

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka obsahuje 50 mg alfa- α glukozidázy.

Po rekonštitúcii roztok obsahuje 5 mg alfa- α glukozidázy* na ml a po zriedení sa koncentrácia pohybuje medzi 0,5 až 4 mg/ml.

*Ľudská kyslá α -glukozidáza sa vytvára v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až žltobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myozyme je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) u pacientov s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby (deficit kyslej α -glukozidázy).

Myozyme je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov každého veku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Myozymom sa má uskutočniť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou alebo s inými dedičnými metabolickými a neuromuskulárnymi chorobami.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka alfa- α glukozidázy je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne .

Odpoveď pacienta na liečbu sa má pravidelne hodnotiť na základe komplexného hodnotenia všetkých klinických prejavov ochorenia.

Pediatrická populácia a starší ľudia

Neexistujú žiadne dôkazy, na základe ktorých by sa vyžadovali zvláštne opatrenia pri podávaní Myozymu pediatrickým pacientom každého veku alebo starším ľuďom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť Myozymu sa nehodnotila u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Pre týchto pacientov nie sú odporúčané žiadne osobitné dávkovacie režimy.

Spôsob podania

Myozyme sa má podávať ako intravenózna infúzia.

Rýchlosť infúzie sa má postupne zvyšovať. Odporúča sa začať podávanie infúzie pri rýchlosti 1 mg/kg/h a rýchlosť podávania postupne zvyšovať (ak sa nepozorujú žiadne reakcie súvisiace s infúziou) o 2 mg/kg/h každých 30 minút, až kým sa nedosiahne maximálna rýchlosť podávania 7 mg/kg/h. Reakcie súvisiace s podávaním infúzie sú popísané v časti 4.8.

Infúzia v domácom prostredí

U pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie a v priebehu niekoľkých mesiacov nemajú žiadne stredne závažné alebo závažné reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-associated reaction*, IAR) v anamnéze, sa môže zvážiť podávanie infúzie Myozymu v domácom prostredí. Rozhodnutie prepustiť pacienta na podávanie infúzie v domácom prostredí sa má urobiť po vyhodnotení a po odporúčaní ošetrojúceho lekára.

Na podávanie infúzie v domácom prostredí musí byť vytvorená infraštruktúra, zdroje a postupy vrátane inštrukcie, ktoré bude mať k dispozícii zdravotnícky pracovník. Zdravotnícky pracovník má dohliadať na podávanie infúzie v domácom prostredí a má byť vždy dostupný počas podávania infúzie v domácom prostredí a stanovený čas po podaní infúzie.

Dávka a rýchlosť podávania infúzie majú byť v domácom prostredí konštantné a nemajú sa meniť bez dohľadu zdravotníckeho pracovníka.

Pred začatím podávania infúzie v domácom prostredí má ošetrojúci lekár a/alebo zdravotná sestra pacienta a/alebo opatrovateľa náležite zaučiť.

Ak sa u pacienta počas podávania infúzie v domácom prostredí vyskytnú nežiaduce reakcie, podávanie infúzie sa má okamžite zastaviť a má sa podať vhodná liečba (pozri časť 4.4).

Následné podania infúzií môže byť potrebné vykonať v nemocnici alebo vo vhodnom ambulantnom zdravotníckom zariadení, dovtedy kým už nebude prítomná žiadna takáto nežiaduca reakcia.

Pokyny na prípravu a nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca precitlivosť (anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 pri neúspešnej opätovnej stimulácii (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť/anafylaktické reakcie

Závažné a život ohrozujúce anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku boli počas podávania infúzie Myozymu hlásené u pacientov s infantilnou i neskorou formou choroby (pozri časť 4.8).

Z dôvodu týchto možných závažných reakcií súvisiacich s infúziou Myozymu je potrebné mať k dispozícii primerané podporné zdravotnícke prostriedky na záchranu života, vrátane vybavenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu. V prípade závažnej precitlivosti alebo anafylaktických reakcií sa má zvážiť okamžité ukončenie podávania infúzie Myozymu a začatie primeranej liečby. Postupovať sa má podľa aktuálnych zdravotníckych štandardov pre akútnu liečbu anafylaktických reakcií.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR-Infusion Associated Reactions) sa v klinických štúdiách zameraných na liečbu Myozymom vyskytli približne u polovice pacientov s infantilnou formou choroby a u 28 % pacientov s neskorou formou choroby. IAR sú definované ako akákoľvek nežiaduca

udalosť, ku ktorej dôjde počas podávania infúzie alebo v priebehu niekoľkých hodín po skončení podávania infúzie. Niektoré reakcie boli závažné (pozri časť 4.8). U pacientov s infantilnou formou choroby, ktorí boli liečení vyššími dávkami (40 mg/kg), sa častejšie vyskytujú príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. Zdá sa, že pacientom s infantilnou formou choroby, u ktorých sa vyvinú vyššie titre IgG protilátok, hrozí zvýšené riziko častejších IAR. IAR sa však vyskytli bez ohľadu na titre protilátok. Riziko vzniku reakcií súvisiacich s infúziou pri podávaní Myozymu sa zdá byť vyššie u pacientov s akútnym ochorením (napr. zápal pľúc, sepsa). Pred podaním Myozymu je potrebné starostlivo posúdiť klinický stav pacienta. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní a všetky prípady výskytu reakcií súvisiacich s infúziou, oneskorených reakcií a možných imunologických reakcií majú byť hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii.

Pacienti, u ktorých sa v minulosti vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (a najmä anafylaktické reakcie), majú byť pri opakovanom podávaní Myozymu starostlivo sledovaní (pozri časti 4.3 a 4.8). Mierne alebo prechodné účinky obyčajne nevyžadujú liečebný zásah alebo prerušenie infúzie. Zníženie rýchlosti podávania infúzie, dočasné prerušenie podávania infúzie alebo premedikácia (obvykle pomocou perorálnych antihistaminík, antipyretík alebo kortikosteroidov) sú dostatočnými opatreniami na zvládnutie väčšiny týchto reakcií. Reakcie na infúziu sa môžu objaviť kedykoľvek počas podávania infúzie Myozymu alebo obvykle do 2 hodín po podávaní, obzvlášť pri vyšších rýchlostiach podávania infúzie.

U pacientov s pokročilým štádiom Pompeho choroby môžu byť zhoršené funkcie srdcového a dýchacieho systému, a môžu mať preto predpoklady pre vyššie riziko vzniku závažných komplikácií spôsobených reakciami súvisiacimi s infúziou. Títo pacienti by preto mali byť počas podávania Myozymu dôkladnejšie sledovaní.

Imunogenita

Vplyv tvorby IgG protilátok na bezpečnosť a účinnosť sa hodnotil v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh. V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov vyvinuli IgG protilátky proti alfa-alglukozidáze a sérokonverzia sa prevažne vyskytla do 3 mesiacov po začatí liečby. Preto sa u väčšiny pacientov liečených Myozymom očakáva tvorba IgG protilátok. Celkovo sa nepozoroval vzájomný vzťah medzi nástupom výskytu IAR a časom tvorby IgG protilátok. IAR sa môžu vyskytnúť pri všetkých hladinách titrov protilátok, pri vyšších titroch IgG protilátok sa však pozorovala tendencia častejšieho výskytu IAR. Klinický vplyv na účinnosť je multifaktoriálny, prispievajúcim faktorom je však vývoj vysokých a trvalých titrov IgG protilátok.

