

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myozyme 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 mg alglukozydazy alfa.

Po rekonstytucji roztwór zawiera 5 mg alglukozydazy alfa* na ml, a po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

*Ludzka kwaśna α -glukozydaza jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany w długotrwałej, enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *Enzyme Replacement Therapy* – ERT) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego (niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy).

Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Myozyme powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego lub innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub nerwowo-mięśniowymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na dwa tygodnie.

Odpowiedź na leczenie należy regularnie oceniać na podstawie pełnej analizy wszystkich objawów klinicznych choroby.

Dzieci i osoby w podeszłym wieku

Nie ma dowodów na to, aby należało stosować specjalne zasady podawania produktu leczniczego Myozyme dzieciom i młodzieży w każdym wieku lub osobom w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Myozyme u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można zalecić specjalnego sposobu dawkowania leku u tych pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Myozyme należy podawać w postaci infuzji dożylniej.

Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg mc./h i stopniowe jej zwiększanie o 2 mg/kg mc./h co 30 minut, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg mc./h, o ile nie wystąpią objawy reakcji związane z infuzją. Reakcje związane z infuzją opisane są w punkcie 4.8.

Infuzja domowa

Wlewy produktu leczniczego Myozyme w domu można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze je tolerują i u których w okresie kilku miesięcy nie wystąpiły umiarkowane lub ciężkie IAR. Decyzja o przeprowadzeniu infuzji domowych powinna zostać podjęta zgodnie z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego.

Konieczne jest zapewnienie fachowemu personelowi medycznemu sprzętu, zasobów i procedur, w tym przeszkolenia, niezbędnych do wykonywania infuzji domowych. Infuzje domowe należy wykonywać pod nadzorem pracownika fachowego personelu medycznego, który powinien być zawsze dostępny w trakcie infuzji domowej oraz przez określony czas po infuzji.

Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostać stałe i nie należy ich zmieniać bez nadzoru pracownika fachowego personelu medycznego.

Przed rozpoczęciem infuzji domowej lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni udzielić pacjentowi i (lub) opiekunowi odpowiednich informacji.

Jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane w trakcie infuzji domowych, wlew należy natychmiast przerwać i rozpocząć właściwe leczenie (patrz punkt 4.4). Może być konieczne wykonywanie kolejnych wlewów w szpitalu lub w odpowiednich warunkach leczenia ambulatoryjnego, do czasu, gdy dane działanie niepożądane nie ustąpi.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 po ponownej nieudanej próbie podania produktu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne

Podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme u pacjentów z wczesną postacią i późną postacią choroby zgłaszano poważne i zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.8). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji związanych z infuzją, podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy zapewnić dostępność odpowiednich leczniczych środków zapobiegawczych, włącznie ze sprzętem do resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Jeżeli wystąpi ciężka nadwrażliwość lub reakcje anafilaktyczne, należy rozważyć natychmiastowe przerwanie infuzji produktu leczniczego Myozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych obowiązujących w leczeniu nagłych reakcji anafilaktycznych.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych wczesnej postaci choroby u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme wystąpiły reakcje związane z infuzją (ang. *Infusion-Associated Reactions* – IARs), natomiast w badaniach klinicznych późnej postaci choroby u 28% pacjentów. IARs są definiowane jako jakiegokolwiek reakcje niepożądane, które występują podczas infuzji lub w ciągu najbliższych godzin po jej zakończeniu. Niektóre reakcje były ciężkie (patrz punkt 4.8). U pacjentów z wczesną postacią choroby, leczonych większą dawką (40 mg/kg mc.), stwierdzono tendencję do zwiększania się ilości objawów towarzyszących reakcjom związanym z infuzją. Wydaje się, że ryzyko pojawienia się reakcji związanych z infuzją jest większe u pacjentów z rozpoznaniem postaci niemowlęcej, u których występuje wzrost miana przeciwciał IgG. Jednak IARs występowały niezależnie od miana przeciwciał. Większe ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją obserwowano u pacjentów, którzy podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme byli chorzy na ostrą chorobę (np. zapalenie płuc, posocznicę). Przed podaniem produktu leczniczego Myozyme należy starannie ocenić stan kliniczny pacjenta. Należy ściśle monitorować stan pacjentów i zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu posiadającemu pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wszystkie przypadki reakcji związanych z infuzją, reakcji opóźnionych i możliwych reakcji immunologicznych.

Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme pacjentom, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją (a w szczególności reakcja anafilaktyczna) (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji łagodnych i przemijających, pomoc lekarska i przerwanie infuzji mogą nie być konieczne. Większość reakcji związanych z infuzją skutecznie leczono zmniejszając szybkości infuzji, chwilowo ją przerywając lub podając przed jej rozpoczęciem doustne leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić w każdej chwili podczas podawania produktu leczniczego Myozyme, zwykle do 2 godzin po podaniu. Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne przy większych szybkościach infuzji.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą Pompego mogą wystąpić zaburzenia czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań wynikających z reakcji związanych z infuzją. Z tego względu podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy dokładnie monitorować stan takich pacjentów.

Immunogenność

Wpływ wytwarzania przeciwciał IgG na bezpieczeństwo i skuteczność oceniano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych u większości pacjentów stwierdzono powstanie przeciwciał IgG przeciwko alglukozydazie alfa i serokonwersji, które występowały zwykle w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Dlatego u większości pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme spodziewane jest wystąpienie przeciwciał IgG. Ogólnie korelacja pomiędzy początkiem reakcji związanych z infuzją i czasem

powstania przeciwciał IgG nie została zaobserwowana. IARs mogą występować na wszystkich poziomach miana przeciwciał, jednak zaobserwowano skłonność do częstszego występowania IARs z wyższymi mianami przeciwciał IgG. Kliniczny wpływ na skuteczność jest wieloczynnikowy, jednak rozwój wysokich i trwałych mian przeciwciał IgG jest czynnikiem przyczyniającym się do jego osiągnięcia.

W odniesieniu do pacjentów z IOPD (ang. *Infantile onset Pompe disease*) leczonych większą dawką (40 mg/kg) obserwowano skłonność do wytwarzania wyższych mian przeciwciał IgG. Ponadto wykazano, że wynik badania CRIM (ang. *Cross Reactive Immunologic Material*) jest związany z immunogennością i odpowiedzią pacjentów na enzymatyczne terapie zastępcze. Ujemny wynik badania CRIM, wskazujący że nie wykryto żadnego endogennego enzymu, jest czynnikiem ryzyka wystąpienia stałych, wysokich mian przeciwciał IgG. Ryzyko to jest większe u pacjentów z ujemnym wynikiem badania CRIM w porównaniu z pacjentami z dodatnim wynikiem badania CRIM i jest czynnikiem przyczyniającym się do niekorzystnego przebiegu choroby. Jednak wysokie, utrzymujące się miana przeciwciał IgG również wystąpiły u ograniczonej liczby pacjentów z dodatnim wynikiem badania CRIM, zazwyczaj z bardzo niskim poziomem enzymu endogennego.

W odniesieniu do pacjentów z LOPD (ang. *Late onset Pompe disease*) większość z nich wykazywała stabilizację lub zmniejszenie miana przeciwciał w czasie. Wystąpienie wysokiego i utrzymującego się miana przeciwciał IgG występuje rzadko u pacjentów z LOPD. W związku z tym wpływ przeciwciał IgG jest bardziej ograniczony u pacjentów z LOPD.

Miano przeciwciał IgG należy monitorować na podstawie fenotypu klinicznego. Zalecane jest niezbędne pobranie wyjściowej próbki surowicy przed pierwszą infuzją. W przypadku pacjentów z IOPD zaleca się regularne monitorowanie podczas pierwszego roku leczenia (na przykład co 3 miesiące), a następnie monitorowanie w zależności od wyników klinicznych i poziomu przeciwciał. W przypadku pacjentów z LOPD wytworzenie przeciwciał powinno zostać ocenione w ciągu 6 miesięcy, a późniejsze monitorowanie powinno być uzasadnione klinicznie w oparciu o względy bezpieczeństwa i skuteczność.

Pacjenci, u których występują reakcje nadwrażliwości, mogą być badani na obecność przeciwciał IgE przeciwko alglukozydazie alfa i innych mediatorów reakcji anafilaktycznej. Pacjenci, u których występują przeciwciała IgE przeciwko alglukozydazie alfa mogą być bardziej zagrożeni wystąpieniem IARs po ponownym podaniu produktu (patrz punkt 4.8). Z tego powodu takich pacjentów podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy starannie obserwować. Niektórym pacjentom z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgE skutecznie powtórnie podawano produkt leczniczy Myozyme zmniejszając szybkość infuzji i zmniejszając dawkę początkową, a dalsze stosowanie produktu leczniczego Myozyme prowadząc pod ścisłą kontrolą lekarską.

Reakcje o podłożu immunologicznym

W przypadku alglukozydazy alfa donoszono o poważnych reakcjach skórnych, przypuszczalnie o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmianach skórnych (patrz punkt 4.8). U kilku pacjentów z chorobą Pompego leczonych alglukozydazą alfa, u których obserwowano wysokie miano przeciwciał IgG ($\geq 102\ 400$) (patrz punkt 4.8), stwierdzono zespół nerczycowy. U tych pacjentów biopsja nerki wykazała odkładanie się kompleksów immunologicznych. Stan pacjentów poprawił się po przerwaniu leczenia. Dlatego zaleca się, aby u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG przeprowadzać okresowe badania moczu.

