

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa* per mL e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 e 4 mg/mL.

*Alfa-glucosidasi acida umana è prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule di ovaio di criceto cinese (*Chinese hamster ovary cells - CHO*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy - ERT*) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α -glucosidasi acida).

Myozyme è indicato negli adulti e nei pazienti pediatrici di qualsiasi età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Myozyme deve essere somministrato sotto controllo di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Pompe o da altre patologie metaboliche o neuromuscolari ereditarie.

Posologia

La dose consigliata di alglucosidasi alfa è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 2 settimane.

La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione complessiva di tutte le manifestazioni cliniche della patologia.

Popolazione pediatrica e anziani

Non vi sono evidenze che dimostrino la necessità di speciali considerazioni al momento di somministrare Myozyme a pazienti pediatrici di qualsiasi età o anziani.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme nei pazienti con compromissione renale o epatica non sono state valutate. Pertanto, non è possibile avanzare alcuna raccomandazione in merito alla posologia specifica per questi pazienti.

Modo di somministrazione

Myozyme deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

Le infusioni vanno somministrate in modo incrementale. L'iniziale velocità di infusione consigliata è 1 mg/kg/ora, con graduale aumento di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti in assenza di reazioni associate all'infusione (*infusion associated reactions* - IARs), fino al raggiungimento della velocità massima di 7 mg/kg/ora. Per una descrizione delle IARs, vedere paragrafo 4.8.

Infusione domiciliare

Per i pazienti che tollerano bene le infusioni e non presentano anamnesi di reazioni associate all'infusione (*infusion associated reactions* - IARs) moderate o severe per alcuni mesi, può essere presa in considerazione la possibilità di eseguire l'infusione di Myozyme a domicilio. La decisione di passare all'infusione domiciliare per il paziente deve essere presa dopo la valutazione e in base alla raccomandazione da parte del medico curante.

L'infrastruttura, le risorse e le procedure di infusione domiciliare, compresa la formazione, devono essere stabilite e disponibili per l'operatore sanitario. L'infusione domiciliare deve essere supervisionata da un operatore sanitario che deve essere sempre disponibile durante l'infusione domiciliare e per un periodo di tempo predefinito dopo l'infusione.

La dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti mentre si è a domicilio e non devono essere modificate senza la supervisione di un operatore sanitario.

Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare, il medico curante e/o l'infermiere devono fornire informazioni appropriate al paziente e/o alla persona che si prende cura del paziente (*caregiver*).

Se il paziente manifesta reazioni avverse durante l'infusione domiciliare, il processo di infusione deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4). Potrebbe essere necessario che le infusioni successive vengano eseguite in ospedale o in un contesto appropriato di assistenza ambulatoriale fino a quando non sia presente alcuna reazione avversa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad esito potenzialmente fatale (reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, quando la ri-somministrazione (*rechallenge*) non ha avuto successo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità/Reazioni anafilattiche

Reazioni anafilattiche gravi e ad esito potenzialmente fatale, compreso shock anafilattico, sono state riferite in pazienti con forme ad esordio infantile e tardivo nel corso di infusionsi di Myozyme (vedere paragrafo 4.8). A causa del rischio di reazioni severe legate all'infusione, al momento di somministrare Myozyme è necessario poter disporre tempestivamente di idonee misure di supporto medico, incluse apparecchiature di rianimazione cardiopolmonare. Nell'eventualità di ipersensibilità severa o reazioni di tipo anafilattico, considerare l'immediata interruzione dell'infusione di Myozyme ed istituire tutto il trattamento medico del caso. Attenersi agli standard clinici correnti per il trattamento di emergenza delle reazioni anafilattiche.

Reazioni associate all'infusione (infusion associated reactions - IARs)

In circa metà dei pazienti trattati con Myozyme in studi clinici su forme ad esordio infantile, e nel 28 % dei pazienti trattati con Myozyme in uno studio clinico sulla forma ad esordio tardivo sono insorte IARs, intese come qualunque evento avverso correlato insorto durante l'infusione o nelle ore successive all'infusione. Talune reazioni sono state di entità severe (vedere paragrafo 4.8). I pazienti infantili trattati con dosi più elevate (40 mg/kg) tendevano a riferire più sintomi se insorgevano reazioni associate all'infusione. I pazienti con esordio infantile che sviluppano titoli anticorpali IgG elevati sembrano presentare un rischio maggiore di sviluppare reazioni associate all'infusione più frequenti. Tuttavia, IARs si sono verificate indipendentemente dai titoli anticorpali. I pazienti con una patologia acuta (ad es. infezione polmonare, sepsi) al momento dell'infusione con Myozyme sembrano presentare un rischio maggiore di reazioni associate all'infusione. Prima di somministrare Myozyme è dunque necessario considerare in modo accurato lo stato clinico del paziente. I pazienti devono essere monitorati attentamente e dovranno essere riferiti al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutti i casi di IARs, reazioni ritardate e possibili reazioni immunologiche.

È necessario procedere con cautela nel somministrare nuovamente Myozyme ai pazienti nei quali insorgono IARs (e in particolare reazioni anafilattiche) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In presenza di effetti lievi e transitori potrebbe non essere necessario prestare cure mediche o sospendere l'infusione. La riduzione della velocità di infusione, la temporanea sospensione dell'infusione o il pretrattamento dei pazienti, generalmente con antistaminici orali e/o antipiretici e/o corticosteroidi, hanno consentito di gestire con efficacia gran parte delle reazioni avverse. Possono insorgere IARs in qualunque momento dell'infusione di Myozyme o generalmente fino a 2 ore dopo, ed esse sono più probabili con velocità di infusione più elevate.

I pazienti affetti da malattia di Pompe in stadio avanzato possono presentare compromissione della funzione cardiaca e respiratoria, con potenziale predisposizione ad un maggiore rischio di complicanze severe in seguito a IARs. Pertanto, questi pazienti devono essere controllati più attentamente durante la somministrazione di Myozyme.

Immunogenicità

L'effetto della formazione di anticorpi IgG sulla sicurezza e sull'efficacia è stato valutato in studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Durante gli studi clinici, gran parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG all'alglucosidasi alfa e la sieroconversione si è verificata solitamente entro 3 mesi dall'inizio della terapia. Per questo motivo si prevede che la maggior parte dei pazienti trattati con Myozyme svilupperà anticorpi IgG. Nel complesso, non è stata osservata una correlazione tra l'esordio delle reazioni associate all'infusione e il tempo della formazione di anticorpi IgG. Le IARs si possono verificare in presenza di tutti i livelli di titoli anticorpali; tuttavia, è stata osservata una tendenza ad una maggiore frequenza di IARs con titoli più elevati di anticorpi IgG. L'impatto clinico sull'efficacia è multifattoriale, tuttavia lo sviluppo di titoli anticorpali IgG elevati e sostenuti è un fattore contributivo.

Per quanto riguarda la malattia di Pompe ad esordio infantile, nei i pazienti trattati con una dose più elevata (40 mg/kg) è stata osservata una tendenza a sviluppare titoli più elevati di anticorpi IgG.

Inoltre, è stato dimostrato che lo stato del materiale immunologico cross-reattivo (*Cross Reactive Immunologic Material - CRIM*) è associato all'immunogenicità e alle risposte dei pazienti alle terapie enzimatiche sostitutive. Lo stato CRIM negativo, che indica che non viene rilevato alcun enzima endogeno, è un fattore di rischio per lo sviluppo di titoli anticorpali IgG elevati e prolungati. Questo rischio è più alto tra i pazienti CRIM negativi rispetto ai pazienti CRIM-positivi ed è un fattore che contribuisce ad un esito sfavorevole. Tuttavia, titoli anticorpali IgG elevati e prolungati si sono presentati anche in un numero limitato di pazienti CRIM-positivi, generalmente con enzimi endogeni molto bassi.

Per quanto riguarda i pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo, la maggior parte ha mostrato titoli anticorpali stabilizzati o decrescenti nel tempo. Lo sviluppo di titoli anticorpali IgG elevati e sostenuti è poco frequente nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo. Pertanto, l'impatto degli anticorpi IgG è più limitato per i pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo.

I titoli anticorpali IgG devono essere monitorati in base al fenotipo clinico. La raccolta di campioni di siero al basale prima della prima infusione è fortemente incoraggiata. Per i pazienti con malattia di Pompe ad esordio infantile, si suggerisce un monitoraggio regolare durante il primo anno di trattamento (ad esempio: ogni 3 mesi) e il successivo monitoraggio a seconda degli esiti clinici e del livello dei titoli anticorpali. Per i pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo, lo sviluppo di anticorpi deve essere valutato entro 6 mesi e con il successivo monitoraggio come clinicamente opportuno sulla base di considerazioni di sicurezza e di efficacia.

I pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità possono essere sottoposti anche a test per gli anticorpi IgE verso l'alglucosidasi alfa e per altri mediatori dell'anafilassi. I pazienti che sviluppano anticorpi IgE verso l'alglucosidasi alfa sembrano presentare un rischio maggiore di IARs quando Myozyme viene risomministrato (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, tali pazienti devono essere monitorati più attentamente durante la somministrazione di Myozyme. Alcuni pazienti IgE positivi hanno ottenuto risultati positivi con una nuova somministrazione di Myozyme a una velocità di infusione ridotta con dosi iniziali inferiori e hanno continuato a ricevere Myozyme sotto attento monitoraggio clinico.

