteroidokkal történő premedikációval, és kezelésüket szoros klinikai felügyelet alatt tovább folytatták.

A közepes fokútól a súlyosig terjedő vagy visszatérő, infúzióval kapcsolatos reakciót mutató betegeket vizsgálták alfa-α-glükózidáz-specifikus IgE-antitestre; egyes betegeknél – köztük néhány olyan betegnél, akinél anafilaxiás reakció lépett fel – pozitív eredményt mértek.

Az alfa-α-glükózidázzal kapcsolatban nephrosis-szindrómáról, valamint súlyos, feltehetően immunmediált bőrreakciókról számoltak be, beleértve az kifehélyesedő és necrotizáló bőrlaesiókat (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során legfeljebb 40 mg/ttkg-nak megfelelő dózist adtak. Az ajánlottnál nagyobb dózisoknál vagy gyorsabb infúziós sebességnél nagyobb valószínűséggel jelentkeznek infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

Jelek és tünetek

Infúziós reakciókat jelentettek, amely az következőket foglalták magukban:

- cyanosis, tachycardia, palpitatio;
- hypoxia, dyspnoe, köhögés;
- szédülés, fejfájás, ízérvészavar;
- hypertensio, kipirulás;
- nyelvödema, hányás, hasmenés, hányinger;
- mellkasi fájdalom, kellemetlen érvés a mellkasban, szorító érvés a torokban, láz, borzongás, fázás, erythema az infúzió beadásának helyén;
- myalgia;
- erythema.

Ellátás

Túladagolás esetén az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy átmenetileg meg kell szakítani az infúzió beadását. Az alfa-α-glükózidáz túladagolásnak nincs ismert specifikus antidotuma. A betegnél figyelni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit és szükség esetén azonnal tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek.
ATC kód: A16AB07

Pompe-kór

A Pompe-kór ritkán előforduló, progresszív és fatális metabolicus myopathia, melynek becsült globális előfordulása 40 000 szülésenként egy esetre tehető. A Pompe-kór egyéb megnevezései közé tartozik a II-es típusú glikogéntárolási betegség (GSD-II), savas maltáz enzimhiány (acid maltase deficiency, AMD) és II-es típusú glycogenosis. A Pompe-kór a lizoszomális tárolási betegségek közé tartozik, mivel előidézője a természetesen előforduló lizoszomális hidroláz, a lizoszomális glikogént glükózzá bontó savas α -glükozidáz (acid α -glucosidase, GAA) hiánya. Ezen enzim hiánya következtében a különböző szövetekben—különösképpen a szívizomban, a légzőszervi és a vázizomokban glikogén szaporodik fel, ami hipertrófiás cardiomyopathia és progrediáló izomgyengeség kialakulásához vezet, ideértve a légzőszervi funkció romlását.

A Pompe-kór klinikai megjelenése olyan betegségeggyüttesként írható le, amely magában foglalja egyrészt a gyorsan előrehaladó, csecsemőkorban kialakuló betegségformát (a Pompe-kór tünetei rendszerint az első életévben jelentkeznek és esetükben igen rövid a várható élettartam), másrészt a lassabban progrediáló, későbbi életkorban kialakuló formát.

A Pompe-kór csecsemőkorban kialakuló betegségformájának jellemzője a szívben és a vázizomzatban lerakódó nagy mennyiségű glikogén, ami minden esetben gyorsan progrediáló cardiomyopathiát, általános izomgyengeséget és hypotoniát idéz elő. A motoros fejlődés gyakran teljesen leáll, ha pedig a szervezet eljut is a motoros fejlődés egyes állomásaira, ezen fejlettséget a későbbiek folyamán elveszíti. Az elhalálozás rendszerint az egyéves életkor előtti szívelégtelenség vagy légzési elégtelenség miatt következik be.

Egy retrospektív természetes lefolyású, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedőkre (n=168) kiterjedő vizsgálatban a tünetek megjelenésének életkora 2,0 hónap (medián érték), az elhalálozás életkora 9,0 hónap (medián érték) volt. A Kaplan-Meier-féle túlélési arány 12, 24 és 36 hónapos korban rendre 26%, 9% és 7% volt.

Leírtak egy atípusos, lassabban progrediáló, csecsemőkorban kialakuló Pompe-kór formát is, amelyre kevésbé súlyos cardiomyopathia, és ennél fogva hosszabb túlélés jellemző.

A Pompe-kór késői megjelenésű formája csecsemőkorban, gyermekkorban, serdülőkorban vagy akár felnőttkorban jelentkezik és sokkal kevésbé gyorsan progrediál, mint a csecsemőkorban kialakuló forma. Általában olyan mértékű maradék GAA-aktivitás jellemzi, amely elégséges a cardiomyopathia kialakulásának a megelőzéséhez, ugyanakkor a későbbi korban kialakuló Pompe-kórban szenvedőknek mintegy 4%-ánál a szívet érintő tünetek megjelenéséről számoltak be.

A Pompe-kór késői megjelenésű formájában szenvedő betegeknél progresszív myopathia jelentkezik, főként a medencetájéki és lapockatájéki proximalis izmok és különböző mértékben a légzőszervi izmok érintettek, ami végső fokon rokkantsághoz és/vagy lélegeztetési támogatás szükségességéhez vezet. A betegség időbeli lefolyása rendkívül változatos és nem előre megjósolható, egyes betegek a vázizomok és a légzőszervi izmok működésének gyors, járásképtelenséghez és légzési elégtelenséghez vezető romlásáról számolnak be, másoknál a folyamat lassabban halad előre, ismét mások esetén a vázizomzat és a légzőszervi izomzat érintettségének előrehaladása egymástól független.

Hatásmechanizmus

A feltételezés szerint a Myozyme helyreállítja a lizoszomális GAA-tevékenységet, ami a szív- és vázizomok működésének stabilizálását vagy helyreállítását eredményezi (beleértve a légzőszervi izmokat is). A vér-agy gát hatása és az enzim mérete következtében az alfa- α -glükozidáz központi idegrendszer általi felvétele nem valószínű.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór; 6 hónapos vagy fiatalabb betegekkel végzett klinikai vizsgálat
A Myozyme hatásosságát és biztonságosságát, 18, csecsemőkorban megbetegedett, nem lélegeztetett, a kezelés megkezdésekor 6 hónapos vagy annál fiatalabb beteg pivotális, randomizált, nyílt, hisztorikus adatokon alapuló kontrollós klinikai vizsgálatával értékelték. A kezeletlen hisztorikus kohortot összevetették a pivotális vizsgálatban részt vevő populációval, melyben a hisztorikus kohort a retrospektív természetes kórlefolyású vizsgálatból (n=42) származott és csecsemőkorban megbetegedett, Pompe-kórban szenvedő betegekből állt. A betegek 52 héten keresztül kéthetente egyszer véletlenszerűen vagy 20 mg/ttkg, vagy 40 mg/ttkg adagot kaptak. Minimum 52 hét után e 18 beteg közül 16 lépett tovább a kiterjesztett vizsgálatba, melynek során ugyanazzal a dózissal maximum három évig (150 hét) folytatták tovább a kezelést.