Podczas przyjmowania alglukozydazy alfa pacjenci powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów reakcji ogólnoustrojowych o podłożu immunologicznym obejmujących skórę i inne narządy. Jeżeli wystąpią reakcje immunologiczne, należy rozważyć przerwanie podawania alglukozydazy alfa i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Należy rozważyć ewentualne ryzyko i korzyści związane z ponownym podawaniem alglukozydazy alfa oraz wystąpieniem reakcji immunologicznych. Niektórym pacjentom pomyślnie ponownie podano alglukozydazę alfa, a leczenie prowadzono pod stałym nadzorem klinicznym.

Immunomodulacja

Dane z badań klinicznych i opublikowanej literatury dotyczące immunogenności wśród pacjentów z wczesną postacią choroby i ujemnym wynikiem badania CRIM wskazują, że podawanie schematu indukcji tolerancji immunologicznej (ang. *immune tolerance induction*, ITI) pacjentom nieleczonym wcześniej alglukozydazą alfa (profilaktyczna ITI), może skutecznie zapobiegać lub ograniczać rozwój wysokich mian przeciwciał (ang. *high sustained antibody titre*, HSAT) przeciwko alglukozydazie alfa. Dane od niewielkiej liczby pacjentów z HSAT, z aktywnością hamującą lub bez, wykazały ograniczony efekt leczenia z zastosowaniem ITI. U młodszych pacjentów z mniej zaawansowaną postacią choroby, poddanych profilaktycznej ITI przed rozwojem HSAT, zaobserwowano lepsze odpowiedzi na leczenie, co wskazuje, iż wczesne rozpoczęcie ITI może poprawiać wyniki kliniczne. Schematy ITI mogą wymagać dostosowania do indywidualnych potrzeb pacjenta (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z chorobą Pompego istnieje ryzyko wystąpienia zakażeń układu oddechowego z powodu postępujących zmian chorobowych obejmujących mięśnie oddechowe. U pacjentów z chorobą Pompego leczonych lekami immunosupresyjnymi może występować większe ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń, dlatego w przypadku tych pacjentów zalecana jest ostrożność. U niektórych z tych pacjentów odnotowano śmiertelne lub zagrażające życiu zakażenia układu oddechowego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z innymi lekami. Ponieważ alglukozydaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, nie wydaje się, aby występowały jej interakcje z innymi lekami, w których pośredniczy cytochrom P450.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania alglukozydazy alfa u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Myozyme nie należy podawać w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia alglukozydazą alfa.

Karmienie piersią

Ograniczone dane wskazują, że alglukozydaza alfa przenika do mleka kobiecego w bardzo małych stężeniach. Nie oczekuje się żadnego działania klinicznego u niemowląt karmionych piersią ze względu na małe przenikanie do mleka kobiecego i słabą biodostępność. Można zatem rozważyć karmienie piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Myozyme. Jako środek ostrożności można rozważyć przerwanie karmienia piersią przez pierwsze 24 godziny po leczeniu.

Płodność

Istnieje za mało danych klinicznych dotyczących wpływu alglukozydazy alfa na płodność, aby ocenić jej wpływ. Dane niekliniczne nie wykazały żadnych niekorzystnych wyników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponieważ wśród reakcji związanych z infuzją zgłaszano zawroty głowy, senność, drżenie oraz niedociśnienie tętnicze, produkt może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w dniu infuzji.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Postać wczesna choroby Pompego

W badaniach klinicznych, 39 pacjentów z rozpoznaniem wczesnej postaci choroby leczono produktem leczniczym Myozyme przez ponad 3 lata (168 tygodni, mediana 121 tygodni; patrz punkt 5.1). Działania niepożądane, zgłoszone u przynajmniej 2 pacjentów, zostały wymienione w Tabeli 1 z podaniem układu i narządu, którego dotyczą. Działania niepożądane miały przeważnie przebieg łagodny do umiarkowanego i prawie wszystkie wystąpiły w trakcie infuzji lub w ciągu 2 godzin po jej zakończeniu (reakcje związane z infuzją, IARs). Opisywano poważne reakcje związane z infuzją, w tym pokrzywkę, rzężenia, tachykardię, zmniejszenie saturacji krwi tlenem, skurcz oskrzeli, zwiększenie się częstotliwości oddechów, obrzęk tkanek okołogałkowych i nadciśnienie tętnicze.

Późna postać choroby Pompego

W badaniu kontrolowanym placebo trwającym 78 tygodni, 90 pacjentów z późną postacią choroby Pompego, będących w wieku od 10 do 70 lat, było leczonych produktem Myozyme lub placebo po randomizacji w stosunku 2:1 (patrz punkt 5.1). W sumie liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i poważne działania niepożądane, była porównywalna pomiędzy obiema grupami. Najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi były IARs. W grupie stosującej produkt leczniczy Myozyme liczba pacjentów, u których wystąpiły IARs była nieznacznie większa niż w grupie placebo (28% wobec 23%). Większość z tych reakcji była niegroźna, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowała samoistnie. Działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2 pacjentów, zostały wymienione w Tabeli 1. Poważne działania niepożądane, które wystąpiły u 4 pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme to: obrzęk naczynioruchowy, ból w klatce piersiowej, uczucie zaciskania w gardle, ból w klatce piersiowej inny niż pochodzenia sercowego oraz tachykardia nadkomorowa. Reakcje u 2 z tych pacjentów miały podłoże uczuleniowe z udziałem IgE jako mediatora.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabela 1: Działania niepożądane (zgłoszone u przynajmniej 2 pacjentów) oraz działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Ze względu na małą liczbę pacjentów działanie niepożądane, które wystąpiło u 2 pacjentów, jest klasyfikowane jako częste. W każdej grupie częstości działania niepożądane są uporządkowane według ciężkości, w kolejności rosnącej.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane (zalecany termin)		Dodatkowe działania niepożądane ⁴
		Postać wczesna choroby Pompego ¹	Późna postać choroby Pompego ²	Wczesna i późna postać choroby Pompego
Zaburzenia układu immunologicznego	często		Nadwrażliwość	
Zaburzenia psychiczne	często	Pobudzenie		
	częstość nieznana			Pobudzenie Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	często	Drżenie	Zawroty głowy Drętwienia Ból głowy ³	

	częstość nieznana			Drżenie Ból głowy Senność
Zaburzenia oka	częstość nieznana			Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	bardzo często	Tachykardia		
	często	Sinica		
	częstość nieznana			Zatrzymanie akcji serca Bradykardia Tachykardia Sinica Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	Uderzenia gorąca		
	często	Nadciśnienie tętnicze Bładość	Uderzenia gorąca	
	częstość nieznana			Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Skurcz naczyń Bładość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	Przyspieszenie oddechu Kaszel		
	często		Ucisk w gardle	
	częstość nieznana			Zatrzymanie oddechu Bezdech Niewydolność oddechowa Skurcz oskrzeli Świszczący oddech Obrzęk gardła Duszność Przyspieszenie oddechu Ucisk w gardle Podrażnienie gardła Świst krtaniowy Kaszel Niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Wymioty		
	często	Odbijanie Nudności	Biegunka Wymioty Nudności ³	
	częstość nieznana			Ból brzucha Odbijanie Niestrawność Dysfagia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	Pokrzywka Wysypka		

	często	Rumień Wysypka plamkowo- grudkowa Wysypka plamkowa Wysypka grudkowa Świąd	Pokrzywka Wysypka grudkowa Świąd Nadmierna potliwość	
	częstość nieznana			Obrzęk okołoczodołowy Siność siatkowata Zwiększone łzawienie Wysypka Rumień Nadmierna potliwość Rumień dłoni Przemijające przebarwienia skóry Pęcherzyk
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	często		Skurcze mięśni Drżenie mięśni Ból mięśni	
	częstość nieznana			Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	częstość nieznana			Zespół nerczycowy Białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	Gorączka		
	często	Drażliwość Dreszcze	Gorączka Dyskomfort w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy Obrzęk miejscowy Zmęczenie ³ Uczucie gorąca	

	częstość nieznana			Ból w klatce piersiowej Obrzęk twarzy Uczucie gorąca Gorączka Dreszcze Dyskomfort w klatce piersiowej Drażliwość Uczucie zimna w obwodowych częściach ciała Osłabienie Złe samopoczucie Uczucie zimna Ból w miejscu infuzji Reakcja w miejscu infuzji Obrzęk w miejscu infuzji Stwardnienie w miejscu infuzji Wynaczynienie w miejscu infuzji Rumień w miejscu infuzji Pokrzywka w miejscu infuzji Świąd w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	bardzo często	Zmniejszenie nasylenia krwi tlenem		
	często	Przyspieszenie rytmu serca Zwiększenie ciśnienia tętniczego Podwyższenie temperatury ciała	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	
	częstość nieznana			Zmniejszenie nasylenia krwi tlenem Przyspieszenie rytmu serca Obniżenie ciśnienia tętniczego

¹ Działania zgłoszone u 39 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego w dwóch badaniach klinicznych.

² Działania zgłoszone u 60 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo.

³ Działania zgłoszone częściej w grupie z placebo niż w grupie z produktem leczniczym Myozyme u pacjentów z późną postacią choroby Pompego.

⁴ Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu leku do obrotu, w trakcie programów rozszerzonego dostępu i niekontrolowanych badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

U niewielkiego odsetka pacjentów (< 1%) w badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu do obrotu podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme doszło do wstrząsu anafilaktycznego i (lub) zatrzymania akcji serca, wymagającego resuscytacji. Na ogół reakcje występowały wkrótce po rozpoczęciu infuzji. U pacjentów stwierdzano różnorodne objawy przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza ze strony układu oddechowego, układu krążenia, obrzęki i (lub) objawy skórne (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów leczonych alglukozydazą alfa odnotowywano nawracające reakcje obejmujące objawy grypopodobne lub zespoły objawów obejmujące gorączkę, dreszcze, ból mięśni i stawów, ból lub męczliwość, występujące po wlewie leku i trwające zwykle przez kilka dni. W przypadku większości pacjentów z powrotem ponownie włączano alglukozydazę alfa w małych dawkach i (lub) stosowano wstępne leczenie lekami przeciwzapalnymi i (lub) kortykosteroidami. Otrzymywali oni dalsze leczenie pod ścisłym nadzorem klinicznym.