Reazioni immuno-mediate

Con alglucosidasi alfa sono state riportate reazioni cutanee severe, forse immuno-mediate, tra cui lesioni cutanee ulcerative e necrotizzanti (vedere paragrafo 4.8). È stata osservata sindrome nefrosica in pochi pazienti affetti da malattia di Pompe trattati con alglucosidasi alfa e con titoli anticorpali IgG elevati ($\geq 102\ 400$) (vedere paragrafo 4.8). In questi pazienti la biopsia renale mostrava deposito di immuno-complessi. I pazienti miglioravano dopo interruzione del trattamento. Pertanto, si consiglia di eseguire periodicamente l'analisi delle urine tra i pazienti con titoli anticorpali IgG elevati.

Durante la somministrazione di alglucosidasi alfa i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni sistemiche immuno-mediate a carico della cute o di altri organi. Se si manifestano tali reazioni immuno-mediate, si deve prendere in considerazione la sospensione della somministrazione di alglucosidasi alfa e deve essere iniziata una terapia medica

appropriata. Occorre valutare i rischi e i benefici della ripresa della somministrazione di alglucosidasi alfa dopo la comparsa di una reazione immuno-mediata. In alcuni casi la ripresa del trattamento ha avuto successo e i pazienti hanno continuato a ricevere alglucosidasi alfa sotto stretto controllo medico.

Immunomodulazione

I dati sull'immunogenicità in pazienti CRIM-negativi a esordio infantile (*infantile-onset patients* - IOPD), forniti da studi clinici e dalla letteratura pubblicata, suggeriscono che la somministrazione di un regime di induzione dell'immuno-tolleranza (*immune tolerance induction* - ITI) dato a pazienti naive ad alglucosidasi alfa (ITI profilattica) potrebbe essere efficace nel prevenire o ridurre lo sviluppo di un Titolo Anticorpale Elevato e Sostenuto (*High Sustained Antibody Titer* – HSAT) contro alglucosidasi alfa. Dati tratti da un piccolo numero di pazienti con HSAT, con o senza attività inibitoria, hanno mostrato un effetto limitato del trattamento ITI. Risposte migliori al trattamento sono state osservate nei pazienti più giovani con malattia meno avanzata che hanno ricevuto ITI profilattico prima dello sviluppo di HSAT e ciò suggerisce che l'inizio precoce di ITI può risultare in un esito clinico migliore. I regimi ITI potrebbero dover essere calibrati sulle necessità di ogni singolo paziente (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con malattia di Pompe sono a rischio di infezioni respiratorie dovute agli effetti progressivi della malattia sui muscoli respiratori. I pazienti con malattia di Pompe trattati con agenti immunosoppressivi potrebbero essere a rischio ancora maggiore di sviluppare infezioni severe e quindi si raccomanda un monitoraggio di tali soggetti. In alcuni di questi pazienti si sono osservate infezioni respiratorie fatali e potenzialmente fatali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Poiché si tratta di una proteina umana ricombinante, alglucosidasi alfa è un candidato improbabile per le interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è un numero limitato di dati sull'uso di alglucosidasi alfa in donne in gravidanza. Gli studi condotti negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Myozyme non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con alglucosidasi alfa.

Allattamento

I dati limitati suggeriscono che l'alglucosidasi alfa è escreta nel latte materno in concentrazioni molto basse. Non è previsto alcun effetto clinico in un neonato allattato al seno a causa del basso trasferimento attraverso il latte materno e della scarsa biodisponibilità. L'allattamento al seno durante il trattamento con Myozyme può, quindi, essere preso in considerazione. Come misura precauzionale, si può prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno per le prime 24 ore dopo il trattamento.

Fertilità

Vi sono dati clinici troppo limitati sugli effetti di alglucosidasi alfa sulla fertilità per valutarne l'impatto. Dai dati preclinici non sono emersi risultati avversi significativi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Poiché tra le reazioni associate all'infusione sono compresi anche capogiri, sonnolenza, tremore e ipotensione questi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari nel giorno dell'infusione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Malattia di Pompe a esordio infantile

Nelle sperimentazioni cliniche, 39 pazienti con esordio infantile sono stati trattati con Myozyme per oltre tre anni (168 settimane, con una mediana di 121 settimane; vedere paragrafo 5.1). La tabella 1 elenca le reazioni avverse da farmaco riferite in almeno 2 pazienti secondo la classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse da farmaco erano nella maggior parte dei casi di intensità da lieve a moderata e sono insorte pressoché invariabilmente durante l'infusione o nelle 2 ore successive all'infusione (reazioni associate all'infusione, IARs). Tra le IARs severe vi erano orticaria, rantoli, tachicardia, saturazione di ossigeno diminuita, broncospasmo, tachipnea, edema periorbitale e ipertensione.

Malattia di Pompe a esordio tardivo

In uno studio controllato con placebo della durata di 78 settimane, 90 pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo, di età compresa tra 10 e 70 anni, sono stati trattati con Myozyme o con placebo, randomizzati con un rapporto 2:1 (vedere paragrafo 5.1). Complessivamente, il numero di pazienti che ha mostrato reazioni avverse e reazioni avverse gravi è stato paragonabile tra i due gruppi. Le reazioni avverse più comuni osservate sono state IARs. Un numero leggermente maggiore di pazienti nel gruppo Myozyme rispetto al gruppo placebo ha manifestato IARs (28 % contro 23 %). La maggioranza di tali reazioni è stata di tipo non grave, da leggera a moderata in intensità e si è risolta spontaneamente. Le reazioni avverse da farmaco riferite in almeno 2 pazienti sono elencate nella Tabella 1. Le reazioni avverse gravi riferite in 4 pazienti trattati con Myozyme sono state: angioedema, fastidio al torace, tensione della gola, dolore toracico non cardiaco e tachicardia sopraventricolare. In 2 di questi pazienti, le reazioni sono state di ipersensibilità mediata da IgE.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 1: reazioni avverse (riferite in almeno 2 pazienti) e reazioni avverse riferite in fase post-marketing, programmi di accesso allargato e studi clinici non controllati, classificate per sistemi e organi e presentate per categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Data la numerosità ridotta di pazienti, una reazione avversa da farmaco riferita in 2 pazienti viene classificata come comune. Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa (termine preferenziale)		Ulteriori reazioni avverse ⁴
		Malattia di Pompe a esordio infantile ¹	Malattia di Pompe a esordio tardivo ²	
Disturbi del sistema immunitario	comune		Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici	comune	Agitazione		Agitazione Irrequietezza
	non nota			

Patologie del sistema nervoso	comune	Tremore	Capogiro Parestesia Cefalea ³	
	non nota			Tremore Cefalea Sonnolenza Sincope Sensazione di bruciore
Patologie dell'occhio	non nota			Congiuntivite
Patologie cardiache	molto comune	Tachicardia		
	comune	Cianosi		
	non nota			Arresto cardiaco Bradicardia Tachicardia Cianosi Palpitazioni
Patologie vascolari	molto comune	Rossore		
	comune	Ipertensione Pallore	Rossore	
	non nota			Ipertensione Ipotensione Vasocostrizione Pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	Tachipnea Tosse		
	comune		Tensione della gola	
	non nota			Arresto respiratorio Apnea Sofferenza respiratoria Asma Broncospasmo Respiro sibilante Edema faringeo Dispnea Tachipnea Tensione della gola Irritazione della gola Stridore Tosse Ipolessia
Patologie gastrointestinali	molto comune	Vomito		
	comune	Conati di vomito Nausea	Diarrea Vomito Nausea ³	
	non nota			Dolore addominale Conati di vomito

				Dispepsia Disfagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune	Orticaria Eruzione cutanea		
	comune	Eritema Eruzione maculo- papulosa Eruzione cutanea maculare Eruzione cutanea papulare Prurito	Orticaria Eruzione cutanea papulare Prurito Iperidrosi	
	non nota			Edema periorbitale Livedo reticularis Lacrimazione aumentata Eruzione cutanea Eritema Iperidrosi Eritema palmare Alterazione transitoria del colore della pelle Vescicole
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune		Spasmi muscolari Contrazioni muscolari Mialgia	
	non nota			Artralgia
Patologie renali e urinarie	non nota			Sindrome nefrosica Proteinuria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di sommministrazione	molto comune	Piressia		
	comune	Irritabilità Brividi	Piressia Fastidio al torace Edema periferico Gonfiore locale Stanchezza ³ Sensazione di caldo	
	non nota			Dolore toracico Edema della faccia Sensazione di caldo Piressia Brividi Fastidio al torace Irritabilità Sensazione di freddo alle estremità Astenia Malessere Sensazione di freddo Dolore in sede di infusione

				Reazione in sede di infusione Gonfiore in sede di infusione Indurimento in sede di infusione Stravaso in sede di infusione Eritema in sede di infusione Orticaria in sede di infusione Prurito in sede di infusione
Esami diagnostici	molto comune	Saturazione di ossigeno diminuita		
	comune	Frequenza cardiaca aumentata Pressione sanguigna aumentata Temperatura corporea aumentata	Pressione sanguigna aumentata	
	non nota			Saturazione di ossigeno diminuita Frequenza cardiaca aumentata Pressione arteriosa ridotta

¹ Reazioni riferite in 39 pazienti ad esordio infantile in 2 sperimentazioni cliniche.