Pokiaľ ide o pacientov so začiatkom ochorenia v detskom veku (IOPD, *infantile-onset patients*), u pacientov liečených vyššou dávkou (40 mg/kg) sa pozoroval sklon k vzniku vyšších titrov IgG protilátok. Okrem toho je potvrdené, že stav krížovo reaktívneho imunologického materiálu (CRIM, *Cross Reactive Immunologic Material*) súvisí s imunogenitou a odpoveďami pacientov na enzýmové substitučné terapie. Negatívny stav CRIM, ktorý naznačuje, že nebol detegovaný žiadny endogénny enzým, je rizikovým faktorom vzniku vysokých a stabilných titrov IgG protilátok. Toto riziko je vyššie u pacientov s negatívnym stavom CRIM oproti pacientom s pozitívnym stavom CRIM a je prispievajúcim faktorom zlého výsledku liečby. Vysoké a trvalé titre IgG protilátok sa však vyskytli aj u obmedzeného počtu pacientov s pozitívnym stavom CRIM, zvyčajne s veľmi nízkou hladinou endogénneho enzýmu.

Pokiaľ ide o pacientov s neskorým nástupom Pompeho choroby (LOPD, *late-onset Pompe disease*), u väčšiny z nich sa potvrdili buď stabilné alebo klesajúce titre protilátok v priebehu času. Vznik vysokých a trvalých titrov IgG protilátok je u pacientov s LOPD zriedkavý. Vplyv IgG protilátok je preto u pacientov s LOPD obmedzenejší.

Titre IgG protilátok sa majú monitorovať na základe klinického fenotypu. Dôrazne sa odporúča odber základnej vzorky séra ešte pred podaním prvej infúzie. U pacientov s IOPD sa odporúča pravidelné monitorovanie liečby počas prvého roka (príklad: každé 3 mesiace) a následné monitorovanie v závislosti od klinických výsledkov a hladiny titrov protilátok. U pacientov s LOPD sa má vznik

protilátok vyhodnotiť do 6 mesiacov a následne monitorovať podľa klinických požiadaviek na základe zohľadnenia bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti, u ktorých dochádza k reakciám precitlivenosti, môžu byť testovaní aj na IgE protilátky proti alfa-alglukozidáze a na iné mediátory anafylaxie. Zdá sa, že pacientom, u ktorých sa tvoria IgE protilátky proti alfa-alglukozidáze, hrozí vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov pri opätovnom podávaní Myozymu (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu by títo pacienti mali byť počas podávania Myozymu dôslednejšie monitorovaní. Niektorí pacienti pozitívni na IgE boli použitím Myozymu úspešne opätovne stimulovaní použitím nižšej rýchlosti infúzie pri nižších úvodných dávkach a pokračovali v používaní Myozymu pod starostlivým klinickým dohľadom.

Imunitne podmienené reakcie

Boli hlásené závažné kožné, eventuálne imunitne podmienené reakcie s alfa-alglukozidázou, vrátane ulceratívnych a nekrotizujúcich kožných lézií (pozri časť 4.8). U niekoľkých pacientov s Pompeho chorobou liečených alfa-alglukozidázou, a ktorí mali vysoké titry IgG protilátok ($\geq 102\,400$) (pozri časť 4.8.) bol pozorovaný nefrotický syndróm. U týchto pacientov ukázala renálna biopsia ukladanie imunokomplexov. Po prerušení liečby došlo k zlepšeniu príznakov nefrotického syndrómu. Preto sa odporúča vykonávať pravidelnú analýzu moču u pacientov s vysokými titrami IgG protilátok.

Počas prijímania alfa-alglukozidázy majú byť pacienti sledovaní vzhľadom na známky a príznaky imunitných reakcií, zahŕňajúce kožu a iné orgány. Ak dôjde k imunitným reakciám, má sa zvážiť prerušenie podávania alfa-alglukozidázy a začatie vhodnej medicínskej liečby. Po výskyte imunitných reakcií sa majú zvážiť riziká a prínosy opätovného podávania alfa-alglukozidázy. Niektorým pacientom bola liečba úspešne opätovne nasadená a pokračovali v prijímaní alfa-alglukozidázy pod prísny klinický dohľad.

Imunomodulácia

Údaje o imunogenite z klinických skúšaní a publikovanej literatúry u CRIM-negatívnych pacientov infantilnej formy ochorenia (infantile-onset patients, IOPD) naznačujú, že liečba indukujúca imunitoleranciu (ITI, immune tolerance induction) podávaná pacientom bez predchádzajúcej liečby alfa-alglukozidázou (profylaktická ITI) môže byť účinná pri prevencii alebo redukcii rozvoja vysokého trvalého titra protilátok (High Sustained Antibody Titer, HSAT) proti alfa-alglukozidáze. Údaje od malého počtu pacientov s HSAT s inhibičnou aktivitou alebo bez nej preukázali obmedzený účinok ITI liečby. Lepšia odpoveď na liečbu bola pozorovaná u mladších pacientov s menej pokročilým ochorením, ktorí pred rozvinutím HSAT dostávali profylaktickú ITI, čo naznačuje, že skoré začatie ITI môže viesť k zlepšeniu klinických výsledkov. ITI režimy sa majú prispôbiť individuálnym potrebám pacientov (pozri časť 5.1).

Pacienti s Pompeho chorobou sú vystavení riziku infekcií dýchacích ciest z dôvodu progresívnych účinkov tohto ochorenia na svaly dýchacích ciest. Pacienti s Pompeho chorobou liečení imunosupresívnymi látkami môžu mať zvýšené riziko rozvoja závažných infekcií a odporúča sa ostražitosť. U niektorých pacientov boli pozorované smrteľné alebo život ohrozujúce infekcie dýchacích ciest.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií. Pretože sa jedná o rekombinantnú ľudskú bielkovinu, u alfa-alglukozidázy sa nepredpokladajú liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití alfa-alglukozidázy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Myozyme sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu alfa-alglukozidázou.

Dojčenie

Obmedzené údaje naznačujú, že alfa- α -glukozidáza sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách. U dojčeného dieťaťa sa neočakáva žiadny klinický účinok v dôsledku nízkeho prenosu materským mliekom a nízkej biologickej dostupnosti. Preto možno zvážiť dojčenie počas liečby Myozymom. Ako preventívne opatrenie možno zvážiť prerušenie dojčenia počas prvých 24 hodín po liečbe.