Az elsődleges végpont az életben maradó és invazív lélegeztetésre nem szoruló betegek aránya volt. Ugyanakkor nem rögzítették a kezeletlen hisztorikus kohortcsoportnál az invazív lélegeztetés nélküli túlélést, így ennek a végpontnak az összehasonlítása nem lehetséges. Ötvenkét heti kezelés után mind a 18 Myozyme-mal kezelt beteg életben volt, a 18 közül 15 invazív lélegeztetés nélkül volt életben, ugyanakkor a kezeletlen hisztorikus kohortcsoportban a 42 betegből 1 volt életben 18 hónapos korában. Két beteg meghalt, így nem kezdte meg a kiterjesztett vizsgálatot. 104 hét kezelés után a kiterjesztett vizsgálatba bevont mind a 16 beteg életben volt, és a 16-ból 10 nem szorult invazív lélegeztetésre. A vizsgálat végén (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 60-150 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 119 hét körül mozgott) a 16 betegből 14 volt életben, az életben maradó és invazív lélegeztetésre nem szoruló betegek száma pedig 16-ból 9 volt. A vizsgálat befejeződése után egy beteg halt meg, a vizsgálatból való kilépés után pedig további még egy.

A túlélési görbéknek a diagnózis időpontjától a kezeletlen hisztorikus kohorttal való összehasonlítása a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzése alapján történt. A Myozyme-mal kezelt betegek túlélése javult a kezeletlen hisztorikus kohort túléléséhez képest (lásd a 2. táblázatot).

2. táblázat: Túlélési végpont eredmények a Cox-féle regressziós modell segítségével

Kezelt betegek	Hisztorikus összehasonlító referencia	Végpont	Kezelési hatás kockázati aránya	95%-os konfidencia-intervallum	p-érték
N=18	N=42	Túlélés	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
<p>Megjegyzés: az eredmények a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzéséből származnak, amelyben a kezelés időfüggő változóként szerepel és tartalmazza a diagnóziskori életkort és a tünet jelentkezése kori életkort. A vizsgálati személyek a kezelés megkezdésekor 6 hónaposak vagy annál fiatalabbak voltak. A kezeletlen hisztorikus kohortban szereplők 1993-ban vagy később születtek.</p>					

A cardiomyopathia echocardiográfiai mutatói a bal kamrai izomtömeg (LVM) csökkenésének mérése alapján javultak. 52 hét kezelés után az LVM a kiinduláshoz képest mind a 14 olyan betegnél csökkent, akinek adatai rendelkezésre álltak, 14-ből 3 betegnél pedig a normál tartományban volt. A kezelés első éve (64–130 hét) után 8 betegnél az LVM tovább csökkent. A kezelés 104. hetében 8 beteg esetében álltak rendelkezésre az LVM eredmények, akik közül 5-nél az értékek a normál tartományba tértek vissza.

A 18 betegből a vizsgálat alatt hét mutatott javulást a motoros funkció tekintetében az Alberta Infant Motor Scale (AIMS) motoros teljesítményre vonatkozó életkor-arányos pontszámaival mérve. Ők az utolsó vizsgálati felméréskor (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 52–130 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 94 hét körül mozgott) már önálló járásra is képesek voltak. További 4 betegnél javult a motoros funkció a vizsgálat alatt, így ők az utolsó vizsgálati felméréskor (az egyes betegeknél a kezelés időtartama 78–130 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 110 hét körül mozgott) már önállóan ülni is tudtak, bár a lábukat nem tudták használni. A többi 7 betegnél nem volt klinikailag szignifikáns változás a motoros funkció tekintetében, illetve a javulás nem bizonyult

tartósnak, és az utolsó vizsgálati felmérés alkalmával (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 52–142 hét között, az átlagos utánkövetési időszak 103 hét körül mozgott) mindössze nagyon csekély motoros mozgásra voltak csak képesek.

52 hét kezelés után a testtömeg-életkor percentilis 18 betegből tizennégy esetében (77,8%) maradt szinten vagy mutatott javulást (a hármaskéntis feletti érték), a testhossz 15-ből 14 beteg (93,3%), a fejkörfogát pedig 15-ből 12 beteg (80,0%) esetében volt a hármaskéntis feletti. A kezelés másodk évében a testtömeg-percentilis 17-ből tizenöt beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 78–142 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 111 hét körül mozgott), a testhossz-percentilis 16-ból tíz beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 90–130 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 113 hét körül mozgott), a fejkörfogát-percentilis pedig a 15-ből tizenegyet beteg (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 90–130 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 110 hét körül mozgott) esetében javult tovább. A kezelés 104. hetében mind a 13 olyan beteg állapota, akinek adatai rendelkezésre álltak szinten maradt vagy javulást mutatott (a hármaskéntis feletti érték) a testtömeg-percentilis tekintetében; a testhossz, illetve a fejkörfogát pedig mind a 12 olyan beteg esetében, akinek adatai rendelkezésre álltak, a hármaskéntis feletti volt.

A hatásossági elemzések nem mutattak jelentős különbséget a 2 dóziscsoport között a túlélést, az invazív lélegeztetéstől mentes túlélést és bármilyen lélegeztetéstől mentes túlélést, az LVM-ben bekövetkező csökkenést, a növekedési paramétereket és a motoros fejlődést illetően. Mindezen eredmények alapján az ajánlott adag kéthetente 20 mg/ttkg.

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór; klinikai vizsgálat 6 hónapos és 3,5 éves kor közötti betegek körében

Egy másik nyílt klinikai vizsgálat úgyszintén a Myozyme biztonságának és hatásosságának megállapítására irányult 21 olyan betegre kiterjedően, akikre főleg a csecsemőkorban kialakult Pompe-kór nem tipikus formája volt jellemző, és a kezelés megkezdésekor életkoruk 6 hónap és 3,5 év között volt. A betegek 52 héten át kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kaptak, kivéve 8 beteget, akik legalább 26 hetes kezelést követően 40 mg/ttkg adagot kaptak. 52 hét után valamennyi betegnél tovább folytatták a kezelést összesen több mint 3 évig (168 hét; medián érték: 121 hét).

A pivotális vizsgálat elsődleges végpontja az életben maradó betegek aránya. 52 hét kezelés után a Myozyme-mal kezelt 21 beteg közül tizenhat (76,2%) volt életben. 104 hét kezelés után a 21 betegből tizennégy (66,7%) volt életben, és 1 olyan beteg volt, aki életben volt, de kilépett a vizsgálatból. Ezek az arányok a vizsgálat végéig (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 1–168 hét, az átlagos utánkövetési időszak pedig 109 hét körül mozgott) megmaradtak. A kezeletlen hisztorikus kohortcsoportban abból a 47 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak öt (10,6%) maradt életben 30 hónapos (2,5 éves) korára.

A kezelt betegek túlélését egy hasonló, kezeletlen alanyokból álló hisztorikus kohort túlélésével hasonlították össze a Cox-féle proporciónális veszélyek regressziós elemzésének segítségével (lásd a 3. táblázatot).

3. táblázat: Túlélési végpont eredmények a Cox-féle regressziós modell segítségével

Kezelt betegek	Hisztorikus összehasonlíto referencia	Végpont	Kezelési hatás kockázati aránya	95%-os konfidencia-intervallum	p érték
N=21	N=48	Túlélés	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
<p>Megjegyzés: az eredmények a Cox-féle proporcionális veszélyek regressziós elemzéséből származnak, amelyben a kezelés időfüggő változóként szerepel és tartalmazza a diagnóziskori életkort és a tünet jelentkezésekor életkort. A vizsgálati személyek a kezelés megkezdésekor 6 hónapos és 3,5 éves kor közöttiek voltak. A kezeletlen hisztorikus kohortban szereplők 1995-ben vagy később születtek.</p>					

A hatásossággal kapcsolatos további adatok szerint azon 16 beteg közül, akik a kiindulási időpontban nem szorultak invazív lélegeztetési támogatásra 7 őrizte meg ezt az állapotot a 104 heti kezelés után. A maradék 9 beteg vagy meghalt (5 beteg) vagy folyamatos invazív lélegeztetésre szorult (4 beteg). A kiindulási időpontban invazív lélegeztetési támogatásra szoruló mind az 5 beteg a vizsgálat egész folyamán továbbra is lélegeztetési támogatásra szorult (4 beteg túlélte a 104 hetet, egy beteg meghalt).