² Reazioni riferite in 60 pazienti ad esordio tardivo in una sperimentazione clinica controllata con placebo.

³ Reazioni riferite più frequentemente nel gruppo placebo rispetto al gruppo Myozyme in pazienti a esordio tardivo.

⁴ Ulteriori reazioni avverse riferite in fase post-marketing, programmi di accesso allargato e studi clinici non controllati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Un numero ridotto di pazienti (< 1 %) negli studi clinici e nella fase commerciale ha sviluppato shock anafilattico e/o arresto cardiaco durante l'infusione con Myozyme che hanno richiesto misure di supporto vitale. Le reazioni si sono generalmente manifestate poco dopo l'inizio dell'infusione. I pazienti hanno evidenziato una vasta gamma di segni e sintomi, di natura principalmente respiratoria, cardiovascolare, edematosa e/o cutanea (vedere paragrafo 4.4).

In alcuni pazienti trattati con alglucosidasi alfa, si sono osservate reazioni ricorrenti rappresentate da malattia simil-influenzale o da una combinazione di eventi quali febbre, brividi, mialgia, artralgia, dolore o stanchezza che insorgono dopo l'infusione e durano generalmente qualche giorno. La maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere con successo alglucosidasi alfa usando dosi inferiori e/o un pretrattamento con farmaci antinfiammatori e/o corticosteroidi e ha continuato a ricevere il trattamento sotto stretta supervisione clinica.

Pazienti con reazioni associate all'infusione, da moderate a severe o ricorrenti sono stati valutati per la presenza di anticorpi IgE specifici per alglucosidasi alfa; alcuni pazienti hanno dato esito positivo, inclusi alcuni che hanno manifestato una reazione anafilattica.

Con alglucosidasi alfa sono state riportate sindrome nefrosica, come pure severe reazioni cutanee, forse immuno-mediate, tra cui lesioni cutanee ulcerative e necrotizzanti (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono utilizzate dosi fino a 40 mg/kg di peso corporeo. Le reazioni associate all'infusione hanno maggiori probabilità di verificarsi con dosi o velocità di infusione più elevate di quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Sintomi e segni

Sono state segnalate IARs, che includevano:

- cianosi, tachicardia, palpitazioni
- ipossia, dispnea, tosse
- capogiri, cefalea, disgeusia
- ipertensione, rossore
- edema alla lingua, vomito, diarrea, nausea
- dolore toracico, fastidio toracico, tensione della gola, piressia, brividi, sensazione di freddo, eritema in sede di infusione,
- mialgia
- eritema

Gestione

In caso di sovradosaggio, la velocità di infusione deve essere ridotta o l'infusione temporaneamente interrotta. Non vi è alcun antidoto noto specifico per il sovradosaggio di alglucosidasi alfa. Il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e, se necessario, deve essere immediatamente sottoposto ad un adeguato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti metabolici e dell'apparato digerente, enzimi.

Codice ATC: A16AB07.

Malattia di Pompe

La malattia di Pompe è una miopatia metabolica rara, con decorso progressivo e fatale. La sua incidenza globale è stimata in 1 su 40 000 nascite. La malattia di Pompe viene anche denominata malattia da accumulo di glicogeno tipo II (*glycogen storage disease type II - GSD-II*), carenza di maltasi acida (*acid maltase deficiency - AMD*) e glicogenosi di tipo II. Appartiene al gruppo di malattie da accumulo lisosomiale, poiché è causata dalla carenza di una idrolasi lisosomiale riscontrata in natura, ossia la α -glucosidasi acida (GAA), che degrada il glicogeno lisosomiale a glucosio. La carenza di questo enzima porta all'accumulo di glicogeno in varie tipologie tissutali – principalmente quelli cardiaci, respiratori e nel muscolo scheletrico – provocando una cardiomiopatia ipertrofica ed un progressivo indebolimento muscolare, inclusa la compromissione della funzione respiratoria.

In termini di presentazione clinica, è possibile caratterizzare la malattia di Pompe come uno spettro patologico che va dalla forma infantile a rapida progressione (con esordio tipico della patologia nel primo anno di vita e un'aspettativa di vita molto breve), a una forma ad esordio tardivo e a più lenta progressione.

La forma infantile della malattia di Pompe è caratterizzata da un ingente deposito di glicogeno in sede cardiaca e nel muscolo scheletrico, che porta invariabilmente ad una rapida progressione della cardiopatia, generalizzata debolezza muscolare ed ipotonìa. Spesso lo sviluppo motorio si interrompe del tutto, o alternativamente dopo il raggiungimento dei principali stadi di sviluppo motorio si ha retrocessione. Normalmente il decesso è dovuto ad insufficienza cardiaca e/o respiratoria, prima del raggiungimento di un anno di età.

In uno studio retrospettivo della storia naturale in pazienti con forma infantile della malattia di Pompe (n = 168), l'età mediana di esordio dei sintomi era 2,0 mesi e quella del decesso era 9,0 mesi. I tassi di sopravvivenza di Kaplan-Meier a 12, 24 e 36 mesi erano rispettivamente pari a 26 %, 9 % e 7 %.

È stata descritta una forma atipica della malattia infantile di Pompe, con progressione più lenta, caratterizzata da cardiomiopatia meno severa e dunque da prolungata sopravvivenza.

La forma ad esordio tardivo della malattia di Pompe si manifesta nella prima infanzia, in età pediatrica, nell'adolescenza o persino nell'età adulta ed ha una progressione molto meno rapida rispetto alla forma infantile. È normalmente caratterizzata da una sufficiente attività residua della GAA tale da precludere l'esordio di cardiomiopatia, ma si è riferito un coinvolgimento cardiaco fino al 4 % circa dei pazienti con esordio tardivo della patologia.

I pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo presentano tipicamente miopatia progressiva, principalmente a carico dei muscoli prossimali della pelvi e del cingolo della spalla, oltre a coinvolgimento respiratorio di vario grado. In ultima analisi questi sintomi sfociano in profonda disabilità e/o nell'esigenza di ricorrere ad un supporto per la ventilazione. I tempi di progressione della patologia sono molto variabili e imprevedibili, con rapido deterioramento della funzione muscolare respiratoria e scheletrica in alcuni pazienti, seguita da perdita della deambulazione ed insufficienza cardiaca, o con progressione meno celere in altri pazienti. Infine, taluni pazienti possono presentare dissociazione nella progressione del coinvolgimento muscolare scheletrico e respiratorio.

Meccanismo d'azione

Si ipotizza che Myozyme possa ripristinare l'attività della GAA lisosomiale, con conseguente stabilizzazione o ripristino della funzione dei muscoli cardiaci e scheletrici (inclusi quelli respiratori). Per via dell'effetto della barriera ematoencefalica e delle dimensioni enzimatiche, è improbabile la captazione di alglucosidasi alfa nel sistema nervoso centrale.

Efficacia e sicurezza clinica

Forma infantile della malattia di Pompe: studio clinico in pazienti di età fino a 6 mesi

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme sono state valutate nell'ambito di uno studio clinico pivotale, randomizzato, in aperto e con controllo storico, su 18 pazienti non ventilati con malattia di Pompe infantile sviluppata entro i 6 mesi di vita. La coorte storica non trattata è stata abbinata alla popolazione dello studio pivotal, e derivava da uno studio retrospettivo sulla storia naturale (n = 42) in pazienti con forma infantile della malattia di Pompe. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 20 mg/kg oppure 40 mg/kg una volta ogni due settimane, per un totale di 52 settimane. Dopo un periodo minimo di 52 settimane, 16 di questi 18 pazienti sono stati arruolati in uno studio di estensione per ricevere un trattamento continuato alla stessa dose, per una durata totale massima di tre anni (150 settimane).

L'endpoint principale è stato la proporzione di pazienti in vita e liberi dal supporto con ventilazione invasiva. Tuttavia, non si è registrata la sopravvivenza senza ventilazione invasiva fra la coorte storica non trattata, pertanto non è possibile procedere a un confronto di questo endpoint. Dopo 52 settimane di trattamento, tutti i 18 pazienti trattati con Myozyme erano in vita e 15 di essi non richiedevano supporto con ventilazione invasiva, mentre 1 dei 42 pazienti nella coorte storica non trattata era ancora in vita a 18 mesi. Due pazienti sono deceduti e non sono entrati nello studio di estensione. Dopo 104 settimane di trattamento, tutti i 16 pazienti arruolati nello studio di estensione erano in vita e 10 su 16 erano liberi dal supporto con ventilazione invasiva. Al termine dello studio (con durate dei

trattamenti sui singoli pazienti variabili da 60 a 150 settimane; con un periodo medio di follow-up di 119 settimane) 14 pazienti su 16 erano in vita e 9 su 16 erano in vita e liberi dal supporto con ventilazione invasiva. Un ulteriore paziente è deceduto dopo la conclusione dello studio; un altro è deceduto dopo essersi ritirato dallo studio.