U pacjentów, u których odnotowano umiarkowane, ciężkie lub nawracające reakcje związane z infuzją, oznaczono przeciwciała klasy IgE, swoiste dla alglukozydazy alfa; dodatni wynik badania otrzymano u kilku pacjentów, w tym u kilku, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

W przypadku alglukozydazy alfa donoszono o zespole nerczycowym i poważnych reakcjach skórnych, przypuszczalnie o podłożu immunologicznym, w tym wrzodziejących i martwiczych zmianach skórnych (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 40 mg/kg mc. Wystąpienie IARs jest bardziej prawdopodobne w przypadku stosowania większych dawek lub większej szybkości infuzji niż zalecane (patrz punkt 4.4).

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zgłaszano IARs, które obejmowały:

- sinicę, tachykardię, kołatanie serca
- niedotlenienie, duszność, kaszel
- zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku
- nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
- obrzęk języka, wymioty, biegunkę, nudności
- ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ucisk w gardle, gorączkę, dreszcze, uczucie zimna, rumień w miejscu infuzji
- ból mięśni
- rumień

Postępowanie

W przypadku przedawkowania należy zmniejszyć szybkość infuzji lub czasowo wstrzymać infuzję. Nie jest znane specyficzne antidotum na przedawkowanie alglukozydazy alfa. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i, jeśli to konieczne, niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB07.

Choroba Pompego

Choroba Pompego jest rzadką, postępującą i śmiertelną miopatią metaboliczną z szacowaną częstością występowania na świecie 1 na 40 000 urodzeń. Inne nazwy choroby Pompego to choroba spichrzania glikogenu typu II, niedobór kwaśnej maltazy i glikogenoza typu II. Choroba Pompego należy do chorób spichrzeniowych lizosomów, ponieważ jej przyczynę stanowi niedobór naturalnej hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej α -glukozydazy (GAA), która rozkłada glikogen w lizosomach do glukozy. W wyniku niedoboru tego enzymu dochodzi do gromadzenia się glikogenu w różnych tkankach, zwłaszcza w mięśniu sercowym, mięśniach oddechowych i szkieletowych, co prowadzi do rozwoju kardiomiopatii przerostowej i postępującego osłabienia mięśni, w tym zaburzenia oddychania.

Obraz kliniczny choroby Pompego można opisać, jako zespół chorób, począwszy od szybko postępującej postaci wczesnej (początek objawów choroby Pompego zwykle w ciągu pierwszego roku życia z bardzo krótką przewidywaną długością życia), aż do wolniej postępującej postaci późnej.

Postać wczesna choroby Pompego charakteryzuje się gromadzeniem się dużych ilości glikogenu w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych, co zawsze prowadzi do rozwoju gwałtownie postępującej kardiomiopatii, uogólnionego osłabienia mięśni i hipotonii. Rozwój ruchowy jest często całkowicie zahamowany lub, jeżeli zostały osiągnięte umiejętności ruchowe przewidziane dla wieku, następuje stopniowa regresja. Zwykle przed ukończeniem pierwszego roku życia następuje zgon z powodu niewydolności mięśnia sercowego i (lub) niewydolności oddechowej.

W retrospektywnym badaniu historii naturalnej u pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego (n = 168) średni wiek w chwili wystąpienia objawów wynosił 2,0 miesiące, a średni wiek w chwili zgonu wynosił 9,0 miesięcy. Według analizy Kaplana-Meiera odsetek przeżycia w wieku 12, 24 i 36 miesięcy wynosił odpowiednio 26%, 9% i 7%.

Opisano także nietypową postać choroby Pompego, postępującą wolniej niż postać wczesna. Charakteryzuje się ona mniejszym nasileniem kardiomiopatii i w konsekwencji dłuższym okresem przeżycia.

Postać późna choroby Pompego objawia się w okresie niemowlęctwa, dzieciństwa, młodości lub nawet w wieku dorosłym i postępuje znacznie wolniej niż postać wczesna. Zwykle charakteryzuje się tym, że szczątkowa aktywność kwaśnej α -glukozydazy zapobiega rozwojowi kardiomiopatii, jednakże u około 4% pacjentów z późną postacią choroby Pompego wystąpiły powikłania sercowe.

U pacjentów z późną postacią choroby Pompego zwykle występuje postępująca miopatia, głównie mięśni proksymalnych obręczy miednicy i obręczy barkowej, oraz różnego stopnia zajęcie układu oddechowego, ostatecznie prowadzące do głębokiego upośledzenia i (lub) konieczności wspomaganie oddechu. Czas rozwoju choroby różni się znacznie i jest niemożliwy do przewidzenia. U niektórych pacjentów następuje szybkie pogorszenie się czynności mięśni szkieletowych i oddechowych, prowadzące do utraty możliwości chodzenia i do niewydolności oddechowej, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej. W jeszcze innej grupie pacjentów zajęcie mięśni oddechowych i szkieletowych występuje w różnym stopniu.

Mechanizm działania

Uważa się, że produkt leczniczy Myozyme przywraca aktywność lizosomalnej kwaśnej glukozydazy alfa, prowadząc do stabilizacji lub odbudowy funkcji mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (w tym mięśni oddechowych). Ze względu na barierę krew-mózg i wielkość cząsteczki enzymu przenikanie alglukozydazy alfa do ośrodkowego układu nerwowego jest mało prawdopodobne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać wczesna choroby Pompego; badanie kliniczne pacjentów w wieku 6 miesięcy lub młodszych
Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Myozyme były oceniane w kluczowym, randomizowanym, otwartym, retrospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 18 pacjentów z wczesną postacią choroby, niewymagających wspomaganie oddychania, w wieku do 6 miesięcy w trakcie rozpoczęcia leczenia. Grupa kontrolna oceniana retrospektywnie została dopasowana do populacji badania podstawowego i wybrana spośród pacjentów z retrospektywnego badania przebiegu naturalnego (n = 42) i wczesną postacią choroby Pompego. Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 52 tygodnie. Po upływie co najmniej 52 tygodni 16 z 18 pacjentów zakwalifikowano do badania będącego kontynuacją leczenia tą samą dawką przez łączny okres do 3 lat (150 tygodni).

Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy żyli i nie wymagali inwazyjnego wspomaganie oddychania. Jednakże czas przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej nie był rejestrowany w nieleczonej kohorcie historycznej, wobec czego porównanie tego punktu końcowego nie jest możliwe. Po 52 tygodniach leczenia żyła cała grupa 18 pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme oraz 15 z 18 pacjentów żyło i nie wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania, podczas gdy w nieleczonej kohorcie historycznej tylko 1 z 42 pacjentów dożył do 18 miesięcy. Dwóch pacjentów zmarło i nie zostało zakwalifikowanych do badania uzupełniającego. Po 104 tygodniach leczenia nie zmarł żaden z 16 pacjentów zakwalifikowanych do badania, a 10 z 16 pacjentów oddychało bez inwazyjnego wspomaganie oddychania. Długość okresu leczenia poszczególnych pacjentów wynosiła 60–150 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 119 tygodni. Po zakończeniu badania 14 z 16 pacjentów żyło, a 9 z 16 pacjentów nie wymagało inwazyjnego wspomaganie oddychania. Jeden pacjent zmarł po zakończeniu badania, a jeden odstąpił od badania.

Porównanie krzywych przeżycia od chwili rozpoznania choroby z nieleczoną kohortą historyczną wykonano przy użyciu analizy regresji hazardów proporcjonalnych Coxa. U pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Myozyme wykazano wydłużony czas przeżycia w porównaniu z pacjentami z nieleczonej kohorty historycznej (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki analizy punktu końcowego (czasu przeżycia) przy zastosowaniu modelu regresji Coxa

Leczeni pacjenci	Porównywana kohorta historyczna	Punkt końcowy	Współczynnik ryzyka dla wyniku leczenia	95% przedział ufności	Wartość p
N = 18	N = 42	Przeżycie	0,05	(0,015; 0,147)	< 0,0001
Uwaga: Wyniki otrzymano na podstawie analizy modelu proporcjonalnej regresji ryzyka Coxa, w której leczenie jest współzmienną zależną od czasu. Ponadto uwzględniono wiek w chwili rozpoznania i wiek w chwili wystąpienia objawów. W chwili rozpoczęcia leczenia wiek uczestników wynosił 6 miesięcy lub mniej. Pacjenci z nieleczonej kohorty historycznej byli urodzeni w roku 1993 lub później.					

Parametry echokardiograficznej oceny kardiomiopatii uległy poprawie, co potwierdzono zmniejszeniem się wskaźnika masy lewej komory (ang. *Left Ventricular Mass* – LVM). Po 52 tygodniach leczenia u wszystkich 14 pacjentów nastąpiło zmniejszenie się LVM w porównaniu

z wartościami początkowymi, a u 3 z 14 pacjentów stwierdzono prawidłowe LVM. Po pierwszym roku leczenia (64–130 tygodni) u 8 pacjentów nastąpiło dalsze zmniejszenie się LVM. Po 104 tygodniach leczenia ocena LVM była dostępna dla 8 pacjentów; w tej grupie u 5 osób stwierdzono spadek LVM do normalnych wartości.