52 hét kezelés után az LVM a kiinduláshoz képest mind a 12 olyan betegnél csökkent, akinek adatai rendelkezésre álltak, és 12-ből hat esetben visszatért a normál tartományba. A kezelés első éve (58--168 hét) után az LVM abból a 12 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak kilenc esetben tovább csökkent. A kezelés 104. hetében abból a tíz betegből, akinél mérhető volt az LVM 9 esetben normalizálódott az érték.

52 hét kezelés után abból a 8 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak, 3 esetben javult a motoros funkció a kiinduláshoz képest a nyers pontszámok és AIMS életkor-arányos kiindulási pontszámai alapján. Abból a 11 betegből, akinek adatai rendelkezésre álltak, hatnál az 52. hét után is tovább javult a motoros funkció (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 58-168 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 121 hét körül mozgott) beleértve 3 járóbeteget, valamint 3 olyan beteget, akik az utolsó vizsgálati vizit alkalmával kizárólag ülni tudtak. A maradék öt beteg nem mutatott további jelentős változás a motoros fejlődés terén az 52. héthez képest (az egyes betegeknek a kezelés időtartama 104-168 hét között, az átlagos utánkövetési időszak pedig 140 hét körül mozgott) beleértve négy olyan beteget, akinél semmilyen értékelt pozícióban nem volt jelentős változás a motoros funkció tekintetében és azt az egy beteget, aki az utolsó vizsgálati vizit alkalmával is csak ülni tudott.

A csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő, Myozyme-mal kezelt betegek túlnyomó többsége javulást mutat a kardiális funkció, valamint a növekedési paraméterek fenntartása vagy javulása terén. Ugyanakkor nagyobb változatosság tapasztalható a kezelésre adott motoros és respirációs válaszok tekintetében.

A motoros fejlődést mutató, csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedők a kiindulási időpontban a négyfejű izomban mért motoros funkciót és alacsonyabb glikogéntartalmat nagyobb mértékben őrizték meg. Figyelemreméltó, hogy a jobb motoros eredményt mutató betegek nagyobb részénél mutatkozott stabilitás vagy javulás a fejlődési paraméterekben (tömeg), miközben a betegek túlnyomó többségénél az LVM Z-értékek változásainak mérése alapján a cardiomyopathia visszafejlődött, motoros eredményeiktől vagy kiindulási értékeiktől függetlenül.

Az adatok együttevén arra utalnak, hogy a betegség korai stádiumában történő felismerés és kezelés alapvető fontosságú tényező lehet ezen csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő betegek esetén a lehető legjobb eredmény elérése szempontjából.

IOPD (csecsemőkorban kialakult Pompe-kór) immuntolerancia-indukciós kezelése

Immuntolerancia-indukciós kezelés és alfa-*glükoszidáz* alkalmazását 1 klinikai vizsgálatban és 1, a kezelés megkezdésekor enzimpótló terápiában nem részesülő, ERT (enzyme replacement therapy)-naiv betegek körében végzett) retrospektív kórlap-felülvizsgálatban, valamint 1, az ITI-kezelés megkezdésekor már alfa-*glükoszidáz*-kezelésben részesülő betegeknél végzett klinikai vizsgálatban értékelték.

Egy, a Duke központban végzett, retrospektív kórlap-felülvizsgálat során 21 CRIM-negatív IOPD-beteget azonosítottak, közülük 19-en nem részesültek enzimpótló kezelésben az ITI-kezelés megkezdése előtt (ERT-naiv betegek). A 21 betegből 16 volt életben e vizsgálat befejezésekor, esetükben az enzimpótló kezelés megkezdésétől az utolsó értékelésig eltelt idő mediánja 44,6 hónap volt (tartomány: 5,7-105,47); 5 beteg meghalt légzési elégtelenség és a betegség progressziója következtében, mindannyian ERT-naiv betegek voltak az ERT + ITI kezelés megkezdésekor. Az azonos kezelési protokollal, későbbi életkorban kezelésbe vont betegekhez képest tendenciaszerűen jobb volt a túlélési arány a fiatalabb korban diagnosztizált és korán kezelésbe vont betegeknél, illetve azoknál, akik az ERT-kezelés megkezdésével egyidejűleg részesültek ITI-kezelésben. A klinikai adatok igazolták, hogy a profilaktikusan adott ITI megelőzi vagy csökkenti az alfa-*glükoszidáz*-ellenes antitestek időbeli megjelenését, ami fenntarthatja az ERT-kezelés klinikai előnyét és javíthatja a csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő, CRIM-negatív betegek túlélését.

Késői megjelenésű Pompe-kór; pivotális klinikai vizsgálat

A Myozyme biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték 90, a kezelés megkezdésének időpontjában tíz és hetven év közötti késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő és korábban enzimpótló terápiában nem részesülő betegnél. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a 78 héten át (18 hónap) kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot (n = 60), illetve placebót (n = 30) kapó csoportokba.

A két elsődleges hatásossági végpont a 6 perc alatt gyalog megtett (méterben mért) távolság (6 perces járásteszt, 6MWT) és az ülő helyzetben előre jelzett FVC (forszírozott vitálkapacitás) % volt. Hetvennyolc hét után a placebót kapó betegekhez képest a Myozyme-mal kezelt betegek esetében láthatóan javult a 6MWT teszttel mért legyalogolt távolság, és stabilizálódott az előre jelzett FVC% alapján mért légzésfunkció. A 6 perc alatt legyalogolt távolság átlagosan 15,0 méterrel nőtt a Myozyme-mal kezelt betegeknél, és átlagosan 7,5 méterrel csökkent a placebóval kezelt betegeknél, ami a Myozyme kezelés hatásosságának statisztikai szignifikanciáját jelzi a placebóhoz képest ($p=0,0283$). Az előre jelzett FVC% a Myozyme-mal kezelt csoportban átlagosan 0,0%-kal változott, a placebóval kezelt csoportban pedig 3%-kal csökkent, ami a Myozyme-kezelés hatásosságának statisztikai szignifikanciáját jelzi a placebóhoz képest ($p=0,0026$). Az eredmények részletezése a 4. táblázatban található.

4. táblázat: A kiinduláshoz viszonyított változás: hatásossági végpontok a placebokontrollos vizsgálatban

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
6 perces járásteszten megtett távolság (méter)			
Kezelést megelőző kiindulási érték	Átlag ± szórás Medián	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. hét/Utolsó megfigyelés	Átlag ± szórás Medián	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Változás a kiinduláshoz képest a 78. hétig/Utolsó megfigyelésig*	Átlag ± szórás Medián	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney próba	p-érték	0,0283	
Forszírozott vitálkapacitás (Az előrejelzett normálérték százaléka)			
Kezelést megelőző kiindulási érték	Átlag ± szórás Medián	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. hét/Utolsó megfigyelés	Átlag ± szórás Medián	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Változás a kiinduláshoz képest a 78. hétig/Utolsó megfigyelésig*	Átlag ± szórás Medián	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney próba	p-érték	0,0026	
*Egy beteget, akinél nem álltak rendelkezésre a vizsgálat megkezdése utáni adatok, kizártak az elemzésekből.			