Un confronto fra le curve di sopravvivenza dalla data della diagnosi contro la coorte storica non trattata è stato eseguito con analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali. I pazienti trattati con Myozyme evidenziavano una sopravvivenza prolungata rispetto a una coorte storica non trattata (vedere la Tabella 2).

Tabella 2: Risultati per l'endpoint di sopravvivenza con il modello di regressione di Cox

Pazienti trattati	Comparatore di riferimento storico	Endpoint	Hazard Ratio dell'effetto del trattamento	Intervallo di confidenza al 95 %	Valore p
N = 18	N = 42	Sopravvivenza	0,05	(0,015, 0,147)	< 0,0001

NB: I risultati sono derivati da un'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali, che include il trattamento come co-variabile in funzione del tempo, ed anche l'età della diagnosi e quella dell'esordio dei sintomi.

I soggetti avevano un'età pari o inferiore a 6 mesi all'inizio del trattamento.
I soggetti nella coorte storica non trattata erano nati dal 1993 in poi.

Gli indici ecocardiografici della cardiomiopatia sono migliorati, come attestato dal calo della massa ventricolare sinistra (*left ventricular mass - LVM*). Dopo 52 settimane di trattamento, la LVM è diminuita dalla visita basale in tutti i 14 pazienti con dati disponibili e si è attestata nei limiti normali in 3 dei 14 pazienti. Dopo il primo anno (da 64 a 130 settimane) di trattamento, la LVM è diminuita ulteriormente in 8 pazienti. A 104 settimane di trattamento, le valutazioni della LVM erano disponibili per 8 pazienti, di cui 5 hanno evidenziato diminuzioni fino a rientrare nei limiti normali.

Come attestato dai punteggi della Scala motoria infantile Alberta (AIMS) relativamente alle prestazioni motorie correlate all'età, sette dei 18 pazienti hanno compiuto progressi nello sviluppo motorio durante lo studio ed erano in grado di camminare in modo indipendente nell'ultima valutazione dello studio (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 52 a 130 settimane; con un periodo di follow-up medio di 94 settimane). Altri 4 pazienti hanno compiuto progressi nello sviluppo motorio durante lo studio ed erano in grado di sedere in modo indipendente nell'ultima valutazione dello studio (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 78 a 130 settimane; con un periodo di follow-up medio di 110 settimane), pur non presentando un utilizzo funzionale delle gambe. I restanti 7 pazienti non hanno compiuto progressi motori clinicamente significativi o non sono stati in grado di mantenere i progressi motori raggiunti, presentando una capacità motoria molto limitata nell'ultima valutazione dello studio (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 52 a 142 settimane; con un periodo di follow-up medio di 103 settimane).

Dopo 52 settimane di trattamento, 14 dei 18 pazienti (77,8 %) hanno mantenuto o migliorato i percentili di peso correlati all'età (sopra il 3° percentile), 14 pazienti su 15 (93,3 %) hanno superato il 3° percentile di lunghezza e 12 pazienti su 15 (80,0 %) hanno superato il 3° percentile di circonferenza cranica. Nel secondo anno di trattamento, 15 pazienti su 17 hanno migliorato ulteriormente i percentili di peso correlati all'età (con durate del trattamento sui singoli pazienti variabili da 78 a 142 settimane; con un periodo di follow-up medio di 111 settimane), 10 pazienti su 16 hanno migliorato ulteriormente i percentili di lunghezza correlati all'età (con durate del trattamento sui singoli pazienti variabili da 90 a 130 settimane; con un periodo di follow-up medio di 113 settimane) e 11 pazienti su 15 hanno migliorato ulteriormente i percentili di circonferenza cranica correlati all'età (con durate del trattamento sui singoli pazienti variabili da 90 a 130 settimane; con un periodo di follow-up medio di 110 settimane). Alla settimana 104 di trattamento, tutti i 13 pazienti con dati disponibili avevano mantenuto o migliorato i percentili di peso correlati all'età (sopra il 3° percentile), tutti i 12 pazienti con dati disponibili erano sopra il 3° percentile di lunghezza e tutti i 12 pazienti con dati disponibili erano sopra il 3° percentile di circonferenza cranica.

Le analisi dell'efficacia non hanno dimostrato differenze significative fra i gruppi delle 2 dosi in termini di sopravvivenza, sopravvivenza senza ventilazione invasiva e sopravvivenza senza ventilazione, calo della LVM, aumento dei parametri della crescita e raggiungimento di importanti stadi di sviluppo motorio. In base a questi risultati, si raccomanda la posologia di 20 mg/kg a settimane alterne.

Forma infantile della malattia di Pompe; studio clinico in pazienti da 6 mesi a 3,5 anni di età
 Anche un secondo studio clinico in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Myozyme in 21 pazienti con forma prevalentemente atipica della variante infantile della malattia di Pompe, di età compresa fra i 6 mesi ed i 3,5 anni all'inizio del trattamento. Questi pazienti hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme una volta ogni due settimane, per un totale di 52 settimane, ad eccezione di 8 pazienti che hanno ricevuto 40 mg/kg dopo almeno 26 settimane di trattamento. Dopo 52 settimane, tutti i pazienti hanno continuato il trattamento, per una durata totale massima superiore a 3 anni (168 settimane, con una mediana di 121 settimane).

L'endpoint principale dello studio pivotal è stato la proporzione di pazienti in vita. Dopo 52 settimane di trattamento, 16 dei 21 pazienti (76,2 %) trattati con Myozyme erano in vita. Dopo 104 settimane di trattamento, 14 dei 21 pazienti (66,7 %) erano in vita; 1 ulteriore paziente era in vita ma ha abbandonato lo studio. Tali proporzioni sono state mantenute fino al termine dello studio (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 1 a 168 settimane; il periodo di follow-up medio è stato di 109 settimane). Nella coorte storica non trattata, 5 dei 47 pazienti (10,6 %) per i quali erano disponibili i dati, erano in vita all'età di 30 mesi (2,5 anni).

La sopravvivenza fra i pazienti trattati è stata rapportata a quella in una coorte storica simile di soggetti non trattati, con l'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali (vedere la Tabella 3).

Tabella 3: Risultati per l'endpoint di sopravvivenza con il modello di regressione di Cox

Pazienti trattati	Comparatore di riferimento storico	Endpoint	Rapporto tra effetto e rischio del trattamento	Intervallo di confidenza al 95 %	Valore p
N = 21	N = 48	Sopravvivenza	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166

NB: I risultati sono derivati da un'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali, che include il trattamento come co-variabile in funzione del tempo, ed anche l'età della diagnosi e quella dell'esordio dei sintomi.

I soggetti avevano un'età compresa tra 6 mesi e 3,5 anni all'inizio del trattamento.

I soggetti nella coorte storica non trattata erano nati dal 1995 in poi.

Ulteriori dati sull'efficacia hanno mostrato che dei 16 pazienti che non ricorrevano a supporto con ventilazione invasiva alla visita basale, 7 ne erano ancora esenti dopo 104 settimane di trattamento. I 9 pazienti restanti sono deceduti (5 pazienti) o sono diventati dipendenti dalla ventilazione invasiva (4 pazienti). Tutti i 5 pazienti che ricevevano detto supporto alla visita basale continuavano a richiederlo per l'intera durata dello studio (4 pazienti sono sopravvissuti oltre le 104 settimane e uno è deceduto).

Dopo 52 settimane di trattamento, la LVM è diminuita dalla visita basale in tutti i 12 pazienti con dati disponibili ed è rientrata nei limiti normali in 6 pazienti su 12. Dopo il primo anno (da 58 a 168 settimane) di trattamento, la LVM è diminuita ulteriormente in 9 pazienti su 12 con dati disponibili. Alla settimana 104 di trattamento, le valutazioni LVM erano disponibili per 10 pazienti, di cui 9 sono rientrati nei limiti normali.

Dopo 52 settimane di trattamento, 3 pazienti su 8 con dati disponibili hanno compiuto progressi nella funzionalità motoria rispetto alla visita basale, come misurato dai punteggi grezzi e correlati all'età dalla visita basale nella scala AIMS. Sei pazienti su 11 con dati disponibili hanno continuato a compiere progressi nello sviluppo motorio oltre la 52^a settimana (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 58 a 168 settimane; con un periodo di follow-up medio di 121 settimane), inclusi 3 pazienti in grado di deambulare e 3 pazienti con abilità funzionali limitate alla capacità di sedersi alla loro ultima visita dello studio. I restanti 5 pazienti non hanno mostrato variazioni significative

nello sviluppo motorio oltre la 52^a settimana (con durate dei trattamenti sui singoli pazienti variabili da 104 a 168 settimane; con un periodo di follow-up medio di 140 settimane), inclusi 4 pazienti privi di abilità motorie significative in qualunque posizione valutata e 1 paziente con abilità funzionali limitate alla capacità di sedersi all'ultima visita dello studio.

Gran parte dei pazienti con malattia di Pompe infantile trattati con Myozyme dimostra una migliorata funzione cardiaca, oltre alla stabilizzazione o al miglioramento dei parametri della crescita. Nel contempo, le risposte motorie e respiratorie alla terapia sono state più variabili. I pazienti con forma infantile della malattia di Pompe che hanno dimostrato miglioramento motorio erano quelli con funzione motoria più conservata e ridotto tenore di glicogeno nel muscolo quadricipite alla visita basale. È opportuno notare che una maggiore percentuale di pazienti con migliori esiti motori mostra stabilità o miglioramento dei parametri di crescita (peso), mentre gran parte dei pazienti – a prescindere dagli esiti motori o dalle caratteristiche basali – evidenziano inversione della cardiomiopatia, come attestato dai cambiamenti nel punteggio Z della LVM.