Fertilita

Na vyhodnotenie vplyvu na fertilitu sú k dispozícii iba príliš obmedzené klinické údaje o účinkoch alfa- α -glukozidázy. Predklinické údaje neodhalili žiadne významné nežiaduce nálezy (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže závrat, somnolencia, tremor a hypotenzia boli hlásené ako reakcia súvisiaca s infúziou, toto môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v deň infúzie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Infantilná forma Pompeho choroby

V klinických skúšaníach sa 39 pacientov s infantilnou formou choroby liečilo Myozymom viac ako tri roky (168 týždňov s mediánom 121 týždňov; pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie zaznamenané najmenej u 2 pacientov sú uvedené v tabuľke 1, klasifikované podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie boli väčšinou miernej až strednej intenzity a takmer všetky sa objavili počas podávania infúzie alebo v priebehu 2 hodín po skončení podávania infúzie (reakcie súvisiace s infúziou). Závažné reakcie súvisiace s infúziou zahŕňovali žihľavku, chrapot, tachykardiu, znížené zásobovanie kyslíkom, bronchospazmus, zrýchlené dýchanie, periorbitálny edém a hypertenziu.

Neskorá forma Pompeho choroby

V placebom kontrolovanej štúdii trvajúcej 78 týždňov bolo 90 pacientov s neskorou formou Pompeho choroby vo veku od 10 do 70 rokov liečených Myozymom alebo placebom randomizovaných v pomere 2:1 (pozri časť 5.1). Celkovo boli počty pacientov trpiacich nežiaducimi reakciami a závažnými nežiaducimi reakciami porovnateľné v oboch skupinách. Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli nežiaduce účinky spojené s infúziou. Nežiaduce účinky boli pozorované s mierne väčšou početnosťou v skupine užívajúcej Myozyme ako v skupine užívajúcej placebo (28 % resp. 23 %). Väčšina týchto reakcií nebola závažná, bola slabej až miernej intenzity a spontánne ustúpila. Nežiaduce liekové reakcie (ADR) zaznamenané najmenej u 2 pacientov sú uvedené v tabuľke 1. Závažné nežiaduce reakcie hlásené u 4 pacientov liečených Myozymom: angioedém, zvieranie na prsiach, nepriedušnosť hrdla, bolesti na hrudníku nekardiologického pôvodu a supraventrikulárna tachykardia. U 2 z týchto pacientov boli pozorované reakcie precitlivenosti sprostredkované protilátkami IgE.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie (zaznamenané u viac ako dvoch pacientov) a nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh, rozšírených vstupných programoch a nekontrolovaných klinických štúdiách podľa tried orgánových systémov uvedené podľa kategórií frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). S ohľadom na malú populáciu pacientov sa nežiaduce reakcie zaznamenané u 2 pacientov klasifikujú ako časté. V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie (Preferovaný názov)		Ďalšie nežiaduce reakcie ⁴
		Infantilná forma	Neskorá forma	Infantilná forma

		Pompeho choroby¹	Pompeho choroby²	Pompeho choroby a Neskorá forma Pompeho choroby
Poruchy imunitného systému	Časté		Precitlivenosť	
Psychické poruchy	Časté	Agitácia		
	Neznáme			Agitácia Nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor	Závraty Parestézia Bolesti hlavy ³	
	Neznáme			Tremor Bolesti hlavy Somnolencia Synkopa Pocit pálenia
Poruchy oka	Neznáme			Konjunktivitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia		
	Časté	Cyanóza		
	Neznáme			Zástava srdca Bradykardia Tachykardia Cyanóza Palpitácie
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly krvi do tváre		
	Časté	Hypertenzia Bledosť	Návaly krvi do tváre	
	Neznáme			Hypertenzia Hypotenzia Vazokonstrikcia Bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Tachypnoe Kašeľ		
	Časté		Nepriedušnosť hrdla	
	Neznáme			Zástava dýchania Apnoe Respiračný distress Asthma Bronchospazmus Dýchavičnosť Opuch hltana Dyspnoe Tachypnoe Nepriedušnosť hrdla Podráždenie hrdla Stridor Kašeľ Hypoxia
Poruchy	Veľmi časté	Vracanie		

gastrointestinálneho traktu	Časté	Napínanie na vracanie Nevolnosť	Hnačka Vracanie Nevolnosť ³	
	Neznáme			Bolesť brucha Napínanie na vracanie Dyspepsia Dysfágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Žihľavka Vyrážky		
	Časté	Erytém Makulo-papulárna vyrážka Makulárna vyrážka Papulárna vyrážka Pruritus	Žihľavka Papulárna vyrážka Pruritus Hyperhidróza	
	Neznáme			Periorbitálny edém Livedo reticularis Zvýšené slzenie Vyrážka Erytém Hyperhidróza Palmárny erytém Dočasné sfarbenie kože Pluzgier
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté		Svalové kŕče Trhanie svalstva Myalgia	
	Neznáme			Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme			Nefrotický syndróm Proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Horúčka		
	Časté	Precitlivosť Triaška	Horúčka Zvieranie na prsiach Periférny edém Miestny opuch Únava ³ Pocity horúčavy	
	Neznáme			Zvieranie na prsiach Edém tváre Pocity horúčavy Horúčka Triaška Zvieranie na prsiach Precitlivosť Chlad končatín Asténia Malátnosť Pocit chladu Bolesť v mieste

				podania infúzie Reakcia v mieste podania infúzie Opuch v mieste podania infúzie Indurácia v mieste podania infúzie Extravazácia v mieste podania infúzie Erytém v mieste podania infúzie Urtikária v mieste podania infúzie Svrbenie v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Znížená saturácia kyslíkom		
	Časté	Zvýšená tepová frekvencia Zvýšený krvný tlak Zvýšená telesná teplota	Zvýšený krvný tlak	
	Neznáme			Znížená saturácia kyslíkom Zvýšená tepová frekvencia Znížený tlak krvi

¹ Reakcie zaznamenané u 39 pacientov s infantilnou formou choroby v 2 klinických skúšaniach.

² Reakcie zaznamenané u 60 pacientov s neskorou formou choroby v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní.

³ Reakcie zaznamenané častejšie v placebovej skupine ako v skupine liečenej Myozymom u pacientov s neskorou formou choroby.

⁴ Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh programov rozšíreného prístupu a nekontrolovaných klinických skúšaniach.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

U malého počtu pacientov (< 1 %) pri klinických skúškach a pri komerčnom použití došlo k anafylaktickému šoku a/alebo k zastaveniu srdca počas infúzie Myozymu, ktoré si vyžadovali opatrenia na záchranu života. Reakcie sa všeobecne objavili krátko po začatí infúzie. U pacientov sa objavili prejavy a príznaky, svojou povahou predovšetkým respiračné, srdcovocievne, edematózne a/alebo kožné (pozri časť 4.4).

U niektorých pacientov liečených alfa- α -glukozidázou boli po infúzii pozorované opakované reakcie pozostávajúce z príznakov podobných chrípke alebo kombinácii udalostí ako horúčka, triaška, myalgia, artralgia, bolesť alebo únava, trvajúca niekoľko dní. Väčšina pacientov bola úspešne opakovane stimulovaná alfa- α -glukozidázou v nižších dávkach a/alebo predbežnou liečbou protizápalovými liekmi a/alebo kortikosteroidmi a títo pacienti pokračovali v užívaní liečby pod prísnym klinickým dohľadom.

U pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou stredného až závažného charakteru (alebo opakujúcimi sa) boli stanovované špecifické IgE protilátky proti alfa- α -glukozidáze. U niektorých pacientov bola potvrdená prítomnosť protilátok, vrátane niektorých pacientov, u ktorých sa prejavili anafylaktické reakcie.