Na podstawie punktacji sprawności motorycznej odpowiedniej dla wieku w skali *Alberta Infant Motor Scale* (AIMS) w trakcie badania u 7 z 18 pacjentów przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania stwierdzono poprawę sprawności motorycznej i zdolność do samodzielnego chodzenia (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 52–130 tygodni, a średni okres obserwacji 94 tygodni). Poza tym, przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania u kolejnych 4 pacjentów stwierdzono poprawę sprawności motorycznej i zdolność do samodzielnego siedzenia, jednakże bez sprawności funkcjonalnej kończyn dolnych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 78–130 tygodni, a średni okres obserwacji 110 tygodni). U pozostałych 7 pacjentów przed ostatnią oceną diagnostyczną w ramach badania nie stwierdzono istotnej klinicznie poprawy bądź nietrwałej lub znikomej poprawy funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 52–142 tygodnie, a średni okres obserwacji 103 tygodnie).

Po 52 tygodniach leczenia 14 z 18 pacjentów (77,8%) klasyfikowano w dotychczasowym lub wyższym percentylu dla masy ciała odpowiedniej do wieku (powyżej 3. percentyla), 14 z 15 pacjentów (93,3%) klasyfikowano powyżej 3. percentyla dla wzrostu, a 12 z 15 pacjentów (80%) powyżej 3. percentyla dla obwodu głowy. W 2. roku leczenia u 15 z 17 pacjentów stwierdzono dalszą poprawę pod względem percentyla dla masy ciała odpowiedniej do wieku (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 78–142 tygodnie, a średni okres obserwacji 111 tygodni), u 10 z 16 pacjentów stwierdzono dalszą poprawę w zakresie percentyla dla wzrostu odpowiedniego do wieku (średnia długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 90–130 tygodni, a średni okres obserwacji 113 tygodni), u 11 z 15 pacjentów dalszą poprawę percentyla obwodu głowy odpowiedniego do wieku (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 90–130 tygodni, a średni okres obserwacji 110 tygodni). Po 104 tygodniach leczenia u wszystkich 13 pacjentów dostępnych analizie uzyskano utrzymanie lub poprawę grupy percentylowej masy ciała odpowiedniej do wieku (powyżej 3. percentyla), wszystkich 12 pacjentów dostępnych analizie zaklasyfikowano powyżej 3. percentyla dla wzrostu i wszystkich 12 pacjentów powyżej 3. percentyla dla obwodu głowy.

Analizy skuteczności nie wykazały istotnych różnic pomiędzy dwiema grupami dawkowania w zakresie przeżycia, przeżycia bez konieczności wentylacji inwazyjnej, przeżycia bez konieczności jakiegokolwiek wentylacji, zmniejszenia masy mięśnia lewej komory, zwiększenia parametrów wzrostu i osiągnięcia ważnych etapów rozwoju ruchowego. Na podstawie tych wyników zalecana jest dawka 20 mg/kg mc. co drugi tydzień.

Wczesna postać choroby Pompego; badanie kliniczne pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku. Drugie otwarte badanie kliniczne oceniało również bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Myozyme w grupie 21 pacjentów, głównie z nietypową wczesną postacią choroby Pompego, w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku w chwili rozpoczęcia leczenia. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 52 tygodnie, z wyjątkiem 8 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 40 mg/kg mc. po upływie co najmniej 26 tygodni leczenia. Po upływie 52 tygodni wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie przez łączny okres przekraczający 3 lata (168 tygodni, mediana 121 tygodni).

Głównym punktem końcowym tego kluczowego badania był odsetek przeżyć. Po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym Myozyme przy życiu pozostawało 16 z 21 pacjentów (76,2%), a po 104 tygodniach leczenia 14 z 21 pacjentów (66,7%). Z badania wycofano 1 pacjenta. Cytowane wartości odsetkowe utrzymywały się do zakończenia badania (długość okresu leczenia poszczególnych pacjentów wyniosła 1-168 tygodni, a średni okres obserwacji 109 tygodni). W historycznej, nieleczonej kohorcie po 30 miesiącach (2,5 roku) przy życiu pozostawało 5 z 47 pacjentów (10,6%) dostępnych analizie.

Przeżycie w grupie leczonych pacjentów porównano do przeżycia w podobnej historycznej kohorcie pacjentów nieleczonych, przy zastosowaniu analizy regresji proporcjonalnych hazardów Coxa (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Wyniki analizy punktu końcowego (czasu przeżycia) z zastosowaniem modelu regresji Coxa

Leczeni pacjenci	Porównywana kohorta historyczna	Punkt końcowy	Współczynnik ryzyka dla wyniku leczenia	95% przedział ufności	Wartość p
N = 21	N = 48	Przeżycie	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
<p>Uwaga: Wyniki otrzymano na podstawie analizy modelu proporcjonalnej regresji ryzyka Coxa, w której leczenie jest współzmienną zależną od czasu, ponadto uwzględniono wiek w chwili rozpoznania i wiek w chwili wystąpienia objawów. W chwili rozpoczęcia badania wiek uczestników wynosił od 6 miesięcy do 3,5 roku. Pacjenci z nieleczonej kohorty historycznej byli urodzeni w roku 1995 lub później.</p>					

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności wykazały, że spośród 16 pacjentów, którzy wyjściowo nie wymagali inwazyjnego wspomaganie oddychania, 7 po 104 tygodniach leczenia nadal nie wymagało takiego postępowania. Spośród pozostałych 9 pacjentów 5 zmarło, a 4 wymagało bezterminowego inwazyjnego wspomaganie oddychania. W trakcie badania cała grupa 5 pacjentów, u których wyjściowo stosowano wentylację inwazyjną, nadal wymagała wspomaganie oddychania (4 pacjentów przeżyło ponad 104 tygodnie, a jedna osoba zmarła).

Po 52 tygodniach leczenia, u wszystkich 12 pacjentów nastąpiło zmniejszenie LVM od wartości początkowych, a u 6 z 12 pacjentów stwierdzono prawidłowe LVM. Po pierwszym roku leczenia (58–168 tygodni) u 9 z 12 pacjentów dostępnych analizie nastąpiło dalsze zmniejszenie LVM. Po 104 tygodniach leczenia ocena LVM była możliwa u 10 pacjentów; w tej grupie u 9 osób stwierdzono spadek LVM do normalnych wartości.

Po 52 tygodniach leczenia, u 3 z 8 pacjentów dostępnych analizie uzyskano poprawę pod względem funkcji motorycznych w porównaniu ze stanem początkowym. Oceny dokonano w skali AIMS z uwzględnieniem wyników bezwzględnych oraz odpowiednich do wieku w porównaniu ze stanem początkowym. U 6 z 11 pacjentów dostępnych analizie po 52 tygodniu stwierdzono dalszą poprawę funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 58–168 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 121 tygodni). Do tej grupy zaliczono 3 pacjentów zdolnych do samodzielnego chodzenia i 3 pacjentów, którzy przed ostatnią wizytą badawczą zdolni byli jedynie do samodzielnego siedzenia. U pozostałych 5 pacjentów po 52. tygodniu badania nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie funkcji motorycznych (długość okresu leczenia dla poszczególnych pacjentów wyniosła 104–168 tygodni, a średnia długość okresu obserwacji 140 tygodni). Do tej grupy zaliczono 4 pacjentów bez znaczącej sprawności motorycznej w żadnej z ocenianych pozycji oraz 1 pacjenta, który przed ostatnią wizytą badawczą zdolny był jedynie do samodzielnego siedzenia.

U przeważającej większości pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego leczonych produktem leczniczym Myozyme wystąpiła poprawa czynności serca oraz stabilizacja lub poprawa parametrów wzrostu. Jednakże odpowiedź na leczenie w zakresie czynności motorycznych i oddechowych była bardziej zróżnicowana.

Pacjenci z wczesną postacią choroby Pompego, u których wystąpiła poprawa w zakresie czynności motorycznych, wykazywali wyjściowo lepszy zakres czynności ruchowych i mniejsze stężenie glikogenu w mięśniu czworogłowym uda. Warto zaznaczyć, że większy procent pacjentów z lepszymi wynikami w zakresie narządu ruchu wykazywał stabilność lub poprawę w zakresie parametrów wzrostu (masy ciała), natomiast u przeważającej części pacjentów, niezależnie od ich wyników w zakresie czynności motorycznych lub charakterystyki wyjściowej, obserwowano regresję kardiomiopatii, określoną na podstawie zmian wartości Z-score dla wskaźnika masy lewej komory.

Całość danych sugeruje, że u pacjentów z wczesną postacią choroby wczesne rozpoznanie i leczenie we wczesnym etapie choroby mogą mieć kluczowe znaczenie dla osiągnięcia najlepszych wyników.

Wczesna postać choroby Pompego; Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Zastosowanie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) i alglukozydazy alfa oceniano w jednym badaniu klinicznym oraz w retrospektywnym przeglądzie pacjentów nie stosujących wcześniej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) na początku leczenia, a także w jednym badaniu klinicznym wśród pacjentów otrzymujących alglukozydazę alfa w momencie rozpoczęcia ITI.

W retrospektywnym przeglądzie przeprowadzonym w Duke Center zidentyfikowano 21 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego oraz ujemnym wynikiem badania CRIM, z których 19 nie było wcześniej poddanych ERT w momencie rozpoczęcia ITI. Spośród 21 pacjentów, 16 przeżyło do końca tego badania, z medianą czasu od rozpoczęcia ERT do ostatniej oceny wynoszącą 44,6 miesiąca (zakres: 5,7 do 105,47); 5 pacjentów, którzy na początku leczenia ITI nie stosowali wcześniej ERT, zmarło z powodu niewydolności oddechowej i progresji choroby. Młodszy pacjenci wcześniej zdiagnozowani i leczeni, których poddano ITI jednocześnie z rozpoczęciem ERT, wykazywali lepszy wskaźnik przeżycia niż pacjenci leczeni podobnym schematem w późniejszym wieku. Wyniki badania wykazały, że profilaktyczna ITI zapobiega lub zmniejsza występowanie przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa w czasie, co może utrzymać korzyści kliniczne ERT i poprawić przeżycie u pacjentów z wczesną postacią choroby oraz ujemnym wynikiem badania CRIM.