La totalità dei dati suggerisce che la diagnosi e il trattamento precoci in una fase iniziale della malattia possono rivelarsi critici per conseguire i migliori risultati in questi pazienti con forma infantile della patologia.

Induzione dell'immuno-tolleranza in IOPD

L'uso di ITI e alglucosidasi alfa è stato valutato in 1 studio clinico ed una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti naive all'ERT all'inizio della terapia e in 1 studio clinico in pazienti che ricevevano già alglucosidasi alfa all'inizio dell'ITI.

Una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche al Duke Center ha identificato 21 pazienti IOPD CRIM-negativi di cui 19 naive all'ERT all'inizio dell'ITI. Dei 21 pazienti, 16 sono sopravvissuti fino alla fine dello studio, con un tempo mediano dall'inizio dell'ERT all'ultima valutazione di 44,6 mesi (range: da 5,7 a 105,47); 5 pazienti sono deceduti per insufficienza respiratoria e progressione di malattia, tutti erano naive all'ERT all'inizio del trattamento ERT + ITI. Pazienti diagnostici in età più giovane, trattati precocemente e che hanno ricevuto ITI in concomitanza con l'inizio dell'ERT, avevano un trend verso un tasso di sopravvivenza migliore rispetto a pazienti trattati con un regime simile ad un'età più avanzata. I dati dello studio dimostrano che l'ITI profilattico previene o riduce la comparsa di anticorpi anti alglucosidasi alfa nel tempo, questo potrebbe mantenere i benefici clinici dell'ERT e migliorare la sopravvivenza in pazienti IOPD CRIM-negativi.

Malattia di Pompe ad esordio tardivo; studio clinico pivotal

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 90 pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo ed età compresa tra 10 e 70 anni all'inizio del trattamento, tutti senza precedenti esperienze di terapia enzimatica sostitutiva. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 e hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme (n = 60) o placebo (n = 30) una volta ogni due settimane per 78 settimane (18 mesi).

Per valutare i risultati di efficacia co-primaria sono stati utilizzati il *6-Minute Walk Test* (6MWT), test della distanza percorsa (metri) in 6 minuti e la capacità vitale forzata (*Forced Vital Capacity* - FVC) % prevista in posizione seduta. Dopo 78 settimane, i pazienti trattati con Myozyme hanno mostrato miglioramenti nella distanza percorsa, come misurato dal test 6MWT, e una stabilizzazione della funzionalità polmonare, come misurato attraverso la FVC % prevista, rispetto ai pazienti trattati con placebo. La distanza percorsa in 6 minuti è aumentata di un valore mediano di 15,0 metri per i pazienti trattati con Myozyme ed è diminuita di un valore mediano di 7,5 metri per i pazienti trattati con placebo, indicando un effetto del trattamento con Myozyme statisticamente significativo rispetto al placebo ($p = 0,0283$). La FVC % prevista è cambiata di un valore mediano di 0,0 per i pazienti trattati con Myozyme ed è diminuita di un valore mediano del 3 % per i pazienti trattati con placebo, indicando un effetto del trattamento statisticamente significativo ($p = 0,0026$). I risultati vengono mostrati nella Tabella 4.

Tabella 4: Variazione dalla visita basale: risultati di efficacia nello studio controllato con placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Test della distanza percorsa in 6 minuti (metri)			
Visita basale pretrattamento	Media ± d.s. Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78 ^a settimana/Ultima osservazione	Media ± d.s. Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Variazione dalla visita basale alla 78 ^a settimana/Ultima osservazione*	Media ± d.s. Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	Valore p	0,0283	
Capacità vitale forzata (Percentuale del valore normale previsto)			
Visita basale pretrattamento	Media ± d.s. Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78 ^a settimana/Ultima osservazione	Media ± d.s. Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Variazione dalla visita basale alla 78 ^a settimana/Ultima osservazione*	Media ± d.s. Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	Valore p	0,0026	
*Un paziente del quale non erano disponibili dati successivi alla visita basale è stato escluso dall'analisi.			

Malattia di Pompe ad esordio tardivo; altri studi clinici e analisi

Sono stati condotti con Myozyme quattro studi clinici indipendenti, in aperto, a singolo braccio e promossi dallo sperimentatore:

- Uno studio in Olanda ha arruolato 102 pazienti con esordio tardivo della malattia di Pompe con un follow-up mediano di 5 anni (60 mesi).
- Uno studio in Italia ha arruolato 74 pazienti con esordio tardivo della malattia di Pompe con un follow-up esteso fino a 48 mesi.
- Uno studio in Germania ha arruolato 38 pazienti con esordio tardivo della malattia di Pompe con un follow-up di 36 mesi.
- Uno studio in Olanda ha arruolato 69 pazienti con esordio tardivo della malattia di Pompe con un follow-up mediano di 23 mesi.

Questi quattro studi clinici con Myozyme sembrano indicare la stabilizzazione o il miglioramento della funzione motoria e la stabilizzazione della funzione polmonare, fino a 5 anni nello studio condotto in Olanda con 102 pazienti ad esordio tardivo.

Nello studio clinico innanzi descritto su 69 pazienti con esordio tardivo della malattia di Pompe in Olanda Myozyme ha dimostrato un miglioramento della forza muscolare. Tuttavia, la forza muscolare è migliorata soltanto nei pazienti deambulanti ed in quelli con debolezza muscolare meno pronunciata.

Il miglioramento della forza muscolare è stato confermato fino a 5 anni nello studio condotto in Olanda con 102 pazienti ad esordio tardivo.

In due ulteriori studi clinici in aperto con Myozyme con un follow-up di 24 mesi, dieci pazienti con forma severa ad esordio tardivo della malattia di Pompe (compromissione motoria da moderata a severa e ventilazione assistita) hanno mostrato una risposta variabile rispetto alle misure di funzione

motoria e respiratoria, perlopiù sotto forma di un modesto miglioramento (AGLU03105, AGLU04107).

Uno studio clinico in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Myozyme in 5 pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo, di età fra 5 - 15 anni all'inizio del trattamento (AGLU02804). Questi pazienti hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme una volta ogni due settimane, per un totale di 26 settimane. Tutti i pazienti deambulavano liberamente, e tranne uno non richiedevano supporto con ventilazione (nel caso di 1 paziente era necessario ricorrere a ventilazione notturna non invasiva). Dei 3 pazienti con significativo coinvolgimento polmonare alla data di screening/visita basale (con capacità vitale espiratoria forzata da seduti fra 58 e 67 %) due mostravano un miglioramento clinicamente significativo della FVC (+ 11,5 % e + 16 %) da seduti entro la settimana 26. La valutazione della funzione motoria ha dato risultati disparati.

Dieci pazienti con malattia di Pompe tardiva in stadio avanzato (ossia non deambulanti per 10/10 e dipendenti da ventilazione per 9/10) di età compresa fra 9 e 54 anni sono stati trattati con alglucosidasi alfa 20 - 40 mg/kg una volta ogni due settimane, nell'ambito di programmi di accesso allargato di durata fra 6 mesi e 2,5 anni. I benefici polmonari osservati nei pazienti includevano un miglioramento clinicamente significativo della FVC pari al 35 % in un paziente e riduzioni significative nel numero di ore di supporto ventilatorio necessarie in 2 pazienti. In alcuni pazienti si sono osservati miglioramenti della funzione motoria con il trattamento, incluso il ripristino di competenze motorie perse. Un solo paziente non era deambulante. In questo gruppo di pazienti si è anche osservata una risposta variabile in termini della funzione motoria.

Malattia di pompe ad esordio tardivo: esiti riportati dal paziente

Un'indagine sulla malattia di Pompe (*Pompe Survey*) condotta dall'*International Pompe Association* (IPA)/Erasmus Medical Center Pompe Survey (Olanda) ha valutato l'impatto di Myozyme sui diversi esiti riportati dai pazienti, raccolti annualmente:

- Myozyme ha ridotto significativamente il rischio di diventare dipendenti dalla sedia a rotelle: in qualsiasi momento durante il follow-up, la probabilità di diventare dipendenti dalla sedia a rotelle era inferiore nei pazienti LOPD (*Late Onset Pompe Disease*, malattia di Pompe ad esordio tardivo) trattati rispetto ai pazienti non trattati (HR: 0,36; 95 % CI: 0,17, 0,75 in uno studio su 198 pazienti eleggibili con un follow-up mediano di 5 anni). In questo studio non è stato dimostrato alcun effetto sul supporto respiratorio.
- Dopo 3 anni di trattamento con Myozyme in 163 pazienti adulti, il punteggio medio della *Fatigue Severity Scale* (FSS-scala di gravità della fatica) è migliorato significativamente di 0,13 punti per anno ($p < 0,001$), suggerendo che, in questo studio, il trattamento ha contribuito a ridurre la stanchezza. Prima del trattamento con Myozyme (follow-up mediano di 4 anni), il punteggio FSS medio era stabile a circa 5,3 punti.
- Myozyme ha determinato il miglioramento e la stabilizzazione della qualità di vita correlata alla salute e la partecipazione in 174 pazienti adulti con un periodo di follow-up mediano di 4 anni (range 0,5-8) sia prima che durante il trattamento.
 - Dopo una diminuzione prima del trattamento (- 0,73 punti per anno (p/a); 95 % CI: - 1,07, - 0,39), l'indice del *Physical Component Summary* valutato con il questionario SF 36, effettuato dal paziente durante l'indagine, è migliorato nei primi 2 anni di trattamento con Myozyme (1,49 p/a; 95 % CI: 0,76, 2,21) e successivamente è rimasto stabile.
 - Dopo una diminuzione prima del trattamento (- 0,49 p/anno; 95 % CI: - 0,64, - 0,34), la *Rotterdam Handicap Scale* (RHS) si è stabilizzata durante il trattamento con Myozyme (- 0,02 p/anno; 95 % CI: - 0,17, 0,13).