Bol hlásený nefrotický syndróm ako aj závažné kožné, eventuálne imunologicky mediované reakcie s alfa-glukozidázou, vrátane ulceratívnych a nekrotizujúcich kožných lézií (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli pacientom podávané dávky až do 40 mg/kg telesnej hmotnosti. Reakcie súvisiace s infúziou (*infusion associated reaction*, IAR) sa pravdepodobnejšie vyskytnú pri vyšších dávkach infúzie alebo väčšej rýchlosti infúzie, ako sa odporúča (pozri časť 4.4).

Symptómy a prejavy

Boli hlásené IAR, ktoré zahŕňali:

- cyanózu, tachykardiu, palpitácie,
- hypoxiu, dyspnoe, kašeľ,
- závrat, bolesť hlavy, poruchy chuti,
- hypertenziu, sčervenanie,
- edém jazyka, vracanie, hnačku, nevoľnosť,
- bolesť na hrudi, nepríjemný pocit na hrudi, zvieranie hrdla, pyrexia, triašku, pocit chladu, erytém v mieste podania infúzie,
- bolesť svalov,
- erytém.

Liečba

V prípade predávkovania sa má rýchlosť infúzie znížiť alebo sa má infúzia dočasne prerušiť. Pri predávkovaní alfa-glukozidázou alfa nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ak je to potrebné, pacient má byť sledovaný na akékoľvek prejavy alebo symptómy nežiaducich reakcií a má sa mu okamžite podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy.

ATC kód: A16AB07.

Pompeho choroba

Pompeho choroba je zriedkavá, progresívna a fatálna metabolická myopatia, s odhadovaným výskytom u jednej osoby ku 40 000 narodeným. Ďalšie možné názvy Pompeho choroby sú porucha ukladania glykogénu typu II (GSD-II), deficit kyslej maltázy (AMD) a glykogenóza typu II. Pompeho choroba patrí medzi poruchy lyzozómového ukladania a je spôsobovaná nedostatkom prirodzene sa vyskytujúcej lyzozómovej hydrolázy – kyslej α -glukozidázy (GAA), ktorá v lyzozómoch rozkladá glykogén na glukózu. Nedostatok tohto enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v rozličných tkanivách, obzvlášť v tkanivách srdca, dýchacích orgánov a v kostrových svaloch, čo vedie k vzniku hypertrofickej kardiomyopatie a progresívnej svalovej slabosti, vrátane postihnutia dýchacích funkcií.

Klinicky môže byť Pompeho choroba popísaná ako rôzne prebiehajúce ochorenia: od rýchlo progredujúcej infantilnej (symptómy Pompeho choroby sa typicky prejavujú v priebehu prvého roku života a predpokladaná dĺžka života je veľmi krátka) až po menej rýchlo progredujúcu neskorú formu.

Infantilná forma Pompeho choroby je charakterizovaná masívnym ukladaním glykogénu v srdci a kostrovom svalstve, čo vedie k rýchle postupujúcej kardiomyopatii, celkovej svalovej slabosti a hypotónii. Motorický vývin je často úplne pozastavený alebo ak sa dosiahnu určité motorické medzníky, následne dôjde k ich vymiznutiu. Smrť nastáva typicky pre srdcové a/alebo respiračné zlyhanie do jedného roka veku.

V späťnej štúdii u pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby (n = 168), stredná hodnota veku pri výskyte príznakov bola 2,0 mesiaca a stredná hodnota veku pri úmrtí bola 9,0 mesiacov. Kaplan-Meierove miery prežitia u veku 12, 24 a 36 mesiacov boli 26 %, 9 % a 7 % v danom poradí.

Bola popísaná netypická a menej progredujúca forma infantilnej formy Pompeho choroby, charakterizovaná menej závažnou kardiomyopatiou a následne dlhším časom prežitia.

Neskorá forma Pompeho choroby sa prejavuje v dojčenskom veku, detstve, adolescencii a niekedy dokonca i v dospelosti a jej progresia je omnoho pomalšia ako u jej infantilnej formy. Zvyčajne je charakterizovaná prítomnosťou dostatočnej aktivity reziduálnej GAA, ktorá bráni rozvoju kardiomyopatie, avšak čiastočné srdcové postihnutie bolo hlásené až u 4 % pacientov s neskorou formou Pompeho choroby.

U pacientov s juvenilnou/adultnou formou Pompeho choroby sa obvyčajne prejavuje agresívna myopatia, hlavne u proximálnych svalov panvového a ramenného pletenca, rozličné respiračné komplikácie, ktoré napokon prechádzajú do závažného postihnutia a/alebo potreby ventilačnej podpory. Časový priebeh choroby je veľmi premenlivý a nepredvídateľný, u niektorých pacientov dochádza k rapídному zhoršeniu funkcie kostrových a respiračných svalov, čo vedie k strate pohyblivosti a respiračnému zlyhaniu, zatiaľ čo u iných je progresia pomalšia a u ďalších dochádza k prerušeniu progresie postihnutia kostrového a respiračného svalstva.

Mechanizmus účinku

Myozyme obnovuje aktivitu lyzozómovej kyslej α -glukozidázy (GAA), čo vedie k stabilizácii alebo obnoveniu funkcie srdcového a kostrového svalstva (vrátane svalstva dýchacieho systému). Z dôvodu hematoencefalickej bariéry a veľkosti molekuly enzýmu je absorpcia alfa-glukozidázy do centrálneho nervového systému nepravdepodobná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Infantilná forma Pompeho choroby, klinické skúšanie u pacientov vo veku 6 mesiacov alebo menej
Bezpečnosť a účinnosť Myozymu bola overená v otvorenej pívotnej randomizovanej klinickej štúdii s retrospektívnou kontrolnou porovnávacou skupinou, do ktorej bolo zahrnutých 18 neventilovaných pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby, vo veku 6 mesiacov alebo menej pri začiatku liečby. Neliečená anamnestická kohorta bola priradená k populácii hlavnej štúdie a bola založená na retrospektívnej štúdii prirodzenej anamnézy (n=42) pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby. Pacienti boli randomizovaní do skupín, ktorým sa podávalo raz za dva týždne 20 mg/kg alebo 40 mg/kg počas 52 týždňov.

Po minimálne 52 týždňoch bolo 16 z týchto 18 pacientov zaradených do rozšírenej štúdie a dostávali ďalej terapiu s nezmenenou dávkou celkom počas troch rokov (150 týždňov).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel prežívajúcich pacientov a pacientov, ktorí si nevyžadovali invazívnu ventilačnú podporu. Prežitie bez invazívnej ventilácie sa však u neliečenej anamnestickej kohorty nesledovalo a porovnanie tohto výstupného parametra preto nebolo možné. Po 52 týždňoch liečby všetci 18 pacienti, ktorí boli liečení Myozymom boli nažive a 15 z týchto 18 pacientov bolo nažive a nepotrebovali invazívnu ventilačnú podporu, pričom 1 zo 42 pacientov v neliečenej anamnestickej kohorte sa dožil veku 18 mesiacov. Dvaja pacienti zomreli a neprešli do predĺženej štúdie. Po 104 týždňoch terapie bolo všetkých 16 pacientov zaradených do predĺženej štúdie nažive a 10 z týchto 16 pacientov neboli odkázaní na invazívnu ventilačnú podporu. Na konci štúdie (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 60 do 150 týždňov, priemerná doba

následného monitorovania 119 týždňov) bolo 14 zo 16 pacientov nažive a 9 zo 16 pacientov bolo nažive a bez invazívnej ventilačnej podpory. Jeden ďalší pacient zomrel po skončení štúdie a ďalší zomrel týždeň po vyradení zo štúdie.