Późna postać choroby Pompego, kluczowe badanie kliniczne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Myozyme zostały ocenione w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, w którym udział wzięło 90 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 10 do 70 lat w czasie rozpoczęcia leczenia i u których nigdy wcześniej nie stosowano leczenia substytucyjnego enzymami. Pacjenci byli przydzieleni losowo do grup w stosunku 2:1 i otrzymywali 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Myozyme (n = 60) lub placebo (n = 30) raz na dwa tygodnie przez 78 tygodni (18 miesięcy).

Jednym z pierwszorzędowych wyników oceniających skuteczność była odległość (mierzona w metrach) przebyta pieszo w ciągu 6 minut (6-minutowy test marszu, 6MWT) oraz natężona pojemność życiowa (ang. *Forced Vital Capacity* - FVC) wyrażona jako % wartości należnej w pozycji siedzącej. Po 78 tygodniach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme stwierdzono wydłużenie odległości przemierzanej w czasie testu 6MWT oraz stabilizację czynności płuc wyrażaną jako % wartości należnej FVC w porównaniu do pacjentów leczonych placebo. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme odległość przemierzana pieszo w czasie 6 minut wydłużyła się o 15,0 metrów (mediana), a u pacjentów leczonych placebo skróciła się o 7,5 metra (mediana), co wskazuje na istotny statystycznie wynik leczenia produktem leczniczym Myozyme w porównaniu do placebo (p = 0,0283).

% wartości należnej FVC zmienił się o 0,0 (mediana) w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme i zmniejszył o 3% (mediana) w przypadku pacjentów leczonych placebo, co wskazuje na statystycznie istotny wynik leczenia (p = 0,0026). Wyniki przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych: wyniki oceniające skuteczność w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
Odległość w 6-minutowym teście marszu (metry)			
Wartości wyjściowe przed leczeniem	Średnia ± SD Mediana	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Tydzień 78/Ostatnia obserwacja	Średnia ± SD Mediana	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 78/ostatniej obserwacji*	Średnia ± SD Mediana	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5

Test Wilcoxon-Manna-Whitneya	Wartość p	0,0283	
Natężona pojemność życiowa (FVC) (Procent wartości należnej)			
Wartości wyjściowe przed leczeniem	Średnia ± SD Mediana	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Tydzień 78/Ostatnia obserwacja	Średnia ± SD Mediana	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 78/ostatniej obserwacji*	Średnia ± SD Mediana	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Test Wilcoxon-Manna-Whitneya	Wartość p	0,0026	
*Z analizy wykluczono jednego pacjenta, u którego nie otrzymano danych innych niż wyjściowe.			

Późna postać choroby Pompego; inne badania kliniczne i analizy

Przeprowadzono cztery niezależne, otwarte, jednoramienne badania z produktem leczniczym Myozyme zainicjowane przez badaczy:

- jedno badanie w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby ze średnim okresem obserwacyjnym wynoszącym 5 lat (60 miesięcy);
- jedno badanie we Włoszech z udziałem 74 pacjentów z późną postacią choroby z 48 miesięcznym okresem obserwacyjnym;
- jedno badanie w Niemczech z udziałem 38 pacjentów z późną postacią choroby z 36 miesięcznym okresem obserwacyjnym;
- jedno badanie w Holandii z udziałem 69 pacjentów z późną postacią choroby ze średnim okresem obserwacyjnym wynoszącym 23 miesiące.

Te cztery badania z produktem leczniczym Myozyme wskazują na stabilizację lub poprawę czynności ruchowych oraz stabilizację czynności płuc do 5 lat w badaniu przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby.

W powyżej opisanym badaniu u 69 pacjentów z późną postacią choroby w Holandii, produkt leczniczy Myozyme wykazał poprawę siły mięśniowej. Jednak czynność mięśni uległa poprawie jedynie u pacjentów którzy nie korzystali z wózków inwalidzkich, oraz u osób z mniej nasilonym osłabieniem mięśni.

Poprawę siły mięśni do 5 lat potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 pacjentów z późną postacią choroby.

W dwóch dodatkowych otwartych badaniach klinicznych produktu leczniczego Myozyme z 24 miesięcznym okresem kontrolnym, dziesięciu pacjentów z ciężką, późną postacią choroby Pompego (umiarkowane do ciężkiego upośledzenie motoryczne i wentylacja wspomagana) wykazywało zmienną odpowiedź pod względem czynności ruchowych oraz oddechowych, głównie w postaci umiarkowanej poprawy w porównaniu z ich początkową znaczną utratą czynności ruchowych i oddechowych przed rozpoczęciem leczenia (AGLU03105, AGLU041107).

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Myozyme oceniano w otwartym badaniu klinicznym u 5 pacjentów z późną chorobą Pompego w wieku od 5 do 15 lat w chwili rozpoczęcia leczenia (AGLU02804). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez 26 tygodni. Wszyscy pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie i wszyscy, z wyjątkiem jednego, nie wymagali żadnej formy wspomagania oddechu (1 pacjent wymagał nieinwazyjnej wentylacji w godzinach nocnych). Z trzech pacjentów, u których w trakcie wizyty skriningowej/początkowej rozpoznano znaczne zajęcie płuc (procentową przewidywaną nasiloną pojemność wydechową w pozycji siedzącej w zakresie od 58–67%), dwóch prezentowało wyraźną poprawę kliniczną w zakresie FVC (+11,5% i +16,0%) w pozycji siedzącej w 26. tygodniu. Ocena czynności motorycznych dała różne wyniki.

Dziesięciu pacjentów z zaawansowaną późną postacią choroby Pompego (tj. osoby używające wózka inwalidzkiego – 10/10 i zależne od respiratora – 9/10) w wieku 9–54 lat było leczonych w programach rozszerzonego dostępu z zastosowaniem alglukozydazy alfa w dawce 20–40 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przez różne okresy: od 6 miesięcy do 2,5 roku. Korzyści w zakresie funkcjonowania układu oddechowego, jakie obserwowane były u tych pacjentów, obejmowały istotną klinicznie poprawę FVC o 35% u jednego pacjenta i istotne zmniejszenie wymaganej liczby godzin wentylacji u 2 pacjentów. Korzyści leczenia w zakresie czynności ruchowych, obejmujące odzyskanie zdolności motorycznych, obserwowano u kilku pacjentów. Tylko jeden pacjent nie wymagał dalszego używania wózka inwalidzkiego. W tej grupie pacjentów także obserwowano zmienną odpowiedź w zakresie czynności motorycznej.

Późna postać choroby Pompego; samoocena wyników leczenia dokonywana przez pacjenta

W ankiecie dotyczącej choroby Pompego, International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Holandia), oceniano wpływ produktu leczniczego Myozyme na różne wyniki pacjentów zbierane corocznie:

- Produkt leczniczy Myozyme znacząco zmniejszył ryzyko bycia zależnym od używania wózka inwalidzkiego: w dowolnym momencie podczas obserwacji bycie zależnym od używania wózka inwalidzkiego było mniej prawdopodobne u pacjentów z późną postacią choroby Pompego (ang. *Late-onset Pompe disease*, LOPD), którzy byli leczeni niż u pacjentów nieleczonych (współczynnik ryzyka: 0,36; 95% CI: 0,17; 0,75 w badaniu z udziałem 198 kwalifikujących się pacjentów z medianą obserwacji wynoszącą 5 lat). W tym badaniu nie wykazano wpływu na wspomaganie oddychania.
- Po 3 latach leczenia produktem leczniczym Myozyme u 163 dorosłych pacjentów średni wynik w skali ciężkości zmęczenia (ang. *Fatigue Severity Scale*, FSS) poprawił się istotnie o 0,13 punktu rocznie ($p < 0,001$), co wskazuje, że leczenie pomogło zmniejszyć zmęczenie w tym badaniu. Przed leczeniem produktem leczniczym Myozyme (mediana czasu obserwacji 4 lata) średni wynik FSS był stabilny i wynosił około 5,3 punktu.
- Produkt leczniczy Myozyme zapewnił poprawę i stabilizację jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz uczestnictwa w życiu społecznym w badaniu u 174 dorosłych pacjentów z medianą okresu obserwacji wynoszącą 4 lata (zakres 0,5-8) zarówno przed, jak i w trakcie leczenia.
 - Po zmniejszeniu się przed leczeniem (-0,73 punktu na rok (sp/r); 95% CI: -1,07, -0,39), pomiar sumarycznej komponenty fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) w kwestionariuszu SF36 wykazał, że nastąpiła poprawa w ciągu pierwszych 2 lat leczenia produktem leczniczym Myozyme (1,49 sp/r; 95% CI: 0,76, 2,21), która następnie pozostawała stabilna.
 - Po zmniejszeniu się przed leczeniem (-0,49 sp/rok; 95% CI: -0,64, -0,34), skala Rotterdam Handicap Scale (RHS) ustabilizowała się pod wpływem leczenia produktem leczniczym Myozyme (-0,02 sp/rok; 95% CI: -0,17, 0,13).