Késői megjelenésű Pompe-kór; egyéb klinikai vizsgálatok és elemzések

A Myozyme-mal négy független, nyílt, egykarú, a vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatot folytattak:

- egy hollandiai vizsgálatba 102, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, 5 év (60 hónap) medián időtartamú követéssel,
- az olaszországi vizsgálatba 74, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, legfeljebb 48 hónapos követéssel,
- a németországi vizsgálatba 38, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, 36 hónapos követéssel,
- a másik hollandiai vizsgálatba 69, késői megjelenésű Pompe-kóros beteget vontak be, 23 hónap medián időtartamú követéssel.

Ez a négy klinikai vizsgálat a Myozyme motoros funkciót stabilizáló vagy javító és a légzésfunkciót stabilizáló hatására utalt, ami a 102, késői megjelenésű Pompe-kóros beteggel végzett hollandiai vizsgálatban 5 évig fennállt.

A fent említett, 69 késői megjelenésű Pompe-kóros beteggel végzett hollandiai vizsgálatban a Myozyme hatására javulás mutatkozott az izomerőben. Ugyanakkor a motoros funkció csak a toloszékhez nem kötött betegeknél és a kevésbé kifejezett izomgyengeségben szenvedő betegeknél javult.

Az izomerőre kifejtett javulás igazoltan 5 évig fennállt a 102, késői megjelenésű Pompe-kóros beteggel végzett hollandiai vizsgálatban.

Két további, Myozyme-mal végzett 24 hónapos követésű nyílt klinikai vizsgálat során tíz, súlyos, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő (középsúlyos–súlyos motoros károsodásban szenvedő és

légzéstámogatásban részesülő) beteg a motoros- és légzésfunkciójának felmérésekor változó reakciót mutatott, amely leginkább mérsékelt javulást jelentett (AGLU03105, AGLU04107).

Az egyik nyílt klinikai vizsgálat során a Myozyme biztonságosságát és hatásosságát értékelték 5 olyan betegre kiterjedően, akiknél későbbi korban alakult ki a Pompe-kór és a kezelés megkezdésekor életkoruk 5 és 15 év között volt (AGLU02804). A betegek 26 héten át kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kaptak. Minden beteg ambulánsan kezelhető volt és egy beteg kivételével egyikük sem szorult semmilyen lélegeztetési támogatásra (1 beteg éjszakánként nem invazív lélegeztetésre szorult). Azon 3 beteg közül, akiknél a felvétel/kiindulási időpont idején a tüdők számottevő érintettsége volt megállapítható (ülő helyzetben az előre jelezhető forszírozott kilégzési vitálkapacitás 58–67% volt), a 26. hétre 2 beteg klinikailag értékelhető, ülő helyzetben mért (+11,5% és 16,0% között változó) FVC-javulást mutatott. A motoros funkciók értékelése eltérő eredményt mutatott.

10, későbbi korban kialakult, előrehaladott Pompe-kórban szenvedő, (azaz 10-ből 10 esetben tolösztékhez kötött és 10-ből 9 esetben lélegeztetésre szoruló) 9–54 éves beteget 6 hónap és 2,5 év közötti időtartamon át kéthetente egyszer 20–40 mg/ttkg alfa- α -glükózidázzal kezeltek a kiterjesztett gyógyszer-hozzáférési program keretein belül. A betegekben megfigyelt pulmonológiai előnyök közül megemlíthető az egyik betegben mért, klinikailag számottevő 35%-os FVC-javulás, továbbá 2 beteg esetén a lélegeztetési támogatást szükségessé tevő órák számának lényeges csökkenése. A kezelés motoros funkcióra gyakorolt előnyei közé tartozott az elvesztett motoros készségek néhány beteg esetén megfigyelt visszanyerése. Csak egy betegnek sikerült megszabadulnia a tolöszték használatától. Ebben a betegcsoportban a motoros funkció tekintetében ugyancsak megfigyelhető volt a reagálásbeli változatosság.

Késői megjelenésű Pompe-kór; betegek által jelentett eredmények

A Nemzetközi Pompe Szövetség (International Pompe Association, IPA)/ Hollandiai Erasmus Orvosi Központ (Erasmus Medical Center) Pompe betegségekre vonatkozó felmérése a Myozyme évente gyűjtött betegeredményekre gyakorolt hatását értékelte:

- A Myozyme szignifikánsan csökkentette a kerekesszékhez való kötöttség kialakulásának kockázatát: az utánkötés bármely időpontjában a kerekesszékhez való kötöttség kialakulása kevésbé volt valószínű a kezelt, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő betegeknek a nem kezelt betegekkel összehasonlítva (relatív házard: 0,36; 95%-os CI: 0,17; 0,75 a 198 beteget bevonó, 5 éves medián utánkötésű vizsgálatban). Légzéstámogatásra gyakorolt hatást nem igazoltak ebben a vizsgálatban.
- 3 éves Myozyme-kezelést követően 163 felnőtt betegnél a fáradtság súlyosságát jelző skála átlagos pontszáma (Fatigue, Severity Scale, FSS) szignifikáns ($p < 0,001$), 0,13 pontos éves javulást mutatott, azt igazolva, hogy ebben a vizsgálatban a kezelés csökkentette a fáradtságot. A Myozyme-kezelés előtt (medián utánkötési idő: 4 év) az FFS-pontszám stabil, körülbelül 5,3 pont volt.
- A Myozyme javította és stabilizálta az egészséggel kapcsolatos életminőséget, és biztosította 174 felnőtt beteg részvételét, 4 éves medián utánkötési idővel (tartomány: 0,5–8 év), a kezelés előtt és után is.
 - A kezelés előtti rosszabbodást (-0,73 pont/év; 95%-os CI: -1,07; -0,39) követően, a Myozyme-kezelés első 2 évében a betegek által kitöltött, általános életminőséget mérő, 36 kérdéses, SF-36 (Short Form Health Survey) kérdőívek kezelőorvos által összesített mérőszáma javult (1,49 pont/év; 95%-os CI: 0,76; 2,21) majd ezt követően stabil maradt.
 - A kezelés előtti rosszabbodást (-0,49 pont/év; 95%-os CI: -0,64; -0,34) követően, a Myozyme-kezelés alatt stabilizálódott a Rotterdam Fogyatékosági Skála (Rotterdam Handicap Scale, RHS) pontszáma (-0,02 pont/év; 95%-os CI: -0,17; 0,13).

Végül, a késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő, 102 felnőtt beteggel végzett hollandiai, 5 éves, prospektív vizsgálatban, a Myozyme mindennapi tevékenységekre gyakorolt hatását mérték a Rasch-féle Pompe-specifikus aktivitási skálával (Rasch-Built Pompe-Specific Activity, R-PACT). Az 5 éves kezelés során az R-PACT-pontszám 3,6 százalékpontot ($p=0,004$) javult a kiinduláshoz képest, ami azt mutatja, hogy a Myozyme előnyös ezeknél a betegeknél.