Porovnanie kriviek prežitia od diagnózy v porovnaní s neliečenou anamnestickou kohortou bolo urobené použitím Coxovej regresívnej analýzy pomerného rizika. U pacientov, ktorí boli liečení Myozymom, sa prejavil dlhší čas prežitia v porovnaní s neliečenou anamnestickou kohortou (pozri tab. 2).

Tabuľka 2: Výsledky koncového ukazovateľa prežívajúcich pacientov zistené použitím Coxovho regresného modelu

Liečení pacienti	Komparátor údajov anamnézy	Koncový ukazovateľ	Pomer rizika liečebného účinku	95 % interval spoľahlivosti	Hodnota p
N=18	N=42	prežitie	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Poznámka: Výsledky boli získané z Coxovej regresnej analýzy pomerného rizika, ktorá zahŕňa liečbu ako časovú kovarianciu a tiež zahŕňa vek v čase diagnózy a vek v čase nástupu príznakov. Na začiatku terapie boli pacienti vo veku 6 mesiacov alebo menej. Pacienti v neliečenej anamnestickkej kohorte sa narodili v roku 1993 alebo neskôr.					

Echokardiografia potvrdila zlepšenie kardiomyopatie, hodnotilo sa zmenšenie hmotnosti ľavej komory (LVM). Po 52 týždňoch liečby sa LVM znížila oproti počiatočnej u všetkých 14 pacientov, pre ktorých sú k dispozícii údaje, a pohybovalo sa v normálnych limitoch u 3 zo 14 pacientov. Po prvom roku (64 až 130 týždňov) terapie sa LVM ďalej znížilo u 8 pacientov. Po 104 týždňoch liečby boli hodnotenia LVM k dispozícii pre 8 pacientov, u ktorých sa u 5 znížilo na normálne limity.

Pri hodnotení podľa skóre motorických zručností odpovedajúce veku podľa Alberta Infant Motor Scale (AIMS), sa u siedmich z 18 pacientov pozorovalo zlepšenie motorických funkcií počas štúdie a samostatne chodili pri poslednom hodnotení v štúdiu (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 52 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 94 týždňov). U ďalších 4 pacientov sa motorické zručnosti v priebehu štúdie zlepšili a samostatne sedeli pri poslednom hodnotení v štúdiu (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 78 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 110 týždňov), hoci nohy ešte funkčne nevyužívali. Zvyšní 7 pacienti nezaznamenali klinicky významné zlepšenie motorických funkcií, alebo si neudržali dosiahnuté zlepšenie motorických funkcií a ich motorické pohyby boli veľmi obmedzené pri poslednom hodnotení v štúdiu (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 52 do 142 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 103 týždňov).

Po 52 týždňoch liečby si 14 z 18 pacientov (77,8 %) udržiavalo alebo zlepšilo hmotnosť pre vekové percentily (nad 3. percentil), 14 z 15 pacientov (93,3 %) bolo nad 3. percentilom výšky a 12 z 15 pacientov (80,0 %) bolo nad 3. percentilom pre obvod hlavy. V druhom roku liečby dosiahlo 15 zo 17 pacientov ďalšie zlepšenie hmotnosti pre vekové percentily (s individuálnymi dĺžkami liečby pacientov v rozsahu od 78 do 142 týždňov; priemerná doba následného monitorovania 111 týždňov), 10 zo 16 pacientov dosiahlo ďalšie zlepšenie vekových percentíl výšky (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 90 do 130 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 113 týždňov) a 11 z 15 pacientov dosiahlo ďalšie zlepšenie vekových percentíl pre obvod hlavy (s individuálnymi dĺžkami terapie pacienta v rozsahu od 90 do 130 týždňov; priemerná doba následného monitorovania 110 týždňov). Po 104 týždňoch liečby si všetkých 13 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, udržiavalo alebo zlepšilo hmotnosť pre vekové percentily (nad 3. percentil), všetkých 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, bolo nad 3. percentilom výšky a všetkých 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, bolo nad 3. percentilom obvodu hlavy.

Analýza účinnosti nepreukázala významnejší rozdiel medzi skupinami s dvoma dávkami, čo sa týka prežitia, prežitia bez invázneho respirátora, akéhokoľvek prežitia bez respirátora, zmenšenia hmotnosti ľavej komory, prírastku rastových parametrov a dosiahnutia motorických medzníkov. Na základe týchto výsledkov sa odporúča dávka 20 mg/kg každý druhý týždeň (qow).

Infantilná forma Pompeho choroby, klinická skúška u pacientov vo veku od 6 mesiacov do 3,5 roka
V druhej otvorenej klinickej štúdií sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť Myozymu u 21 pacientov s prevažne netypickou infantilnou formou Pompeho choroby, u ktorých sa liečba začala vo veku 6 mesiacov až 3,5 roka. Pacientom sa podával raz za dva týždne Myozyme v dávke 20 mg/kg počas 52 týždňov, okrem 8 pacientov, ktorí dostávali 40 mg/kg najmenej po 26 týždňoch terapie. Po 52 týždňoch všetci pacienti pokračovali v liečbe v celkovej dĺžke viac ako 3 roky (168 týždňov s mediánom 121 týždňov).

Primárnym koncovým ukazovateľom pívotnej štúdie bol podiel prežívajúcich pacientov. Po 52 týždňoch liečby 16 z 21 pacientov (76,2 %) liečených Myozymom boli nažive. Po 104 týždňoch terapie 14 z 21 pacientov (66,7 %) boli nažive a 1 pacient žil, ale bol zo štúdie vyradený. Tieto podiely sa zachovali až do konca štúdie (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 1 do 168 týždňov, priemerná doba následného monitorovania bola 109 týždňov). V neliečenej anamnestickéj kohorte žilo 5 zo 47 pacientov (10,6%) u ktorých boli k dispozícii údaje, vo veku 30 mesiacov (2,5 roka).

Prežitie u liečených pacientov sa porovnávalo s prežitím u podobnej neliečenej anamnestickéj kohorte s použitím Coxovej regresnej analýzy pomerného rizika (pozri. tab. 3)

Tabuľka 3: Výsledky koncového ukazovateľa prežívajúcich pacientov získané použitím Coxovho regresného modelu

Liečení pacienti	Komparátor údajov anamnézy	Koncový ukazovateľ	Pomer rizika liečebného účinku	95 % interval spoľahlivosti	Hodnota p
N=21	N=48	prežitie	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Poznámka: Výsledky sú získané z Coxovej regresívnej analýzy pomerného rizika, ktorá zahŕňa liečbu ako časovú kovarianciu a tiež zahŕňa vek v čase diagnózy a vek v čase nástupu príznakov. Na začiatku štúdie boli pacienti vo veku od 6 mesiacov do 3,5 rokov. Pacienti v neliečenej anamnestickéj kohorte sa narodili v roku 1995 alebo neskôr.					