Ostatecznie, w 5-letnim badaniu prospektywnym przeprowadzonym w Holandii z udziałem 102 dorosłych pacjentów z LOPD, wpływ leczenia produktem leczniczym Myozyme na codzienne czynności życiowe mierzono za pomocą skali Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). W porównaniu do wartości wyjściowej, wynik R-PACT poprawił się o 3,6 punktu procentowego ($p = 0,004$) po 5 latach leczenia, co wskazuje na korzyść ze stosowania produktu leczniczego Myozyme u tych pacjentów.

Rejestr choroby Pompego

Zachęca się lekarzy i pracowników ochrony zdrowia do zgłaszania pacjentów z chorobą Pompego do Rejestru znajdującego się na stronie www.registrynxt.com. W Rejestrze tym dane pacjentów są gromadzone anonimowo. Celem „Rejestru choroby Pompego” jest przyczynianie się do poszerzenia wiedzy o chorobie Pompego i monitorowanie reakcji pacjentów na enzymatyczną terapię zastępczą w podstawowym celu, jakim jest osiągnięcie poprawy stanu klinicznego tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Postać wczesna choroby Pompego

W podstawowym badaniu klinicznym obejmującym 18 pacjentów, właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa oceniano u 15 pacjentów z wczesną postacią choroby Pompego (wszyscy w wieku poniżej 6 miesięcy w chwili rozpoczęcia leczenia), którym podawano dawkę 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. alglukozydazy alfa w postaci infuzji trwającej odpowiednio 4 do 6,5 godziny.

Dystrybucja i eliminacja

Po pierwszym i szóstym wlewie produktu leczniczego Myozyme średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło od 178,2 do 263,7 $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio dla dawki 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. Średnie pole pod krzywą stężenie w osoczu – czas (AUC_{∞}) wynosiło od 977,5 do 1 872,5 $\bullet\text{g/h/ml}$ dla grup otrzymujących dawki 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. Średni klirens osoczowy (CL) wynosił 21,4 ml/h/kg, a średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła 66,2 ml/kg dla obu grup dawkowania z niewielką zmiennością osobniczą – odpowiednio 15% i 11%. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 2,75 godziny w obu grupach dawkowania.

Liniiowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne były proporcjonalne do dawki i niezmiennie w czasie.

Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa badano także w innym badaniu obejmującym 21 pacjentów z wczesną chorobą Pompego (wszyscy w wieku od 6 miesięcy do 3,5 roku w chwili rozpoczęcia leczenia), którzy otrzymywali alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. U 12 pacjentów, których dane otrzymano, wartości AUC_{∞} i C_{max} były w przybliżeniu równe wartościom otrzymanym dla dawki 20 mg/kg mc. w badaniu podstawowym. Wartość $t_{1/2}$ wynosząca w przybliżeniu 2–3 godziny była także podobna w tej grupie pacjentów.

Postać późna choroby Pompego

Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa oceniano w badaniu obejmującym 5 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 6–15 lat, którzy otrzymywali alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. Nie obserwowano różnic w profilu farmakokinetycznym alglukozydazy alfa u tych nastoletnich pacjentów z późną postacią choroby w porównaniu do pacjentów z postacią wczesną.

Farmakokinetykę alglukozydazy alfa przebadano w analizie populacyjnej 32 pacjentów z późną postacią choroby Pompego w wieku od 21 do 70 lat z badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, którzy otrzymywali produkt leczniczy Myozyme w dawce 20 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Wartości AUC_{∞} i C_{max} były zbliżone w czasie wizyt przeprowadzanych w tygodniu 0, 12 i 52, co wskazuje, że farmakokinetyka alglukozydazy alfa nie była zależna od czasu (Tabela 5).

Dystrybucja i eliminacja

Tabela 5: Właściwości farmakokinetyczne alglukozydazy alfa po podaniu pojedynczej dawki po 12 i 52 tygodniu leczenia

Zmienna	Tydzień 0	Tydzień 12	Tydzień 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\bullet\text{h/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
Cl (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1158	919 \pm 1154	896 \pm 1154
Efektywny okres półtrwania (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Istnieją ograniczone dowody na to, że przeciwciała IgG przeciwko alglukozydazie alfa miały wpływ na farmakokinetykę. U 5 pacjentów, u których testy wykazały zahamowanie komórkowego wychwytu

enzymu odnotowano większą wartość klirensu i mniejszą wartość AUC_{∞} i C_{max} . Jednak nie stwierdzono oczywistego związku pomiędzy zahamowaniem wychwytu a pierwszorzędownymi wynikami skuteczności (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie stwierdzono istotnych zaburzeń rozwoju w okresie zarodkowym i płodowym w badaniu u zarodków i płodów myszy i królików ani nie obserwowano istotnych zaburzeń w badaniu płodności i wczesnego okresu zarodkowego u myszy. W badaniu okresu rozwojowego u zarodków i płodów królików po podaniu produktu leczniczego Myozyme (10–40 mg/kg mc./dobę) w skojarzeniu z difenhydraminą stwierdzono, związaną z leczeniem, większą częstość występowania poronień i porodów przedwczesnych. Ze względu na obserwowane istotne zmniejszenie spożycia pokarmu naturalnego i przyrostu masy ciała to działanie przypisano po części działaniom toksycznym na samice.

Podawanie 40 mg/kg produktu leczniczego Myozyme dożylnie co drugi dzień myszom w skojarzeniu z difenhydraminą, w okresie organogenezy aż do laktacji, powodowało wzrost śmiertelności potomstwa w okresie laktacji. Nie stwierdzono innego wpływu na żaden oceniany parametr, w tym obserwacje kliniczne lub przyrost masy ciała u młodych z pokolenia F1. Ponadto u myszy z pokolenia F1 nie stwierdzono żadnego wpływu na dojrzewanie płciowe, uczenie się lub pamięć, ani na zdolność do stworzenia kolejnego pokolenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
Disodu fosforan siedmiowodny (E339)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu zaleca się bezpośrednie wykorzystanie, jednakże stabilność chemiczna i biologiczna w trakcie używania została wykazana dla okresu 24-godzinnego w temperaturze od 2°C do 8°C podczas przechowywania produktu leczniczego w miejscu chronionym przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg proszku w fiolce ze szkła typu 1 z korkiem z silikonizowanego butylu, aluminiowym kapslem zabezpieczającym oraz zrywalnym wieczkiem z plastiku. Opakowania zawierają 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Myozyme musi być rekonstruowany w wodzie do wstrzykiwań, następnie rozcieńczony roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) i podany w postaci infuzji dożylniej. Rekonstrukcję i rozcieńczenie należy wykonywać w warunkach jałowych, zgodnie z zasadami dobrej praktyki.

Ze względu na naturę białkową produktu w roztworze po rekonstrukcji i docelowych workach do infuzji mogą powstawać cząstki stałe. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 mikrona i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie wbudowanego filtra o średnicy porów 0,2 mikrona usuwa widoczne cząstki stałe i nie wpływa na istotną utratę białek lub ich aktywności.

Należy wyliczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rekonstrukcji na podstawie indywidualnego schematu dawkowania dla danego pacjenta (mg/kg mc.) i wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (około 30 minut). Każda fiołka produktu leczniczego Myozyme przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Wykonywać w warunkach aseptycznych.

Rekonstrukcja

Każdą fiołkę zawierającą 50 mg produktu leczniczego Myozyme należy rekonstruować w 10,3 ml wody do wstrzykiwań. Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli kroplami po ściance fiołki, nie bezpośrednio na liofilizowaną masę. Delikatnie przechylić i obrócić każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować i nie wstrząsać fiołki. Po rekonstrukcji koncentrat o objętości 10,5 ml zawiera 5 mg enzymu w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym lub bladożółtym roztworem, który może zawierać cząstki stałe w postaci cienkich białych nitek lub przezroczystych włókienek.

Po rekonstrukcji należy sprawdzić koncentrat w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Jeżeli podczas bezpośredniej kontroli zauważone zostaną cząstki stałe inne niż opisane powyżej lub zmieni się barwa roztworu, nie należy używać koncentratu. Odczyn pH roztworu po rekonstrukcji wynosi około 6,2.

Po rekonstrukcji koncentratu w fiołkach zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie (patrz poniżej).

Rozcieńczenie

Po rekonstrukcji w taki sposób 1 ml roztworu zawiera 5 mg alglukozydazy alfa. Z każdej fiołki należy pobrać do 10,0 ml (co odpowiada 50 mg) roztworu po rekonstrukcji. Następnie wykonać dalsze rozcieńczenie według następującego schematu:

Z każdej fiołki należy powoli pobrać roztwór po rekonstrukcji aż do otrzymania objętości zawierającej dawkę dla danego pacjenta. Zalecane stężenie końcowe alglukozydazy w worku do infuzji wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Z worków należy usunąć powietrze.

Następnie należy usunąć odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), która zostanie zastąpiona koncentratem produktu leczniczego Myozyme po rekonstrukcji. Powoli wstrzyknąć koncentrat produktu leczniczego Myozyme po rekonstrukcji bezpośrednio do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie odwrócić lub masować worek, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać i nie wykonywać nadmiernych ruchów workiem.

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi B.V., Paasheuvelegweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/333/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 29 marca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Genzyme Corporation 45, 51, 76, 74, i 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Stany Zjednoczone

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka, lub w wyniku osiągnięcia istotnych etapów (dotyczących bezpieczeństwa lub minimalizacji ryzyka).