Infine, nello studio prospettico di 5 anni condotto in Olanda con 102 pazienti adulti con LOPD, l'impatto del trattamento con Myozyme sulle attività della vita quotidiana è stato misurato con la scala *Rasch-Built Pompe-Specific Activity* (R-PAct). Rispetto al basale, il punteggio R-PAct è migliorato di

3,6 punti percentuali ($p = 0,004$) a 5 anni di trattamento, mostrando in questi pazienti, un beneficio di Myozyme.

Registro Pompe

Si incoraggia il personale sanitario ad inserire i pazienti diagnosticati con la malattia di Pompe al sito: www.registrynxt.com. Questo registro raccoglierà in via anonima dati su questi pazienti. Il “Pompe Registry” ha l’obiettivo di migliorare la comprensione della malattia di Pompe e di monitorare i pazienti e la loro risposta alla terapia enzimatica sostitutiva nel tempo, con il traguardo ultimo di migliorare gli esiti clinici per questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Malattia di Pompe a esordio infantile

In uno studio pivotal su 18 pazienti si è valutata la farmacocinetica di alglucosidasi alfa in 15 pazienti con forma infantile della malattia di Pompe (tutti di età inferiore a 6 mesi all’inizio del trattamento), con somministrazione di dosi di 20 mg/kg o di 40 mg/kg di alglucosidasi alfa con infusione rispettivamente di durata approssimativa di 4 – 6,5 ore.

Distribuzione ed eliminazione

Dopo la prima e la sesta infusione di Myozyme, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) erano in media fra 178,2 e 263,7 μ g/mL, rispettivamente per la dose di 20 mg/kg e per quella di 40 mg/kg. L’area media sotto la curva di concentrazione-tempo plasmatica (AUC_{∞}) era fra 977,5 e 1 872,5 μ g•ora/mL per il gruppo posologico di 20 mg/kg e per quello di 40 mg/kg. La clearance plasmatica (CL) media era 21,4 mL/ora/kg, mentre il volume tipico di distribuzione allo *steady-state* (V_{ss}) era pari a 66,2 mL/kg per entrambi i gruppi posologici, con scarsa variabilità fra pazienti (rispettivamente 15 % e 11 %). L’emivita media di eliminazione plasmatica ($t_{1/2}$) era 2,75 ore per i due gruppi.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica era proporzionale alla dose e non è cambiata nel corso del tempo.

Si è valutata la farmacocinetica di alglucosidasi alfa anche in uno studio separato su 21 pazienti con malattia infantile di Pompe (tutti in età compresa fra 6 mesi e 3,5 anni), con somministrazione di dosi di 20 mg/kg di alglucosidasi alfa. In 12 pazienti per i quali si disponeva di dati, AUC_{∞} e C_{max} erano pressoché pari ai valori riscontrati per la dose di 20 mg/kg nell’ambito dello studio precedente. La $t_{1/2}$ di circa 2-3 ore era anch’essa simile in questo gruppo di pazienti.

Malattia di Pompe a esordio tardivo

La farmacocinetica di alglucosidasi alfa è stata inoltre valutata in uno studio su 5 pazienti con malattia di Pompe tardiva, di età compresa fra 6 e 15 anni, i quali hanno ricevuto 20 mg/kg di alglucosidasi alfa una volta ogni due settimane. Non sono emerse differenze nel profilo farmacocinetico di alglucosidasi alfa in tali pazienti affetti dalla forma giovanile della patologia, rispetto a quelli affetti dalla sua forma infantile.

La farmacocinetica di alglucosidasi alfa è stata studiata in un’analisi della popolazione di 32 pazienti affetti dalla malattia di Pompe a esordio tardivo provenienti dallo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con età compresa tra 21 e 70 anni, che hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme una volta ogni due settimane. I valori AUC_{∞} e C_{max} alle visite della settimana 0,12 e 52 erano simili tra loro, indicando che la farmacocinetica di alglucosidasi alfa non era dipendente dal tempo (Tabella 5).

Distribuzione ed eliminazione

Tabella 5: farmacocinetica di alglucosidasi alfa dopo una dose singola e dopo 12 e 52 settimane di terapia

Parametro	Settimana 0	Settimana 12	Settimana 52
C_{max} (µg/mL)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_∞ (µg•ora/mL)	2 672 ± 1 140	2 387 ± 555	2 700 ± 1 000
CL (mL/ora/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V_{ss} (mL/kg)	904 ± 1 158	919 ± 1 154	896 ± 1 154
Emivita effettiva (ora)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Vi è un'evidenza limitata, che gli anticorpi IgG all'alglucosidasi alfa influenzassero la farmacocinetica. Una clearance media superiore, un valore AUC_∞ medio inferiore e un valore C_{max} medio inferiore sono stati osservati in 5 pazienti positivi all'inibizione dell'assorbimento cellulare dell'enzima. Tuttavia, non vi è stata alcuna associazione apparente tra l'inibizione dell'assorbimento e gli endpoint co-primari di efficacia (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* a dosi singole e ripetute. Da uno studio embriofetale in topi e conigli non sono emersi risultati avversi di rilievo sullo sviluppo embriofetale, così come non sono emersi risultati avversi di rilievo in uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei topi. Nello studio sullo sviluppo embriofetale nei conigli, è stato osservato un aumento di incidenza di casi di aborto e parto prematuro, correlato al trattamento, a seguito della somministrazione di Myozyme (10 - 40 mg/kg/die) con co-somministrazione di difenidramina. Tale effetto era parzialmente attribuibile a tossicità materna, essendo stata osservata una riduzione significativa nel consumo di alimenti e nell'acquisizione di peso corporeo.

La somministrazione di 40 mg/kg di Myozyme per via endovenosa una volta a giorni alterni nei topi con somministrazione concomitante di difenidramina durante il periodo di organogenesi fino all'allattamento, ha prodotto un aumento della mortalità della prole durante il periodo di allattamento. Non ci sono stati altri effetti su alcun altro parametro valutato, comprese le osservazioni cliniche o l'aumento di peso corporeo nei cuccioli di generazione F1. Inoltre, non si è verificato alcun effetto sulla maturazione sessuale, sull'apprendimento o sulla memoria o sulla capacità di produrre un'altra generazione per i topi di generazione F1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
 Sodio di-idrogeno fosfato monoidrato (E339)
 Disodio fosfato eptaidrato (E339)
 Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare immediatamente il prodotto. Tuttavia, si è dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2 °C – 8 °C, se il medicinale viene conservato protetto dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 mg di polvere in un flaconcino (Tipo 1) con tappo (in butile siliconato) e sigillo (in alluminio), con copertura ad apertura a scatto (in plastica). Confezioni da 1, 10 o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Myozyme deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro e infine somministrato con infusione endovenosa. Procedere alla ricostituzione e alla diluizione nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Per via della natura proteica del prodotto potranno formarsi particelle nella soluzione ricostituita e nelle sacche destinate all'infusione. Pertanto, nella somministrazione utilizzare un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 micron. Si è dimostrato che l'uso di un filtro in linea di 0,2 micron rimuove le particelle visibili e non porta a perdita apparente di proteine o di attività.

Determinare il numero di flaconcini da ricostituire in base al regime posologico per il paziente (mg/kg) e prelevare il numero necessario di flaconcini dal frigorifero per farli pervenire a temperatura ambiente (circa 30 minuti). Ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Attenersi ad una tecnica aseptica

Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino di Myozyme da 50 mg con 10,3 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino, e non direttamente sul medicinale solido liofilizzato. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo. Il volume ricostituito è pari a 10,5 mL contenenti 5 mg/mL ed ha l'aspetto di una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, che può contenere particelle sotto forma di sottili filamenti bianchi o fibre traslucide. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Se l'ispezione rivela particelle estranee diverse da quanto descritto sopra, oppure se la soluzione è scolorita, non utilizzare il prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è pari a circa 6,2.

Dopo la ricostituzione si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini (vedere sotto).