Dodatočné údaje o účinnosti ukázali, že 16 pacientov, ktorí na začiatku nepotrebovali invazívnu ventilačnú podporu dýchania, 7 ju nepotrebovalo ani po 104 týždňoch liečby. Zvyšných 9 pacientov buď zomrelo (5 pacientov), alebo boli závislí od invazívnej ventilácie (4 pacienti). Všetkých 5 pacientov, ktorí dostávali invazívnu ventiláciu na začiatku liečby, ju vyžadovalo aj počas celej štúdie (4 pacienti prežili 104. týždeň a jeden pacient zomrel).

Po 52 týždňoch liečby sa LVM znížilo oproti počiatkovej u všetkých 12 pacientov, pre ktorých sú k dispozícii údaje, a pohybovalo sa v normálnych limitoch u 6 zo 12 pacientov. Po prvom roku (58 až 168 týždňov) terapie sa LVM ďalej znížilo u 9 z 12 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje. Po 104 týždňoch liečby boli hodnotenia LVM k dispozícii pre 10 pacientov, u ktorých sa u 9 znížilo na normálne limity.

Po 52 týždňoch liečby sa u 3 z 8 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, motorické zručnosti v priebehu štúdie, hodnotené pomocou hrubého skóre i vekovo ekvivalentného skóre oproti východiskovému stavu v AIMS, zlepšili. U šiestich z 11 pacientov, u ktorých boli k dispozícii údaje, sa naďalej zlepšovali motorické zručnosti po 52. týždni (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 58 do 168 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 121 týždňov), vrátane 3 chodiacich pacientov a 3 samostatne sediacich pacientov pri poslednej návšteve v štúdií. U zvyšných 5 pacientov sa po 52. týždni nezistili významné zmeny motorických zručností (pri individuálnych dĺžkach terapie pacientov v rozsahu od 104 do 168 týždňov a priemernej dobe následného monitorovania 140 týždňov), vrátane 4 pacientov bez významných motorických zručností v žiadnej z hodnotených položiek a 1 samostatne sediaceho pacienta pri poslednej návšteve v štúdií.

U prevažnej väčšiny pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby, liečených Myozymom, sa preukázalo zlepšenie srdcových funkcií, ako aj stabilizácia alebo zlepšenie rastových parametrov. Zmeny v motorických a respiračných reakciách však boli premenlivejšie. Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby, u ktorých sa prejavilo zlepšenie motorických funkcií, mali na začiatku liečby vyššiu mieru zachovania motorických funkcií a nižší obsah glykogénu v štvorhlavom svalu stehna. Je dôležité spomenúť, že u väčšej časti pacientov so zlepšením motorických funkcií sa preukázala aj stabilizácia alebo zlepšenie rastových parametrov (telesná hmotnosť), zatiaľ čo u obrovskej väčšiny pacientov, bez ohľadu na zmeny parametrov ich motorických funkcií, sa preukázala opačná zmena kardiomyopatie (meraná podľa hodnôt zmien hmotnosti ľavej komory).

Vo svojom súhrne tieto údaje naznačujú, že skoré diagnostikovanie a liečba v rannom štádiu ochorenia môžu byť rozhodujúce pre dosiahnutie tých najlepších výsledkov u týchto pacientov s infantilnou formou choroby.

Indukcia imunotolerancie IOPD

Použitie ITI a alfa-alglukozidázy bolo vyhodnotené v 1 klinickom skúšaní a retrospektívnym preskúmaním grafov pacientov bez predchádzajúcej ERT v úvode liečby a v 1 klinickom skúšaní pacientov, ktorí v čase iniciácie ITI dostávali alfa-alglukozidázu.

Retrospektívne preskúmanie grafu v Duke Center identifikovalo 21 CRIM-negatívnych IOPD pacientov, z ktorých 19 bolo v čase iniciácie ITI bez predchádzajúcej ERT. Z 21 pacientov prežilo 16 pacientov do konca tejto štúdie, so strednou dobou prežívania od iniciácie ERT do posledného hodnotenia 44,6 mesiacov (rozsah: 5,7 až 105,47); 5 pacientov zomrelo na následky respiračného zlyhania a progresie ochorenia, z ktorých všetci boli bez predchádzajúcej ERT na začiatku ERT+ITI liečby. Mladší pacienti diagnostikovaní a liečení skôr, a ktorí dostávali ITI súbežne s iniciáciou ERT mali tendenciu smerom k lepšej miere prežívania ako pacienti liečení podobným režimom v neskoršom veku. Údaje zo štúdie preukázali, že profylaktická ITI predchádza výskytu protilátok proti alfa-alglukozidáze v priebehu času alebo ich znižuje, čo môže udržiavať klinický prínos ERT a zlepšovať prežívanie u CRIM-negatívnych IOPD pacientov.

Neskorá forma Pompeho choroby, pivočné klinické skúšanie

Bezpečnosť a účinnosť Myozymu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdii s 90 pacientmi s neskorou formou Pompeho choroby, u ktorých sa liečba začala vo veku od 10 do 70 rokov, a ktorí v minulosti neboli liečení enzýmovou substitučnou liečbou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a bol im podávaný Myozyme 20 mg/kg (n = 60) alebo placebo (n = 30) raz za dva týždne počas 78 týždňov (18 mesiacov).

Ako súbežné hodnotenie výslednej primárnej čiastkovej účinnosti sa používala vzdialenosť (v metroch) prejdenej za 6 minút (6 minútový test chôdzou, 6MWT) a predikovaná percentuálna FVC (predikovaná úsilná vitálna kapacita) v sede. Po 78 týždňoch vykazovali pacienti liečení Myozymom zlepšenie z hľadiska prejdenej vzdialenosti určenej podľa 6MWT a stabilizáciu pulmonálnej funkcie určenej podľa percentuálnej predikovanej FVC v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Medián vzdialenosti prejdenej za 6 minút sa u pacientov liečených Myozymom zvýšil o 15,0 metrov a u pacientov liečených placebom sa znížil o 7,5 metra. Preukazuje to štatisticky významný efekt liečby Myozymom v porovnaní s placebom ($p = 0,0283$). Medián predikovanej percentuálnej FVC sa u pacientov liečených Myozymom zmenil o 0,0 a u pacientov liečených placebom sa znížil o 3 %. Preukazuje to štatisticky významný efekt liečby Myozymom v porovnaní s placebom ($p = 0,0026$). Výsledky sú uvedené in tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zmena oproti východiskovému stavu: výsledná účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii

		Myozyme (N = 60)	placebo (N = 30)
Test vzdialenosti prejdenej za 6 minút (v metroch)			
Východiskový stav pred liečbou	Priemer ± št.odch. Medián	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. týždeň/posledné pozorovanie	Priemer ± št.odch. Medián	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Zmena z východiskového stavu do 78. týždňa/posledné pozorovanie*	Priemer ± št.odch. Medián	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitneyov test	hodnota p	0,0283	
Úsilná vitálna kapacita (% predikovaného normálu)			
Východiskový stav pred liečbou	Priemer ± št.odch. Medián	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. týždeň/posledné pozorovanie	Priemer ± št.odch. Medián	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Zmena z východiskového stavu do 78. týždňa/posledné pozorovanie*	Priemer ± št.odch. Medián	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitneyov test	hodnota p	0,0026	
*Jeden pacient, u ktorého neboli dispozície údaje po východiskovom stave, bol z analýzy vylúčený.			