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym alglukozydaza alfa znajduje się w obrocie, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego, od których oczekuje się przepisywania, wydawania i podawania alglukozydazy alfa, otrzymają następujący pakiet edukacyjny do rozpowszechnienia za pośrednictwem organizacji zawodowych:

- Pakiet informacji dotyczących bezpieczeństwa dla pracowników fachowego personelu medycznego
- Poradnik dotyczący infuzji domowej dla fachowego personelu medycznego

Pakiet informacji dotyczących bezpieczeństwa (ang. *Safety Information Packet, SIP*) dla pracowników fachowego personelu medycznego obejmuje następujące kluczowe elementy:

- Materiały edukacyjne wspierające pracowników fachowego personelu medycznego w zarządzaniu następującymi względami bezpieczeństwa: reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne, z wytworzeniem lub bez wytworzenia przeciwciał IgG i IgE; reakcje immunologiczne i immunogenność prowadzące do utraty odpowiedzi (wysokie i trwałe miano przeciwciał IgG i (lub) przeciwciała neutralizujące);
- Zalecenia dotyczące badań:
 - Zalecane jest niezbędne pobranie wyjściowej próbki surowicy przed pierwszą infuzją.
 - Należy regularnie monitorować miana przeciwciał przeciwko immunoglobulinie G (IgG), a jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie należy rozważyć zbadanie przeciwciał przeciwelektrowych (ang. *anti-drug antibodies, ADA*) IgG.
 - Pacjenci w trakcie leczenia mogą zostać poddani badaniom w celu wykrycia przeciwciał hamujących, jeśli wystąpi u nich zmniejszenie korzyści klinicznych pomimo dalszego leczenia produktem leczniczym Myozyme.
 - W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej należy rozważyć przeprowadzenie testów immunologicznych opartych na zdarzeniach niepożądanych, w tym badanie przeciwciał przeciwelektrowych IgG i immunoglobuliny E (IgE).
 - U pacjentów, u których występują umiarkowane i (lub) ciężkie lub nawracające reakcje związane z infuzją (IARs), sugerujące reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, należy rozważyć przeprowadzenie testów immunologicznych opartych na zdarzeniach niepożądanych.
- Praktyczne aspekty usług badawczych i dane kontaktowe:
 - Opis usług badawczych: dostępne badania, wskazania do badań, rodzaj próbki, częstość badań, godzina pobrania.
 - Procedura badania: schemat podsumowujący główne etapy dla pracownika fachowego personelu medycznego wnioskującego o specjalistyczne badania.

Poradnik dotyczący infuzji domowej dla fachowego personelu medycznego zawiera poniższe kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, które mają pomóc tym pracownikom (przepisującym i (lub) podającym produkt leczniczy Myozyme) w leczeniu pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myozyme w warunkach domowych:

- **Informacje dla fachowego personelu medycznego przepisującego produkt leczniczy Myozyme:**
 - Wymagania dotyczące infuzji w domu i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy.
 - Kryteria kwalifikacji do infuzji domowej.
- **Informacje dla fachowego personelu medycznego podającego produkt leczniczy Myozyme:**
 - Ocena medyczna pacjenta przed podaniem infuzji w domu.
 - Wymagania dotyczące infuzji domowych i organizacji ich wykonywania, z uwzględnieniem sprzętu, premedykacji i pierwszej pomocy w nagłych wypadkach.
 - Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Myozyme, w tym wszystkie etapy przygotowania, rekonstytucji, rozcieńczenia i podawania.
 - Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych w przypadku reakcji związanych z infuzją (IAR) oraz zalecane postępowanie w celu leczenia działań niepożądanych, jeśli wystąpią ich objawy.

Poradnik dotyczący infuzji domowej dla pacjenta/opiekuna

Poradnik dla pacjenta/opiekuna zawiera poniższe kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych w przypadku IAR oraz zalecane postępowanie w celu leczenia działań niepożądanych, jeśli wystąpią ich objawy.

- Dziennik infuzji, który można wykorzystać do zapisywania infuzji i dokumentowania wszelkich IAR związanych produktem leczniczym, w tym reakcji nadwrażliwości typu alergicznego przed, w trakcie lub po infuzji.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myozyme 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Alglukozydaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg alglukozydazy alfa.

Po rekonstytucji roztwór zawiera 5 mg alglukozydazy alfa/ml, natomiast po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
mannitol (E421)
sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
disodu fosforan siedmiowodny (E339)
polisorbat 80 (E433)
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka
proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
10 fiolek
proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
25 fiolek
proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po rozcieńczeniu zaleca się bezpośrednie wykorzystanie, jednakże stabilność chemiczna i biologiczna została wykazana dla okresu 24-godzinnego w temperaturze od 2°C do 8°C podczas przechowywania produktu leczniczego w miejscu chronionym przed światłem.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Myozyme 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Alglukozydaza alfa
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Sanofi B.V.– NL

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Myozyme 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Alglukozydaza alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Myozyme i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Myozyme
3. Jak stosować lek Myozyme
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Myozyme
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Myozyme i w jakim celu się go stosuje

Lek Myozyme stosuje się w leczeniu dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku, u których potwierdzono rozpoznanie choroby Pompego.

U osób z chorobą Pompego występuje niedobór enzymu zwanego alfa-glukozydazą. Enzym ten ułatwia kontrolę ilości glikogenu (jednego z węglowodanów) w organizmie. Glikogen jest źródłem energii, jednak u pacjentów z chorobą Pompego glikogen występuje w nadmiernej ilości.

Lek Myozyme zawiera sztucznie otrzymany enzym zwany alglukozydazą alfa, który umożliwia uzupełnienie niedoboru naturalnego enzymu u pacjentów z chorobą Pompego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Myozyme

Kiedy nie stosować leku Myozyme:

Jeśli u pacjenta wystąpiły zagrażające życiu reakcje alergiczne (nadwrażliwości) na alglukozydazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), a ponowne podanie leku nie powiodło się. Do zagrażających życiu objawów reakcji alergicznych należą między innymi niskie ciśnienie tętnicze, bardzo szybki rytm serca, trudności w oddychaniu, wymioty, opuchlizna twarzy, pokrzywka lub wysypka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas leczenia lekiem Myozyme lub przez kilka godzin od zakończenia jego podawania może wystąpić reakcja związana z infuzją. Reakcję tę charakteryzują różne objawy, takie jak niskie ciśnienie tętnicze, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie ucisku w gardle, obrzęk twarzy, warg lub języka (obrzęk naczynioruchowy), pokrzywka, zawroty głowy, wysypka, świąd skóry, nudności, wymioty, kaszel i skurcz oskrzeli (wykaz wszystkich reakcji związanych z infuzją, patrz punkt 4). Reakcja związana z infuzją niekiedy może być bardzo ciężka. Jeśli u pacjenta wystąpi tego rodzaju reakcja, należy o niej **bezwzględnie powiadomić lekarza**. Aby zapobiec reakcji alergicznej, konieczna może być premedykacja, np. podanie leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów bądź leków obniżających gorączkę (przeciwgorączkowych).

Podczas badań, lekarze stosowali leki hamujące działanie układu odpornościowego w celu zmniejszenia produkcji przeciwciał. Ze względu na chorobę Pompego istnieje ryzyko wystąpienia

ciężkiego zakażenia dróg oddechowych lub płuc. Stosowanie tych leków immunosupresyjnych może dodatkowo zwiększyć to ryzyko.

W przypadku wystąpienia na skórze ciężkich zmian wrzodziejących, należy powiadomić o tym lekarza. W przypadku wystąpienia obrzęku kończyn dolnych lub obrzęku uogólnionego, należy powiadomić o tym lekarza. Lekarz powinien rozważyć przerwanie stosowania leku Myozyme i rozpocząć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien rozważyć zagrożenia i korzyści wynikające z ponownego zastosowania leku Myozyme.

Lek Myozyme a inne leki

Należy powiadzić lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Myozyme u kobiet w ciąży jest ograniczone. Nie należy stosować leku Myozyme w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią. Istnieje ograniczone doświadczenie sugerujące, że lek Myozyme przenika do mleka kobiecego w bardzo małych ilościach. Nie przewiduje się wpływu na niemowlę karmione piersią. Dlatego podczas leczenia można rozważyć karmienie piersią. Można jednak omówić z lekarzem czy należy przerwać karmienie piersią jako środek ostrożności przez pierwsze 24 godziny po otrzymaniu każdej dawki leku Myozyme. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po infuzji leku Myozyme należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż możliwe jest odczuwanie zawrotów głowy, senność, drżenie i (lub) niskie ciśnienie krwi.

Lek Myozyme zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, jest więc zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Myozyme

Lek Myozyme będzie podawany pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu choroby Pompego.

Podawana dawka zależy od masy ciała. Zalecana dawka leku Myozyme wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka ta będzie podawana raz na 2 tygodnie.

Infuzja domowa

Lekarz może rozważyć wykonywanie infuzji leku Myozyme w domu, jeśli będzie to bezpieczne i wygodne dla pacjenta. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane w trakcie infuzji leku Myozyme, osoba podająca infuzję domową może przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka leku Myozyme u dzieci i młodzieży jest taka sama jak u dorosłych.

Instrukcja właściwego użycia

Lek Myozyme podaje się w kroplówce (infuzji dożylniej). Lek jest dostarczany w postaci proszku, który przed podaniem miesza się z wodą do wstrzykiwań.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Myozyme

W przypadku podania leku Myozyme w większej dawce lub szybszej infuzji niż zalecane, mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. Taka reakcja może obejmować objawy takie jak:

- zasinienie skóry i ust z powodu braku tlenu w tkankach, przyspieszenie rytmu serca, kołatanie

- serca
- trudności w oddychaniu, kaszel
- zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku
- wysokie ciśnienie krwi, uderzenia gorąca
- obrzęk języka, wymioty, biegunka, nudności
- ból w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ucisk w gardle, gorączka, dreszcze, uczucie zimna, zaczerwienienie w miejscu podania infuzji
- ból mięśni
- zaczerwienienie skóry

Jeśli u pacjenta wystąpi taka reakcja, należy natychmiast poinformować o tym lekarza (patrz punkt 2). Szybkość infuzji zostanie zmniejszona lub infuzja zostanie wstrzymana, a w razie potrzeby pacjent może otrzymać odpowiednie leczenie objawowe.