Diluizione

Se il medicinale è ricostituito in base alla procedura sopra descritta, ciascun flaconcino conterrà 5 mg di alglucosidasi alfa per ogni mL. Il volume ricostituito consente l'accurata aspirazione di 10,0 mL (pari a 50 mg) da ciascun flaconcino. In seguito, diluire ulteriormente il volume aspirato come segue: aspirare lentamente la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, fino ad ottenere un volume pari alla dose per il paziente. La concentrazione finale di alglucosidasi consigliata all'interno delle sacche per infusione va da 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Eliminare l'aria all'interno delle sacche e inoltre asportare un volume equivalente di soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro da sostituire con Myozyme ricostituito. Iniettare lentamente il Myozyme ricostituito direttamente nella soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Capovolgere e frizionare delicatamente la sacca di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare né scuotere in maniera eccessiva la sacca di infusione.

Somministrare non appena possibile la soluzione finale per infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/333/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/03/2006
Data dell'ultimo rinnovo: 21/02/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Genzyme Corporation. 45, 51, 74, 76 e 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Stati Uniti
Genzyme Flanders, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgio

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui è commercializzata l'alglucosidasi alfa, tutti gli operatori sanitari (*healthcare professionals* - HCP) che si prevede possano prescrivere, dispensare e somministrare alglucosidasi alfa ricevano il seguente pacchetto educazionale diffuso attraverso le organizzazioni professionali:

- pacchetto informativo sulla sicurezza per operatori sanitari.
- guida all'infusione domiciliare per operatori sanitari.

Il pacchetto informativo sulla sicurezza (Safety information Packet - SIP) per gli operatori sanitari include i seguenti elementi chiave:

- Materiale educazionale che fornisce supporto agli operatori sanitari nella gestione dei seguenti problemi di sicurezza: reazioni associate all'infusione, tra cui ipersensibilità e reazioni anafilattiche, con o senza sviluppo di anticorpi IgG e IgE; reazioni immunomediate ed immunogenicità che portano alla perdita di risposta (titoli anticorpali IgG elevati e sostenuti e/o anticorpi neutralizzanti);
- Raccomandazioni relative agli esami:
 - la raccolta di campioni di siero al basale è fortemente raccomandata prima della prima infusione.
 - devono essere monitorati regolarmente i titoli anticorpali dell'immunoglobulina G (IgG), e se i pazienti non rispondono alla terapia devono essere presi in considerazione i test degli anticorpi IgG anti-farmaco (*Anti-drug antibody - ADA*).
 - I pazienti trattati possono essere testati per gli anticorpi inibitori se manifestano una diminuzione del beneficio clinico nonostante il trattamento continuato con Myozyme.
 - Nei pazienti a rischio di reazioni allergiche si deve prendere in considerazione l'esecuzione dei test immunologici determinati da eventi avversi, inclusi ADA IgG e Immunoglobuline E (IgE)
 - Anche nei pazienti che manifestano reazioni associate all'infusione (*Infusion associated reactions - IARs*) moderate/severe o ricorrenti, indicative di reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche, vanno presi in considerazione i test immunologici determinati da eventi avversi.
- Informazioni pratiche relativo servizio di test e informazioni di contatto:
 - Descrizione del servizio di test: esami disponibili, indicazione per l'esame, tipo di campione, frequenza dell'esame, tempo di raccolta.
 - Procedura dell'esame: diagramma che riassume i passaggi principali per gli operatori sanitari che richiedono esami specialistici.

La guida all'infusione domiciliare per gli operatori sanitari contiene le seguenti informazioni chiave sulla sicurezza a supporto degli operatori sanitari (prescrittori e/o somministratori di Myozyme) nella gestione dei pazienti che ricevono Myozyme nel contesto domestico:

- **Informazioni per gli operatori sanitari prescrittori di Myozyme:**
 - Requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza
 - Criteri per determinare l'idoneità all'infusione domiciliare
- **Informazioni per gli HCP somministratori di Myozyme:**
 - Valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione a domicilio
 - Requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, comprese attrezzature, pre-trattamento e trattamenti di emergenza
 - Dettagli sulla preparazione e la somministrazione di Myozyme, comprese tutte le fasi di preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione
 - Informazioni sui segni e sui sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione e azioni raccomandate per la gestione delle reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reactions - ADRs*) quando si manifestano i sintomi
- **Guida all'infusione domiciliare per il paziente/la persona che si prende cura del paziente (caregiver)**

La guida per il paziente/caregiver contiene le seguenti informazioni fondamentali sulla sicurezza:

- Informazioni su segni e sintomi correlati alle reazioni associate all'infusione (*Infusion-Associated Reactions* - IARs) e azioni raccomandate per la gestione delle ADR quando si verificano i sintomi.
- Diario infusionale che può essere utilizzato per registrare le infusioni e documentare eventuali IARs correlate al prodotto, comprese reazioni di ipersensibilità di tipo allergico prima, durante o dopo l'infusione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Alglucosidasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun flaconcino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa/mL e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 e 4 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Mannitolo (E421)
Sodio di-idrogeno fosfato monoidrato (E339)
Disodio fosfato eptaidrato (E339)
Polisorbato 80 (E433)
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino
polvere per concentrato per soluzione per infusione
10 flaconcini
polvere per concentrato per soluzione per infusione
25 flaconcini
polvere per concentrato per soluzione per infusione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare immediatamente il prodotto. Tuttavia, si è dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2 °C – 8 °C, se il medicinale viene conservato protetto dalla luce.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SUL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Alglucosidasi alfa

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Sanofi B.V.-NL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Alglucosidasi alfa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Myozyme e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Myozyme
3. Come prendere Myozyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Myozyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Myozyme e a cosa serve

Myozyme viene usato per trattare adulti, bambini e adolescenti di qualsiasi età con diagnosi confermata di malattia di Pompe.

Le persone affette dalla malattia di Pompe presentano livelli ridotti di un enzima chiamato alfa-glucosidasi. Tale enzima aiuta l'organismo a controllare i livelli di glicogeno (un tipo di carboidrato). Il glicogeno fornisce energia all'organismo, ma nella malattia di Pompe il glicogeno può raggiungere livelli troppo alti.

Myozyme contiene un enzima artificiale chiamato alglucosidasi alfa, in grado di sostituire l'enzima naturale carente nella malattia di Pompe.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Myozyme

Non usi Myozyme

Se si sono manifestate precedenti reazioni allergiche pericolose per la vita (ipersensibilità) all'alglucosidasi alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) e se la ri-somministrazione del medicinale non è risultata efficace. I sintomi di reazioni allergiche pericolose per la vita comprendono, tra gli altri, ipotensione, frequenza cardiaca molto elevata, difficoltà respiratorie, vomito, edema del viso, orticaria o eruzione cutanea.

Avvertenze e precauzioni

In caso di trattamento con Myozyme si potrebbe verificare una reazione associata all'infusione durante la somministrazione del medicinale o nelle ore successive l'infusione. Tale reazione si manifesta con diversi sintomi come ipotensione, fastidio al torace, tensione della gola, gonfiore del viso, delle labbra o della lingua (angioedema), orticaria, capogiri, eruzione cutanea, prurito, nausea, vomito, tosse e broncospasmo (vedere paragrafo 4 per una panoramica di tutte le reazioni associate all'infusione). Una reazione associata all'infusione in alcuni casi può essere molto grave. Se dovesse riportare una reazione di questo tipo, **contatti immediatamente il medico**. Potrebbe aver bisogno di ricevere medicinali prima del trattamento per prevenire una reazione allergica (come antistaminici e/o corticosteroidi) o ridurre la febbre (antipiretici).

Negli studi, i medici hanno usato farmaci per sopprimere il sistema immunitario e ridurre la produzione di anticorpi. Dal momento che lei ha la malattia di Pompe, vi è il rischio che sviluppi una

grave infezione delle vie aeree o polmonare. L'uso di questi farmaci per sopprimere il sistema immunitario potrebbe accrescere ulteriormente tale rischio.

Se nota severe lesioni ulcerative sulla pelle, informi il medico. Se ha gonfiore agli arti inferiori o tumefazione generalizzata, informi il medico. Il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di Myozyme e l'avvio di un trattamento medico appropriato. Il medico deve considerare i rischi e benefici di risomministrare Myozyme.

Altri medicinali e Myozyme

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di Myozyme in donne in stato di gravidanza. Myozyme non deve essere somministrato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Informi il medico se sta allattando. Esperienze limitate suggeriscono che Myozyme passi nel latte materno in quantità molto piccole. Non sono previsti effetti nei neonati allattati al seno. Dunque, l'allattamento al seno durante il trattamento può essere preso in considerazione. Tuttavia, può discutere con il suo medico se interrompere l'allattamento al seno come misura precauzionale per le prime 24 ore dopo ogni dose di Myozyme. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guida e non usi strumenti o macchinari subito dopo l'infusione di Myozyme, perché possono comparire capogiri, sonnolenza, tremore e/o pressione bassa.

Myozyme contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come prendere Myozyme

La somministrazione di Myozyme deve avvenire esclusivamente sotto il controllo di un medico competente nel trattamento della malattia di Pompe.

La dose somministrata viene basata sul peso corporeo. La dose raccomandata di Myozyme è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane.

Infusione domiciliare

Il medico potrebbe ritenere che Lei possa sottoporsi all'infusione domiciliare di Myozyme se è sicuro e conveniente farlo. Se manifesta effetti collaterali durante un'infusione di Myozyme, il personale addetto all'infusione domiciliare può interrompere l'infusione e iniziare un trattamento medico appropriato.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata di Myozyme nei bambini e negli adolescenti è la stessa degli adulti.