Neskorá forma Pompeho choroby; ďalšie klinické skúšania a analýzy

S liekom Myozyme boli vykonané štyri nezávislé, otvorené, investigátorom iniciované štúdie s jedným ramenom:

- Štúdia v Holandsku zahŕňala 102 pacientov s neskorou formou s priemerným časom sledovania po liečbe 5 rokov (60 mesiacov)
- Štúdia v Taliansku zahŕňala 74 pacientov s neskorou formou sledovaných po liečbe až 48 mesiacov.
- Štúdia v Nemecku zahŕňala 38 pacientov s neskorou formou sledovaných po liečbe 36 mesiacov.
- Štúdia v Holandsku zahŕňala 69 pacientov s neskorou formou s priemerným časom sledovania po liečbe 23 mesiacov.

Tieto štyri štúdie s Myozymom preukázali stabilizovanie alebo zlepšenie motorickej funkcie a stabilizovanie pulmonálnej funkcie, v štúdiu vykonanej v Holandsku u 102 pacientov s neskorou formou až do 5 rokov.

Vo vyššie opísanej štúdii s Myozymom podávaným 69 pacientom v Holandsku s neskorou formou Pompeho choroby došlo k zlepšeniu v sile svalov u pacientov odkázaných na invalidný vozík, ako aj u pacientov s menej výraznou svalovou slabosťou.

Zlepšenie svalovej sily bolo potvrdené až do piatich rokov v štúdiu vykonanej v Holandsku u 102 pacientov s neskorou formou ochorenia.

V ďalších dvoch otvorených klinických skúšaní s Myozymom so sledovaním po liečbe 24 mesiacov u desiatich pacientov so závažnou neskorou formou Pompeho choroby (stredné až závažné motorické poškodenie a asistovaná ventilácia) prejavila variabilná odpoveď na meranie motorickej a respiračnej funkcie, väčšinou vo forme mierneho zlepšenia (AGLU03105, AGLU04107).

V otvorenom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť Myozymu u 5 pacientov s juvenilnou/adultnou formou Pompeho choroby, u ktorých sa liečba začala vo veku 5 až 15 rokov (AGLU02804). Pacientom sa Myozyme podával raz za dva týždne v dávke 20 mg/kg počas 26 týždňov. Všetci pacienti boli v ambulantnej starostlivosti a okrem jedného, nepotrebovali žiadnu formu ventilačnej podpory (jeden pacient potreboval nočnú neinvazívnu ventiláciu). Z troch pacientov s významnými príznakmi pľúcneho postihnutia pri vyšetrovaní/na začiatku liečby (percentuálna predikovaná úsilná vitálna kapacita pľúc v sede sa pohybovala medzi 58 – 67 %) sa u dvoch pozorovalo do 26. týždňa klinicky významné zlepšenie úsilnej vitálnej kapacity pľúc (+11,5 % a +16,0 %) v sede. Vyhodnotenie motorických funkcií prinieslo rôznorodé výsledky.

Desať pacientov s juvenilnou/adultnou formou Pompeho choroby v pokročilom štádiu (t.j. pripútaní k invalidnému vozíku 10/10 a závislí na respirátore 9/10) vo veku od 9 do 54 rokov boli liečení v rámci programov rozšíreného prístupu 20 až 40 mg/kg alfa- α -glukozidázy raz za dva týždne počas rôznych období, od 6 mesiacov až do 2,5 roka. Pulmonálne prínosy pozorované u pacientov zahŕňali 35 % klinicky významné zlepšenie úsilnej vitálnej kapacity pľúc a výrazné zníženie počtu hodín ventilačnej podpory u dvoch pacientov. U niektorých pacientov sa pozoroval prínos liečby motorických funkcií, vrátane znovuna dobudnutie stratených motorických funkcií. Iba jeden pacient sa oslobodil od invalidného vozíka. V tejto skupine pacientov sa v súvislosti s motorickou funkciou pozorovala variabilná odozva.

Pompeho choroba s neskorým nástupom; výsledky hodnotené pacientom

Medzinárodné Pompeho združenie (International Pompe Association, IPA)/Medicínske centrum Erasmus (Holandsko) hodnotili v prieskume Pompeho choroby vplyv Myozymu na každoročne zhromažďované rôzne výsledky pacientov:

- Myozyme výrazne znížil riziko odkázanosti na invalidný vozík: v ktoromkoľvek bode počas sledovania, odkázanosť na invalidný vozík bola u pacientov liečených LOPD menej pravdepodobná ako u neliečených pacientov (miera rizika: 0,36; 95 % CI: 0,17; 0,75 v štúdiu so 198 vhodnými pacientmi so strednou dobou sledovania 5 rokov). V tejto štúdiu nebol preukázaný žiadny vplyv, pokiaľ ide o podporu dýchania.
- Po 3 rokoch liečby Myozymom sa u 163 dospelých pacientov výrazne zlepšilo priemerné skóre hodnotiace únavu (Fatigue Severity Scale, FSS) o 0,13 bodu za rok ($p < 0,001$), čo naznačuje, že liečba v tejto štúdiu pomohla znížiť únavu. Pred liečbou Myozymom (stredná doba sledovania 4 roky) bolo priemerné skóre FSS stabilné, a to približne na hodnote 5,3 bodu.
- Myozyme poskytol zlepšenie a stabilizáciu kvality života súvisiacej so zdravím a participácie u 174 dospelých pacientov so strednou dobou sledovania 4 roky (rozsah 0,5 – 8) pred liečbou aj počas nej.
 - Po poklese pred liečbou (-0,73 bodu za rok (sp/y); 95 % CI: -1,07, -0,39) sa index celkového fyzického zdravia (Physical Component Summary (PCS)) hodnotený na základe dotazníka Short Form 36 (SF36) zlepšil v prvých 2 rokoch liečby Myozymom (1,49 sp/y; 95 % CI: 0,76; 2,21) a potom ostal stabilný.
 - Po poklese pred liečbou (-0,49 bodu skóre za rok (sp/rok); 95 % CI: -0,64; -0,34) sa pri liečbe Myozymom výsledok hodnotený pomocou škály RHS (Rotterdam Handicap Scale) stabilizoval (-0,02 sp/rok; 95 % CI: -0,17; 0,13).

Na záver, v 5-ročnej prospektívnej štúdiu vykonanej v Holandsku u 102 dospelých pacientov s LOPD bol účinok prípravku Myozyme na každodenné aktivity meraný pomocou škály Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). V porovnaní s východiskovými hodnotami sa skóre R-PACT zlepšilo o 3,6 percentuálnych bodov ($p = 0,004$) pri 5-ročnej liečbe, čím sa preukázal prínos Myozymu u týchto pacientov.