Pompe-nyilvántartás

Az orvosi és egészségügyi ellátásában tevékenykedő szakembereket arra biztatjuk, hogy a Pompe-kórral diagnosztizált betegeket regisztrálják a „Pompe-nyilvántartásban” a www.registrynxt.com honlapon. Ebben a nyilvántartásban a betegek adatait név nélkül gyűjtik. A „Pompe-nyilvántartás” célkitűzései közé tartozik a Pompe-kór megértése és a betegeknek, valamint az enzimpótló terápiára adott időbeli válaszaiknak a megfigyelése, melynek végső célja az adott betegekre vonatkozó klinikai eredmények javítása.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Csecsemőkorban kialakult Pompe-kór

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy 18 betegre kiterjedő pivotális vizsgálat során értékelték 15 olyan beteg esetén, akiknél csecsemőkorban alakult ki a Pompe-kór (a kezelés megkezdésekor mindannyian 6 hónaposnál fiatalabbak voltak). Ezek a betegek 20 mg/ttkg vagy 40 mg/ttkg alfa- α -glükózidáz-adagokat kaptak körülbelül 4–6,5 órás infúzió formájában, az adag nagyságától függően.

Eloszlás és elimináció

A Myozyme első és hatodik infúziója után az átlagos plazmacsúcskoncentráció (C_{max}) a 20 mg/ttkg és a 40 mg/ttkg adagot kapó csoportoknál 178,2–263,7 $\mu\text{g/ml}$ volt, az adag nagyságától függően. A plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület (AUC_{∞}) átlaga 977,5 és 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ között változott a 20 mg/ttkg és a 40 mg/ttkg adagot kapó csoportok esetén. Az átlagos plazma-clearance (CL) 21,4 ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban (V_{ss}) 66,2 ml/kg volt mindkét dóziscsoport esetén, csekély, 15% illetve 11%-os egyedi eltérésekkel. Az átlagos plazma eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) mindkét dóziscsoport esetén 2,75 óra volt.

Linearitás/nonlinearitás

A farmakokinetikai paraméterek dózisfüggőek voltak, és a kezelés ideje alatt nem változtak.

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy másik vizsgálat keretében is értékelték 21 betegnél, akiknél csecsemőkorban alakult ki a Pompe-kór (a kezelés megkezdésekor életkoruk 6 hónap és 3,5 év között volt). A vizsgálat során az alfa- α -glükózidázt 20 mg/ttkg adagban kapták. Tizenkét betegnél – a rendelkezésre álló adatok alapján – az AUC_{∞} és a C_{max} értékek megközelítőleg azonosak voltak a pivotális vizsgálat során 20 mg/ttkg adaggal kezelt csoportnál megfigyelt értékekkel. A kb. 2-3 órás $t_{1/2}$ -höz szintén hasonló értékeket mértek ebben a betegcsoportban is.

Késői megjelenésű Pompe-kór

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy olyan vizsgálat során is értékelték, amelybe 5 olyan, 6 és 15 év közötti életkorú beteget vontak be, akik késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedtek. Ezek a betegek a vizsgálat során kéthetente egyszer kaptak 20 mg/ttkg alfa- α -glükózidázt. Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikai profilját illetően nem volt különbség a juvenilis késői megjelenésű és a csecsemőkorban kialakult Pompe-kórban szenvedő betegek között.

Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikáját egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban résztvevő 32, huszonegy és hetven év közötti, késői megjelenésű Pompe-kórban szenvedő, kéthetente egyszer 20 mg/ttkg Myozyme-ot kapó beteg populációs analízisével tanulmányozták. Az AUC és C_{max} hasonló volt a 0., 12. és 52. heti vizsgálatok alkalmával, ami azt jelzi, hogy az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikája nem volt időfüggő (5. táblázat).

Eloszlás és elimináció

5. táblázat: Az alfa- α -glükózidáz farmakokinetikája egyszeri adag után, valamint 12 és 52 hetes terápiát követően

Paraméter	0. hét	12. hét	52. hét
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{ó/ml}$)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL ($\text{ml}/\text{ó}/\text{kg}$)	$8,1 \pm 1,8$	$8,9 \pm 2,3$	$8,2 \pm 2,4$
Vss (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Hatékony felezési idő (ó)	$2,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$

Nem volt elegendő bizonyíték arra, hogy az alfa- α -glükózidáz elleni IgG-antitestek befolyásolják a farmakokinetikát. Magasabb átlag clearance-, alacsonyabb átlag AUC_{∞} , és alacsonyabb átlag C_{max} -értékeket mértek 5 olyan betegnél, akinél az enzim celluláris felvételének gátlása tekintetében pozitív eredményeket mértek. Nem volt azonban látható összefüggés a felvétel gátlása és a kombinált elsődleges hatásossági végpontok között (lásd 4.4. pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, az egyszeri, illetve ismételt dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Egerekkel és nyulakkal végzett embryofoetalis vizsgálatban semmilyen jelentős negatív hatásra utaló eredményt nem kaptak az embryofoetalis fejlődés tekintetében, és semmilyen jelentős negatív hatásra utaló eredményt nem kaptak az egér fertilitását és a korai embrionális fejlődést elemző vizsgálatokban. A nyulakkal végzett, embryofoetalis fejlődést elemző vizsgálatban a difenhidraminnal együtt, napi 10–40 mg/ttkg adagban adott Myozyme alkalmazását követően, a terápiához kapcsolódóan emelkedett vetelési- és koraszülési incidenciát figyeltek meg. Ez a hatás részben az anyai toxicitásnak volt tulajdonítható, mivel az anyaállatok táplálékfelvételének és testsúlyának jelentős csökkenését figyelték meg.

40 mg/ttkg intravénás Myozyme másnaponta egyszer, difenhidraminnal egyidejűleg, az organogenezistől a szoptatás végéig történő alkalmazása megnövelte az utódok mortalitását a szoptatási időszakban, egereknél. Egyéb az értékelt paraméterek bármelyikére gyakorolt hatást nem figyeltek meg, ideértve a klinikai megfigyeléseket vagy testtömegnövekedést az F1 generációs utódokban. Ezenkívül, nem figyeltek meg az ivarérésre, a tanulásra vagy az emlékezőképességre, vagy az élő utódok létrehozásának képességére gyakorolt hatást az F1 generációs egereknél.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339)
poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását, 2–8 °C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C-on) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg por, szilikonos butil dugóval és alumínium védőkoronggal ellátott, műanyag lepattintható kupakos, átlátszó I. típusú injekciós üvegben. Kiszerelési egységek: dobozonként 1, 10 vagy 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Myozyme-ot injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani és intravénás infúzió formájában kell beadni. A feloldást és hígítást a helyes gyakorlati eljárások, különösen az asepsisre vonatkozó szabályok szerint kell végrehajtani.

Mivel a készítmény fehérjetermészetű anyagot tartalmaz – a feloldást követően és később az infúziós zsákban – részecskék képződhetnek. Ezért a beadás során 0,2 mikronos, alacsony fehérjekötő-képességű beépített szűrőt kell alkalmazni. Kimutatták, hogy a 0,2 mikronos beépített szűrő eltávolítja a látható részecskéket, és alkalmazásával nem csökken sem a fehérje mennyisége, sem annak aktivitása.

Határozza meg az adott beteg adagolási rendje (mg/ttkg) alapján, hogy hány darab injekciós üveg tartalmát kell feloldania, majd vegye ki a megfelelő mennyiségű injekciós üveget a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletűre melegedni őket (kb. 30 perc). Az egyes Myozyme injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

Alkalmazzon aszeptikus eljárást

Feloldás

Minden egyes 50 mg-os Myozyme injekciós üveg tartalmát 10,3 ml injekcióhoz való vízben oldjon fel. Az injekcióhoz való vizet lassan, az injekciós üveg falára csepegtetve adja hozzá, és ne közvetlenül a liofilizált porra adagolja. Az egyes injekciós üvegeket óvatosan döntse meg és forgassa. Ne fordítsa meg, ne mozgassa körkörösén és ne rázza az üveget! Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga színű, mennyisége 10,5 ml, és 5 mg enzimet tartalmaz milliliterenként. Amennyiben az oldat részecskéket tartalmaz, az vékony fehér szálak vagy áttetsző rostok formájában látható. Az elkészített oldatokat haladéktalanul vegye szemügyre, nem látható-e bennük szemcsés anyag vagy elszíneződés. Ne használja fel az oldatot, amelyben a közvetlen ellenőrzés során a fent leírtaktól eltérő szemcsés idegen anyag vagy elszíneződés látható. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 6,2.