Istruzioni per l'uso corretto

Myozyme viene somministrato mediante una flebo inserita in una vena (infusione endovenosa). Si presenta come una polvere da mescolare con acqua sterile prima della somministrazione.

Se prende più Myozyme di quanto deve

Se le viene somministrato Myozyme ad una dose o ad una velocità di infusione superiore a quella raccomandata, potrebbe manifestare reazioni associate all'infusione. Tale reazione può includere sintomi come:

- pelle e labbra che diventano blu a causa della mancanza di ossigeno nei tessuti del corpo, aumento della frequenza cardiaca, palpazioni
- difficoltà respiratorie, tosse
- capogiri, mal di testa, disturbi del gusto
- pressione sanguigna alta, vampate di calore
- gonfiore alla lingua, vomito, diarrea, nausea
- dolore al torace, fastidio al torace, tensione della gola, febbre, brividi, sensazione di freddo, arrossamento al sito di infusione
- dolore muscolare
- arrossamento della pelle

Se manifesta una reazione di questo tipo, informi immediatamente il medico (vedere paragrafo 2). La velocità di infusione sarà ridotta o l'infusione sarà interrotta e, a seconda dei casi, potrebbe ricevere un trattamento correttivo.

Se dimentica di prendere Myozyme

Se viene saltata un'infusione, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nei pazienti, gli effetti indesiderati si sono verificati principalmente durante la somministrazione o poco dopo (“effetti associati all’infusione”). Alcuni degli effetti indesiderati associati all’infusione erano gravi o ad esito potenzialmente fatale. In alcuni pazienti sono state riportate reazioni pericolose per la vita, incluse severe reazioni allergiche generalizzate e shock anafilattico. I sintomi di tali reazioni comprendono abbassamento della pressione arteriosa, frequenza cardiaca molto elevata, difficoltà respiratorie, vomito, gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, orticaria o eruzione cutanea. Alcuni pazienti hanno manifestato effetti indesiderati correlati all’infusione sotto forma di sintomi simil-influenzali, che sono durati per qualche giorno dopo il completamento dell’infusione. Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato di questo tipo, **contatti immediatamente il medico**. Potrebbe aver bisogno di ricevere medicinali prima del trattamento per prevenire una reazione allergica (come antistaminici e/o corticosteroidi) o ridurre la febbre (antipiretici).

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- Orticaria
- Eruzione cutanea
- Aumento della frequenza cardiaca
- Vampate (al viso)
- Febbre o aumento della temperatura corporea
- Tosse
- Accelerazione della frequenza respiratoria
- Vomito
- Livelli ridotti di ossigeno nel sangue

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- Pallore
- Aumento della pressione del sangue/Ipertensione
- Colorazione bluastra della pelle
- Brividi
- Agitazione

- Tremore
- Mal di testa
- Formicolio
- Dolore o reazione locale nel punto dell'infusione
- Capogiri
- Irritabilità
- Prurito
- Conati di vomito
- Gonfiore del viso, gonfiore della gola o grave gonfiore combinato del viso, della gola e della lingua a causa di una reazione allergica severa
- Gonfiore delle braccia e delle gambe
- Nausea
- Fastidio al torace
- Tensione della gola
- Diarrea
- Stanchezza
- Dolore muscolare
- Spasmi muscolari
- Severe lesioni ulcerative della pelle
- Arrossamento della pelle

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Gonfiore della zona intorno agli occhi
- Asma
- Rumori anormali durante la respirazione, tra cui fischio
- Difficoltà respiratorie (incluso il respiro corto)
- Estremità fredde (mani, piedi)
- Ipotensione (pressione arteriosa ridotta o bassa)
- Restringimento dei vasi sanguigni che causa una diminuzione del flusso sanguigno
- Improvvisa costrizione dei bronchi, con conseguente minore passaggio di aria (broncospasmo)
- Sensazione di calore
- Sensazione di freddo
- Sensazione di malessere in generale (malessere)
- Sensazione di debolezza
- Sonnolenza
- Mancamento
- Sensazione di bruciore
- Aumento della sudorazione
- Occhi lacrimosi
- Chiazze sulla pelle
- Irrequietezza
- Respiro sibilante
- Irritazione alla gola
- Mancanza di ossigeno nei tessuti del corpo
- Diminuzione della frequenza cardiaca
- Arresto cardiaco
- Battito cardiaco forte che può essere rapido o irregolare (palpitazioni)
- Dolore al torace (non a livello del cuore)
- Infiammazione della membrana che ricopre gli occhi o le palpebre
- Dolore addominale
- Indigestione
- Difficoltà a deglutire
- Dolore articolare
- Interruzione temporanea o cessazione improvvisa della respirazione

- Proteinuria
- Sindrome nefrosica: gonfiore agli arti inferiori, tumefazione generalizzata e proteinuria
- Gonfiore e ispessimento della pelle al sito di infusione in caso di fuoriuscita del prodotto dai vasi sanguigni
- Arrossamento dei palmi
- Cambiamento transitorio del colore della pelle
- Arrossamento nel sito di infusione
- Orticaria (eruzione cutanea) nel sito di infusione
- Prurito in sede di infusione
- Vescicole

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Myozyme

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare immediatamente il prodotto. Tuttavia, si è dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2 °C – 8 °C, se il medicinale viene protetto dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Myozyme

- Il principio attivo è alglucosidasi alfa. Un flaoncino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa per mL e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 mg e 4 mg/mL.
- Gli eccipienti sono
 - mannitol (E421)
 - sodio di-idrogeno fosfato monoidrato (E339)
 - disodio fosfato eptaidrato (E339)
 - polisorbato 80 (E433)

Descrizione dell'aspetto di Myozyme e contenuto della confezione

Myozyme è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaoncino (50 mg/laoncino). Ogni confezione contiene 1, 10 o 25 flaoncini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La polvere è di colore da bianco a biancastro. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido, e può contenere particelle. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Tel.: +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

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

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

Ireland
Sanofi-aventis Iralenad Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353(0)1 4035600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea per i Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

----->
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l’uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Myozyme deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, quindi diluito con una soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro, per poi essere somministrato mediante infusione endovenosa. La ricostituzione e la diluizione devono avvenire nel rispetto delle norme di buona pratica, in particolare per quanto riguarda l’asepsi.

A causa della natura proteica del prodotto, nella soluzione ricostituita e nelle sacche di infusione finale potrebbero formarsi delle particelle. Pertanto, utilizzare per la somministrazione un filtro in linea a basso legame proteico da 0,2 micron. È dimostrato che l’uso di un filtro in linea da 0,2 micron rimuove le particelle visibili e non causa perdite apparenti di proteine o attività.

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del regime di dosaggio del singolo paziente (mg/kg), quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché

raggiungano la temperatura ambiente (circa 30 minuti). Ogni flaconcino di Myozyme è esclusivamente monouso.

Attenersi ad una tecnica asettica

Ricostituzione

- Ricostituire ciascun flaconcino di Myozyme da 50 mg con 10,3 mL di acqua per preparazioni iniettabili utilizzando una siringa con un ago di diametro inferiore a 20 gauge. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino, e non direttamente sul medicinale solido liofilizzato. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo. Il volume ricostituito è pari a 10,5 mL contenenti 5 mg di enzima/mL ed ha l'aspetto di una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, che può contenere particelle sotto forma di sottili filamenti bianchi o fibre traslucide. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Se l'ispezione rivela particelle estranee diverse da quanto descritto sopra, oppure se la soluzione è scolorita, non utilizzare il prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è pari a circa 6,2.

- Dopo la ricostituzione si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini (vedere sotto).

Diluizione

- Se il medicinale è ricostituito in base alla procedura sopra descritta, la soluzione ricostituita all'interno del flaconcino conterrà 5 mg di alglucosidasi alfa per ogni mL. Il volume ricostituito consente l'accurata aspirazione di 10,0 mL (pari a 50 mg) da ciascun flaconcino. In seguito, diluire ulteriormente come segue: aspirare lentamente la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, fino ad ottenere un volume pari alla dose per il paziente utilizzando una siringa con un ago di diametro inferiore a 20 gauge. La concentrazione finale di alglucosidasi consigliata all'interno delle sacche per infusione va da 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Eliminare l'aria all'interno delle sacche e inoltre asportare un volume equivalente di soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro, da sostituire con Myozyme ricostituito. Iniettare lentamente il Myozyme ricostituito direttamente nella soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Capovolgere e frizionare delicatamente la sacca di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare né scuotere in maniera eccessiva la sacca di infusione.
- Somministrare non appena possibile la soluzione finale per infusione.
- Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Somministrazione

Si consiglia di iniziare a somministrare la soluzione diluita entro tre ore. Il tempo totale fra la ricostituzione e il termine dell'infusione non deve superare 24 ore.

La posologia consigliata per Myozyme è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa.

Somministrare le infusioni in modo incrementale. Si consiglia una velocità iniziale di infusione di 1 mg/kg/ora, con aumento graduale di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti, in assenza di reazioni associate all'infusione, fino a raggiungere la velocità massima di 7 mg/kg/ora.