Pominięcie zastosowania leku Myozyme

W przypadku pominięcia infuzji należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane najczęściej obserwowano podczas leczenia lub krótko po jego zakończeniu („reakcje związane z infuzją”). Niektóre działania niepożądane związane z infuzją miały znaczne nasilenie lub zagrażały życiu. U niektórych pacjentów opisywano reakcje zagrażające życiu, w tym bardzo ciężkie, uogólnione reakcje alergiczne i wstrząs anafilaktyczny. Do objawów takich reakcji należą niskie ciśnienie tętnicze, bardzo szybki rytm serca, trudności w oddychaniu, wymioty, opuchlizna twarzy, warg lub języka, pokrzywka lub wysypka. U niektórych pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z wlewem leku, pod postacią objawów grypopodobnych, które trwały przez kilka dni od zakończenia wlewu.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z niżej wymienionych objawów, należy **bezwzględnie powiadomić lekarza**. Aby zapobiec reakcji alergicznej, konieczna może być premedykacja, np. podanie leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów bądź leków obniżających gorączkę (przeciwgorączkowych).

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- Pokrzywka
- Wysypka
- Przyspieszenie rytmu serca
- Nagłe zaczerwienienie twarzy („uderzenia gorąca”)
- Gorączka lub podwyższona temperatura ciała
- Kaszel
- Zwiększenie częstości oddychania
- Wymioty
- Małe stężenie tlenu we krwi

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- Błądź
- Zwiększone lub nieprawidłowo wysokie ciśnienie tętnicze
- Sinawe zabarwienie skóry
- Dreszcze
- Pobudzenie
- Drżenia

- Ból głowy
- Mrowienie
- Ból lub miejscowy odczyn wokół miejsca podawania infuzji
- Zawroty głowy
- Drażliwość
- Świąd skóry
- Odruchy wymiotne
- Obrzęk twarzy, obrzęk gardła lub silny obrzęk obejmujący twarz, gardło i język w następstwie ciężkiej reakcji alergicznej
- Obrzęk kończyn górnych i dolnych
- Nudności
- Dyskomfort w klatce piersiowej
- Ucisk w gardle
- Biegunka
- Zmęczenie
- Ból mięśni
- Skurcze mięśni
- Ciężkie wrzodziejące zmiany skórne
- Zaczerwienienie skóry

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Obrzęk wokół oczu
- Nieprawidłowe szmery oddechowe, w tym świst
- Trudności w oddychaniu (w tym duszność)
- Zimne kończyny (np. dłonie, stopy)
- Obniżone lub niskie ciśnienie tętnicze
- Zwężenie naczyń krwionośnych zmniejszające przepływ krwi
- Nagły skurcz oskrzeli ograniczający przepływ gazów oddechowych (skurcz oskrzeli)
- Uczucie gorąca
- Uczucie zimna
- Ogólne złe samopoczucie
- Uczucie osłabienia
- Senność
- Zwiększona potliwość
- Łzawienie
- Marmurkowatość skóry
- Niepokój
- Świszczący oddech
- Podrażnienie gardła
- Niedobór tlenu w tkankach ciała
- Spowolnienie rytmu serca
- Zatrzymanie akcji serca
- Silne bicie serca, które może być szybkie lub nieregularne (kołatanie serca)
- Ból w klatce piersiowej (nie serca)
- Zapalenie błon okrywających gałkę oczną i powiekę
- Ból brzucha
- Niestrawność
- Trudności w połykaniu
- Ból stawów
- Chwilowe wstrzymanie lub nagłe zatrzymanie oddychania
- Utrata białka z moczem
- Zespół nerczycowy: obrzęk kończyn dolnych, uogólniony obrzęk i utrata białka z moczem
- Obrzęk i zgrubienie skóry w miejscu infuzji w przypadku wydostania się leku poza naczynia krwionośne
- Zaczerwienienie dłoni
- Przemijające przebarwienia skóry
- Zaczerwienienia w miejscu podania infuzji

- Pokrzywka (wysypka) w miejscu podania infuzji
- Swędzenie w miejscu podania infuzji
- Pęcherzyk

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Myozyme

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po rozcieńczeniu zaleca się bezpośrednio wykorzystanie, jednakże stabilność chemiczna i biologiczna została wykazana dla okresu 24-godzinnego w temperaturze od 2°C do 8°C podczas przechowywania produktu leczniczego w miejscu chronionym przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Myozyme

-Substancją czynną leku jest alglukozydaza alfa. Jedna fiolka zawiera 50 mg alglukozydazy alfa. Po rekonstytucji roztwór zawiera 5 mg alglukozydazy alfa na ml, natomiast po rozcieńczeniu stężenie wynosi od 0,5 mg do 4 mg/ml.

-Pozostałe składniki to:

- mannitol (E421)
- sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
- disodu fosforan siedmiowodny (E339)
- polisorbat 80 (E433).

Jak wygląda lek Myozyme i co zawiera opakowanie

Lek Myozyme to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji znajdujący się w fiolce (50 mg w fiolce). Każde opakowanie zawiera 1, 10 lub 25 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Proszek jest biały lub prawie biały. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty i może zawierać cząstki stałe. Roztwór po rekonstytucji należy następnie dalej rozcieńczyć.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandia

Wytwórca

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia – Rekonstytucja, rozcieńczenie i podanie

Lek Myozyme należy rekonstruować w wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Otrzymany roztwór podaje się w infuzji dożylniej. Rekonstytucję i rozcieńczanie należy prowadzić w warunkach jałowych, zgodnie z zaleceniami dobrej praktyki.

Ponieważ opisywany produkt jest substancją białkową, w koncentracji po rekonstytucji i w worku zawierającym gotowy do podania roztwór mogą wytrącać się cząsteczki. Dlatego przed podaniem należy przepuścić roztwór przez filtr 0,2 µm o niskiej zdolności wiążącej białka znajdujący się w linii dożylniej. Wykazano, że filtr 0,2 µm w linii dożylniej usuwa widoczne cząsteczki i nie powoduje widocznej utraty lub zmniejszenia aktywności białek.

Należy wyliczyć liczbę fiolek przeznaczonych do rekonstytucji na podstawie indywidualnego schematu dawkowania (mg/kg) dla danego pacjenta i wyjąć potrzebną liczbę fiolek z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (około 30 minut). Każda fiołka zawierająca lek Myozyme jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wykonywać w warunkach aseptycznych

• Rekonstytucja

Każdą fiołkę zawierającą 50 mg leku Myozyme należy rekonstruować w 10,3 ml wody do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki z igłą o średnicy nie większej niż 20 G.

Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli kroplami po ściance fiołki, nie bezpośrednio na liofilizowaną masę. Delikatnie przechylić i obrócić każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować i nie wstrząsać fiołki. Po rekonstytucji koncentrat o objętości 10,5 ml zawiera 5 mg enzymu w 1 ml i jest przezroczystym, bezbarwnym lub bladożółtym roztworem, który może zawierać cząstki stałe w kształcie cienkich białych nitek lub przezroczystych włókienek. Po rekonstytucji należy sprawdzić koncentrat w każdej fiołce, czy nie zawiera jakichkolwiek cząstek stałych lub czy nie zmienił barwy. Jeżeli podczas bezpośredniej kontroli zauważone zostaną cząstki stałe inne niż opisane powyżej lub zmieni się barwa roztworu, nie należy używać koncentratu. Odczyn pH roztworu po rekonstytucji wynosi około 6,2.

Po rekonstytucji koncentratu w fiolkach zaleca się jego natychmiastowe rozcieńczenie (patrz poniżej).

- **Rozcieńczenie**

Po rekonstytucji zgodnie z powyższym zaleceniem koncentrat w fiolce zawiera 5 mg alglukozydazy alfa w 1 ml. Z każdej fiolki należy pobrać dokładnie 10,0 ml (co odpowiada 50 mg alglukozydazy alfa) koncentratu po rekonstytucji. Następnie wykonać dalsze rozcieńczenie według następującego schematu:

Z każdej fiolki należy, przy użyciu strzykawki z igłą o średnicy nie większej niż 20 G, powoli pobrać koncentrat po rekonstytucji aż do otrzymania objętości zawierającej dawkę dla danego pacjenta. Zalecane stężenie końcowe alglukozydazy w worku do infuzji wynosi od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Z worków do infuzji należy usunąć powietrze. Następnie należy usunąć równoważną objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), która zostanie zastąpiona koncentratem leku Myozyme po rekonstytucji. Powoli wstrzyknąć koncentrat leku Myozyme po rekonstytucji bezpośrednio do roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Delikatnie odwrócić lub masować worek, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać i nie wykonywać nadmiernych ruchów workiem.

Roztwór do infuzji należy podać natychmiast po przygotowaniu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

- **Podawanie**

Zaleca się, aby rozcieńczony roztwór podać w ciągu 3 godzin. Czas pomiędzy rekonstytucją leku a zakończeniem infuzji nie może przekroczyć 24 godzin.

Zalecana dawka leku Myozyme wynosi 20 mg/kg masy ciała. Dawka jest podawana raz na 2 tygodnie w postaci infuzji dożylniej.

Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z szybkością początkową 1 mg/kg mc./h i stopniowe jej zwiększanie o 2 mg/kg mc./h, co 30 minut, aż do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg mc./h., o ile nie wystąpią objawy reakcji związane z infuzją.