A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani (lásd alább).

Hígítás

A fentiek szerint elkészített oldat az injekciós üvegben milliliterenként 5 mg alfa-alglükozidázt tartalmaz. A feloldott mennyiség elegendő ahhoz, hogy az injekciós üvegből pontosan ki lehessen

venni 10,0 ml (50 mg-nak megfelelő mennyiségű) oldatot. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani az alábbiaknak megfelelően: az egyes injekciós üvegekből lassan vegyen ki akkora mennyiséget, amennyi a beteg adagjának megfelel. Az alglükózidáz ajánlott végleges koncentrációja az infúziós zsákban 0,5–4 mg/ml. Távolítsa el az infúziós a levegőt. Ugyancsak távolítsa el a zsákból annyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, amennyi feloldott Myozyme-ot fog a helyére tölteni. Lassan fecskendezze a feloldott Myozyme-ot közvetlenül a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióba. A hígított oldat elegyítéséhez óvatosan fordítsa meg, vagy két tenyere között mozgassa az infúziós zsákot. Ne rázza vagy mozgassa túlzottan az infúziós zsákot.

A kész infúziós oldatot az elkészítés idejétől számítva a lehető legrövidebb időn belül be kell adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/333/001-003

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. március 29.

A forgalombahozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2011. február 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag) gyártóinak neve és címe

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham,
MA 01701, Amerikai Egyesült Államok
Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgium

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (Marketing Authorisation Holder, MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol az alfa- α -glükózidát forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja, kiadja vagy beadja az alfa- α -glükózidát, szakmai szervezeteken keresztül megkapja a következő oktatási csomagot:

- Egészségügyi szakembereknek szóló biztonságossági információs csomag

- Az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos útmutató egészségügyi szakemberek számára

Az egészségügyi szakembereknek szóló biztonságossági információs csomagnak az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Oktatóanyag, amely segíti az egészségügyi szakembert a következő biztonságossági aggályok kezelésében: infúziós reakciók, ideértve a túlérzékenységet és az anafilaxiás reakciókat is, akár jár IgG- és IgE-antitest termelődésével, akár nem; immunmediált mellékhatások és immunogentiás, amelyek a terápiás válasz elmaradásához vezetnek (tartósan magas IgG-antitesttiterek és neutralizáló antitestek).
- A szűrővizsgálatokra vonatkozó ajánlások:
 - Kifejezetten ajánlott kiindulási szérummintát venni az első infúzió előtt.
 - Az immunglobulin G- (IgG) antitesttiteret rendszeresen monitorozni kell, és ha a betegnél nincs terápiás válasz, akkor meg kell fontolni a gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibody, ADA) meghatározását.
 - A kezelt betegeknél, gátló-antitest meghatározásra is szükség lehet, ha a folyamatos Myozyme-kezelés ellenére a kezelés klinikailag kedvező hatásának csökkenését észlelik.
 - Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az allergiás reakciók kockázata, meg kell fontolni a nemkívánatos eseményekkel összefüggő immunológiai irányú vizsgálatot, ideértve az IgG és IgE ADA meghatározást.
 - A nemkívánatos eseményekkel összefüggő immunológiai eltérések vizsgálatát azoknál a betegeknél is meg kell fontolni, akiknél túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakcióra utaló, közepesen súlyos/súlyos vagy ismételt előforduló infúziós reakciók jelentkeznek.
- A szűrővizsgálatokkal kapcsolatos gyakorlati tanácsok és elérhetőségek
 - A szűrővizsgálatok leírása: elérhető vizsgálatok, milyen esetekben javallott a vizsgálat, mintavételi módszer, a vizsgálat gyakorisága, a mintavétel időpontja.
 - A szűrővizsgálat menete: a speciális vizsgálati kérés lépéseit összefoglaló ábra az egészségügyi szakemberek részére.

Az egészségügyi szakembereknek szóló, az infúzió otthoni alkalmazásával kapcsolatos útmutatónak az alábbi legfontosabb biztonsági információkat kell tartalmaznia annak érdekében, hogy segítse (a Myozyme-ot felíró és/vagy beadó) egészségügyi szakembert a Myozyme-ot az otthonában alkalmazó beteg ellátásában:

- Információk a Myozyme-ot felíró orvos számára:

- Az infúzió otthoni beadásának követelményei és azok megszervezése, ideértve a felszerelést, a premedikációt és a sürgősségi ellátást.
- Az infúzió otthoni beadására való alkalmasság megállapításának kritériumai

- Információk a Myozyme-ot beadó egészségügyi szakember számára:

A beteg orvosi vizsgálata az infúzió otthoni beadása előtt.

- Az infúzió otthoni beadásának követelményei és azok megszervezése, ideértve a felszerelést, a premedikációt és a sürgősségi ellátást.
- A Myozyme elkészítésének és beadásának leírása, ideértve az elkészítést, a feloldást, a hígítást és a beadás minden lépését.
- Az infúziós reakciók jeleivel és tüneteivel kapcsolatos információk és ezek jelentkezése esetén a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások.

Az infúzió otthoni alkalmazásával kapcsolatos útmutató betegek/gondozók számára

A betegeknek/gondozóknak szóló útmutatónak az alábbi legfontosabb biztonsági információkat kell tartalmaznia:

- Az infúziós reakciók jeleivel és tüneteivel kapcsolatos információk és ezek jelentkezése esetén a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások.

- Az infúziós napló az infúziók beadásának feljegyzésére, valamint a gyógyszer okozta infúziós reakciók dokumentálására szolgál, ideértve az allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat az infúzió beadása előtt, alatt és után.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
alfa-alglükózidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg alfa-alglükózidázt tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa-alglükózidázt tartalmaz és hígítás után a koncentráció 0,5-4 mg/ml között változik.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
mannit (E421)
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339)
dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339)
poliszorbát 80 (E433)
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg
por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
10 injekciós üveg
por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
25 injekciós üveg
por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását 2 – 8°C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni!

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
alfa-alglükózidáz
Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Sanofi B.V.-NL

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

alfa-αglükózidáz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Myozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Myozyme alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Myozyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Myozyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Myozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Myozyme az igazoltan Pompe-kórral diagnosztizált felnőttek, gyermekek és serdülők kezelésére használatos minden életkorban.

A Pompe-kórban szenvedők szervezete nem termel eleget az alfa-glükózidáz nevű enzimből. Ez az enzim felelős a glikogénszint (egy szénhidrát fajta) szabályozásáért. A glikogén energiát biztosít a szervezet számára, azonban Pompe-kór esetén a glikogénszint túlságosan megemelkedhet.

A Myozyme egy alfa-αglükózidáz nevű mesterséges enzimet tartalmaz, amely pótolja a Pompe-kór miatt hiányzó természetes enzimet.

2. Tudnivalók a Myozyme alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Myozyme-et:

Ha életveszélyes allergiás (túlérzékenységi) reakciókat tapasztalt az alfa-αglükózidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére és a gyógyszer újbóli adása sem sikerült jól. Az életveszélyes allergiás reakciók tünetei közé tartozik, de nem kizárólagosan, az alacsony vérnyomás, a nagyon magas szívfrekvencia, a légzési nehézség, a hányás, az arc feldagadása, a csalánkiütés vagy a kiütés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Ha Önt Myozyme-mal kezelik, előfordulhat, hogy a gyógyszer beadása alatt vagy az infúziót követő órákban infúzióval összefüggő reakciók lépnek fel Önnél. Az ilyen reakciók olyan különböző tünetekből tevődnek össze, mint az alacsony vérnyomás, kellemetlen mellkasi érzés, szorító érzés a torokban, az arc, ajkak vagy nyelv duzzanata (angioödéma), csalánkiütés (urtikária), szédülés, kiütés, bőrviszketés, hányinger, hányás, köhögés és hörgőgörcs (az infúzióval összefüggő reakciók teljes felsorolását lásd a 4. pontban). Az infúzióval összefüggő reakció néha nagyon súlyos is lehet. Ha ilyen reakció jelentkezését észleli, **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához**. Előfordulhat, hogy az allergiás reakció megelőzésére előkezelési gyógyszereket (például antihisztaminokat, és/vagy kortikoszteroidokat) vagy lázcsillapítókat kell kapnia.

Egyes vizsgálatokban az orvosok gyógyszereket használtak az immunrendszer elnyomására, hogy ezáltal csökkenjen az ellenanyagok termelődése. Mivel Ön Pompe-kórban szenved, fennáll annak a kockázata, hogy súlyos légúti- vagy tüdőfertőzést kap. Ezeknek a gyógyszereknek az immunrendszer elnyomására való használata tovább növelheti ezt a kockázatot.

Ha súlyos fekélyes elváltozásokat észlel a bőrén, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát. Ha alsó végtagjain vagy testszerte jelentkező vizenyőt (ödémát) észlel, tájékoztassa kezelőorvosát.

Kezelőorvosának mérlegelnie kell a Myozyme adásának felfüggesztését és a megfelelő orvosi ellátás megkezdését. A Myozyme újbóli alkalmazásának előnyeit és kockázatait kezelőorvosának kell mérlegelnie.

Egyéb gyógyszerek és a Myozyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Myozyme terhes nők körében történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak a tapasztalatok. A Myozyme a terhesség ideje alatt nem alkalmazható, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Ha Ön szoptat, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Korlátozott számú tapasztalat arra utal, hogy a Myozyme nagyon kis mennyiségben átjut az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre gyakorolt hatás nem várható. Ezért a kezelés alatt megfontolható a szoptatás. Ugyanakkor, beszélje meg kezelőorvosával, hogy elővigyázatosságból felfüggeszse-e a szoptatást 24 órára a Myozyme minden adagjának beadása után. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Myozyme infúzió beadása után rövid ideig a gépjárművezetés vagy a gépekkel végzett munka során legyen óvatos, mert szédülést, aluszékonyságot, remegést, és/vagy alacsony vérnyomást tapasztalhat.

A Myozyme nátriumot tartalmaz

A gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Myozyme-ot?

A Myozyme-ot a Pompe-kór kezelésében tapasztalatokkal rendelkező orvos felügyelete mellett adják be Önnek.

Az adagot az Ön testtömege alapján határozzák meg. A Myozyme ajánlott adagja testtömegkilogrammonként 20 mg. Ezt kéthetente egyszer adják be Önnek.

Az infúzió otthoni beadása

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek az otthonában adják be a Myozyme infúziót, ha ez az Ön esetében biztonságos és kényelmes. Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél a Myozyme infúzió beadása során, az otthoni infúziót beadó személyzet leállíthatja az infúziót és megfelelő orvosi kezelést indíthat.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A Myozyme gyermekeknél és serdülőknél javasolt adagolása azonos a felnőttekével.

Használati utasítások

A Myozyme-ot a vénába juttatva (intravénás infúzió formájában) adják be. A készítmény por formában kerül forgalomba, amelyet beadás előtt steril vízzel kevernek össze.

Ha az előírtnál több Myozyme-ot alkalmazott

Ha az ajánlottnál nagyobb adagban vagy gyorsabb infúziós sebességgel alkalmazták Önnél a Myozyme-ot, infúziós reakciókat tapasztalhat. Az ilyen reakciónak az alábbi tünetei lehetnek:

- a bőr és az ajkak kékes elszíneződése a test szöveteinek oxigénhiánya miatt, gyorsabb szívverés, szívdobogásérzés;
- nehézlégzés, köhögés;
- szédülés, fejfájás, ízérzészavar;
- magasvérnyomás, kipirulás;
- duzzanat a nyelvben, hányás, hasmenés, hányinger;
- mellkasi fájdalom, kellemetlen érzés a mellkasban, szorító érzés a torokban, láz, borzongás, fázás, bőrpír az infúzió beadásának helyén;
- izomfájdalom;
- a bőr kipirosodása.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ilyen reakciót tapasztal (lásd 2. pont). Az infúzió sebességét csökkenteni fogják vagy átmenetileg megszakítják az infúzió beadását és szükség esetén megfelelő kezelést alkalmaznak Önnél.

Ha elfelejtette alkalmazni a Myozyme-ot

Ha egy infúziót kihagyott, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások főként a gyógyszer beadása alatt vagy nem sokkal utána jelentkeztek („infúzióval kapcsolatos hatások”). Az infúzióval kapcsolatos reakciók némelyike súlyos vagy életveszélyes volt. Egyes betegek esetében életveszélyes reakciók, így nagyon súlyos, kiterjedt allergiás reakciók és anafilaxiás sokk előfordulásáról számoltak be. Az ilyen reakciók tünetei közé tartozik az alacsony vérnyomás, a nagyon magas szívfrekvencia, a légzési nehézség, a hányás, az arc, ajkak vagy nyelv feldagadása, a csalánkiütés vagy a kiütés. Egyes betegek influenzaszerű tünetek formájában tapasztalták az infúzióval kapcsolatos mellékhatásokat, és amelyek az infúzió befejezése után még néhány napig fennálltak.

Ha ilyen reakció jelentkezését észleli, kérjük, **haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.** Előfordulhat, hogy az allergiás reakció megelőzésére előkezelési gyógyszereket (például antihisztaminokat, és/vagy kortikoszteroidokat) vagy lázcsillapítókat kell kapnia.

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- Csalánkiütés
- Kiütés
- Emelkedett szívfrekvencia
- Arc kipirulása
- Láz vagy hőemelkedés
- Köhögés
- Megnövekedett légzésszám
- Hányás
- Csökkent oxigénszint a vérben

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- Sápadság
- Megemelkedett vagy magas vérnyomás
- A bőr kékes elszíneződése
- Hidegrázás
- Izgatottság

- Remegés
- Fejfájás
- Bizsergés
- Az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom vagy helyi reakció
- Szédülés
- Ingerlékenység
- Bőrviszketés
- Öklendezés
- Az arc, a garat feldagadása, illetve az arc, a garat és a nyelv egyidejű, kifejezett feldagadása egy súlyos allergiás reakció következtében
- A karok és lábak feldagadása
- Hányinger
- Kellemetlen érzés a mellkasban
- Szorító érzés a torokban
- Hasmenés
- Fáradtság
- Izomfájdalom
- Izomgörcsök
- Súlyos fekélyes bőrelváltozások
- Bőrpír

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Szem körüli duzzanat
- Szokatlan hangokkal járó (esetleg sípoló) levegővétel
- Nehézlégzés (beleértve a légszomjat is)
- Hideg végtagok (például kézfejek, lábfejek)
- Csökkent vérnyomás vagy alacsony vérnyomás
- Az erek összeszűkülése, aminek következtében csökken a véráramlás
- A hörgők hirtelen beszűkülése, ami gátolja a levegő beáramlását a tüdőbe (hörgőgörcs)
- Forróságérzet
- Fázás
- Általános rossz közérzet
- Gyengeség
- Álmoság
- Fokozott izzadás
- Könnyezés
- Márványozott bőr
- Nyugtalanosság
- Sípoló légzés
- Torokirritáció
- Oxigénhiány a szervezet szöveteiben
- Csökkent pulzusszám
- Szívmegállás
- Erőteljes szívverés, amely gyors vagy szabálytalan lehet (szívdobogásérzés)
- Mellkasi fájdalom (nem szív eredetű)
- A szegmolyót és a szemhéjat fedő hártya gyulladása (kötőhártya-gyulladás)
- Hasi fájdalom
- Emésztési zavar
- Nyelési nehézség
- Ízületi fájdalom
- Átmeneti légzésleállás vagy a légzés hirtelen megszűnése
- Fehérjevesztés a vizelettel
- Nefrózis szindróma (veseeredetű tünetegyüttes): az alsó végtagokon vagy testszerte jelentkező vizenyők (ödémák kialakulása), fehérjevesztés a vizeleten keresztül

- Duzzanat és a bőr megvastagodása az infúzió beadása helyén, a gyógyszer erekből történő szivárgása esetén
- A tenyér bőrének kivörösödése
- Átmeneti bőrelszíneződés
- Bőrpír az infúzió beadásának helyén
- Csalánkiütés (kiütés) az infúzió beadásának helyén
- Viszketés az infúzió beadásának helyén
- Hólyagok.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Myozyme-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Hígítás után ajánlott a készítményt azonnal felhasználni. Ugyanakkor a kész oldat 24 órán keresztül megőrzi kémiai és fizikai stabilitását, 2–8 °C-on, fénytől védett helyen való tárolás esetén.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Myozyme

-A készítmény hatóanyaga az alfa-D-glükózidáz. 50 mg alfa-D-glükózidázt tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után 1 ml oldat 5 mg alfa-D-glükózidázt tartalmaz, hígítás után a koncentráció 0,5 mg és 4 mg/ml között változik.

-Egyéb összetevői:

- mannit (E421),
- nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (E339),
- dinátrium-foszfát-heptahidrát (E339),
- poliszorbát 80 (E433).

Milyen a Myozyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Myozyme 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (50 mg/injekciós üveg). Az egyes kiszerelések 1, 10 vagy 25 injekciós üveget tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A por fehér vagy törtfehér színű. A feloldást követően tiszta, színtelen vagy halványsárga színű oldat áll rendelkezésre, amely szemcséket tartalmazhat. Az elkészített oldatot tovább kell hígítani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Hollandia

Gyártó

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

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati utasítás – feloldás, hígítás és beadás

A Myozyme-ot injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval kell hígítani és intravénás infúzió formájában kell beadni. A feloldást és hígítást a helyes gyakorlati eljárások, különösen az aseptisre vonatkozó szabályok szerint kell végrehajtani.

Mivel a készítmény fehérjetermészetű anyagot tartalmaz – a feloldást követően és később az infúziós zsákban – részecskék képződhetnek. Ezért a beadás során 0,2 mikronos, alacsony fehérjekötő-képességű beépített szűrőt kell alkalmazni. Kimutatták, hogy a 0,2 mikronos beépített szűrő eltávolítja a látható részecskéket, és alkalmazásával nem csökken sem a fehérje mennyisége, sem annak aktivitása.

Határozza meg az adott beteg adagolási rendje (mg/ttkg) alapján, hogy hány darab injekciós üveg tartalmát kell feloldania, majd vegye ki a megfelelő mennyiségű injekciós üveget a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletre melegedni őket (kb. 30 perc). Az egyes Myozyme injekciós üvegeket csak egyszer szabad felhasználni.

Alkalmazzon aseptikus eljárást

• Feloldás

Minden egyes 50 mg-os Myozyme injekciós üveg tartalmát 10,3 ml injekcióhoz való vízben oldjon fel, egy legfeljebb 20 Gauge tűátmérőjű fecskendő alkalmazásával. Az injekcióhoz való vizet lassan, az injekciós üveg falára csepegtetve adja hozzá, és ne közvetlenül a liofilizált porra adagolja. Az egyes injekciós üvegeket óvatosan döntse meg és forgassa. Ne fordítsa meg, ne mozgassa körkörösén és ne rázza az üveget! Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy halvány sárga színű, mennyisége 10,5 ml, és 5 mg enzimet tartalmaz milliliterenként. Amennyiben az oldat részecskéket tartalmaz, az vékony fehér szálak vagy áttetsző rostok formájában látható. Az elkészített oldatokat haladéktalanul vegye szemügyre, nem látható-e bennük szemcsés anyag vagy elszíneződés. Ne használja fel az oldatot, amelyben a közvetlen ellenőrzés során a fent leírtaktól eltérő szemcsés idegen anyag vagy elszíneződés látható. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 6,2.

A feloldást követően ajánlatos az injekciós üvegek tartalmát azonnal hígítani (lásd alább).

• Hígítás

A fentiek szerint elkészített oldat az injekciós üvegben milliliterenként 5 mg alfa-D-glükózidázot tartalmaz. A feloldott mennyiség elegendő ahhoz, hogy az injekciós üvegből pontosan ki lehessen

venni 10,0 ml (50 mg-nak megfelelő mennyiségű) oldatot. Az így kapott oldatot tovább kell hígítani az alábbiaknak megfelelően: az egyes injekciós üvegekből egy legfeljebb 20 Gauge tűátmérőjű fecskendő alkalmazásával lassan vegyen ki akkora mennyiséget, amennyi a beteg adagjának megfelel. Az alglükózidáz ajánlott végleges koncentrációja az infúziós zsákban 0,5–4 mg/ml. Távolítsa el az infúziós zsákból a levegőt. Ugyancsak távolítson el a zsákból annyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót, amennyi feloldott Myozyme-ot fog a helyére tölteni. Lassan fecskendezze a feloldott Myozyme-ot közvetlenül a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióba. A hígított oldat elegyítéséhez óvatosan fordítsa meg, vagy két tenyere között mozgassa az infúziós zsákot. Ne rázza vagy mozgassa túlzottan az infúziós zsákot.

A kész infúziós oldatot az elkészítés idejétől számítva a lehető legrövidebb időn belül be kell adni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

- **Adagolás**

A hígított oldat beadását ajánlatos három órán belül elkezdni. A feloldás és az infúzió befejezése között eltelt teljes időtartam legfeljebb 24 óra lehet.

A Myozyme ajánlott adagja kéthetente egyszer 20 mg/ttkg, vénás infúzió formájában beadva.

Az infúzió adagját fokozatosan kell növelni. Az infúzió ajánlott kezdeti sebessége óránként 1 mg/ttkg, amit a maximális óránkénti 7 mg/ttkg sebesség eléréséig 30 percenként 2 mg/ttkg/óra mennyiséggel ajánlott emelni, amennyiben nem alakulnak ki infúzióval kapcsolatos reakciók (IAR) tünetei.