Register Pompeho choroby

Odporúča sa, aby zdravotnícki pracovníci alebo lekári zaregistrovali pacientov s diagnostikovanou Pompeho chorobou do „Registra Pompeho choroby“ na www.registrynxt.com. V tomto registri sú zhromažďované anonymné údaje o pacientoch. Cieľom registra je umožniť lepšie poznanie Pompeho choroby a sledovať pacientov a ich odozvu na enzýmovú substitučnú liečbu s cieľom zlepšenia klinických výsledkov u týchto pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Infantilná forma Pompeho choroby

V pivotnej štúdii, zahŕňajúcej 18 pacientov, sa hodnotili farmakokinetické vlastnosti alfa-
alglukozidázy u 15 pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby (všetci pacienti na začiatku
liečby vo veku mladšom ako 6 mesiacov), ktorým sa podával alfa-
alglukozidázy v dávkach 20 mg/kg alebo 40 mg/kg vo forme 4 až 6,5 hodiny trvajúcej infúzie.

Distribúcia a eliminácia

Po prvej a šiestej infúzii Myozymu sa priemerné plazmatické koncentrácie (C_{max}) v skupinách s dávkovaním 20 mg/kg, resp. 40 mg/kg pohybovali v rozmedzí 178,2 až 263,7 mg/ml. Priemerná plocha pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC_{∞}) sa v skupinách s dávkovaním 20 mg/kg resp. 40 mg/kg pohybovala v rozmedzí 977,5 až 1 872,5 mg.h/ml. V oboch skupinách bol priemerný plazmatický klírens (CL) 21,4 ml/h/kg a priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) 66,2 ml/kg, s malými rozdielmi medzi jednotlivými pacientmi (15 % pre CL, resp. 11 % pre V_{ss}). Priemerný polčas vylučovania z plazmy ($t_{1/2}$) bol u oboch skupín s rôznym dávkovaním 2,75 hodiny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické vlastnosti boli proporcionálne dávkovaniu a v priebehu času sa nezmenili.

Farmakokinetické vlastnosti alfa-
alglukozidázy sa ďalej hodnotili v samostatnej štúdii, do ktorej bolo zahrnutých 21 pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby (všetci pacienti na začiatku liečby vo veku 6 mesiacov až 3,5 roka), ktorým sa podávala alfa-
alglukozidáza v dávkach 20 mg/kg.

U dvanástich pacientov sa získali údaje AUC_{∞} a C_{max} , ktoré boli približne zhodné s údajmi získanými v skupine pivotnej štúdie, ktorej sa podával Myozyme v dávke 20 mg/kg. V tejto skupine pacientov bol približne rovnaký aj polčas vylučovania (2 – 3 hodiny).

Neskorá forma Pompeho choroby

Farmakokinetické vlastnosti alfa-
alglukozidázy sa hodnotili v štúdii, do ktorej bolo zahrnutých 5 pacientov s neskorou formou Pompeho choroby (6 – 15 rokov), ktorým bola alfa-
alglukozidáza podávaná raz za dva týždne v dávke 20 mg/kg. Medzi pacientmi s juvenilnou neskorou formou Pompeho choroby a infantilnou formou choroby sa nepozorovali žiadne rozdiely z hľadiska farmakokinetických vlastností alfa-
alglukozidázy.

Farmakokinetika alfa-
alglukozidázy bola študovaná na populačnej analýze s 32 pacientmi s neskorou formou Pompeho choroby z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie vo veku v rozsahu od 21 do 70 rokov, ktorým bol Myozyme 20 mg/kg podávaný raz za dva týždne. AUC a C_{max} boli podobné pri návštevách v 0., 12. a 52. týždni, čo nasvedčuje, že farmakokinetika alfa-
alglukozidázy nezávisí od času (tabuľka 5).

Distribúcia a eliminácia

Tabuľka 5: Farmakokinetika alfa-
alglukozidázy po jednej dávke a po 12 a 52 týždňoch liečby

Parameter	0. týždeň	12. týždeň	52. týždeň
C_{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} (µg•h/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154

Efektívny polčas (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4
-----------------------------	-----------	-----------	-----------

Existujú obmedzené dôkazy vplyvu protilátok IgG na farmakokinetiku alfa-glukozidázy. U 5 pacientov s pozitívnymi testami inhibície bunkovej absorpcie enzýmu bol pozorovaný vyšší priemerný klírens, nižšia priemerná AUC_∞ a nižšia priemerná C_{max}. Medzi inhibíciou absorpcie a konečnými úrovňami čiastkovej účinnosti neexistovala žiadna zjavná súvislosť (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili špeciálne riziko u človeka, ako vyplýva z konvenčných štúdií sledujúcich farmakológiu bezpečnosti, jednorazovú toxicitu a toxicitu po opakovaných podávaníach. V embryofetálnych štúdiách na myšiach a králikoch sa nepozorovali žiadne výrazné nežiaduce účinky na embryofetálny vývoj a žiadne výrazne nepriaznivé zistenia neboli pozorované v štúdiu fertility na myšiach ani v štúdiu ranného vývoja embrya. V embryofetálnej vývojovej štúdiu na králikoch po podaní Myozymu (10 – 40 mg/kg/deň) pri súčasnom podávaní difenhydramínu bol zaznamenaný zvýšený výskyt potratov a predčasných pôrodov, spojovaných s liečbou. Tento účinok čiastočne vysvetľuje materská toxicita, pretože bolo pozorované významné zníženie spotreby krmiva a zvýšenie telesnej hmotnosti.

Intravenózne podávanie Myozymu v dávke 40 mg/kg jedenkrát každý druhý deň myšiam so súbežným podávaním difenhydramínu počas obdobia organogenézy a v priebehu laktácie viedlo k zvýšeniu úmrtnosti potomstva počas obdobia laktácie. Nezistili sa žiadne ďalšie účinky na akýkoľvek iný hodnotený parameter vrátane klinických pozorovaní ani prírastok telesnej hmotnosti u mláďat v generácii F1. Okrem toho sa u myši v generácii F1 nevyskytol žiadny vplyv na pohlavné dospievanie, učenie sa alebo pamäť alebo schopnosť splodenia ďalšej generácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)
heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Keďže neboli vykonané žiadne štúdie kompatibility, tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Odporúča sa liek použiť hneď po zriedení. Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení bola 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C a uchovávaní roztoku chráneného pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 mg prášku v injekčnej liekovke (zo skla typu 1) s uzáverom (silikonizovaný butyl) a plombou (hliník) s vyklápacím viečkom (umelá hmota). Veľkosti balenia 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Myozyme sa musí rekonštituovať vodou na injekciu, ďalej rozriediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekcie a potom sa môže podať intravenóznou infúziou. Rekonštitúcia a zriedenie sa má vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť s ohľadom na aseptické techniky.

Keďže liek má bielkovinový charakter, v rekonštituovanom roztoku a v infúzných vakoch sa môžu vytvoriť zrazeniny. Z tohto dôvodu sa pri podávaní musí použiť 0,2 mikrónový prietokový filter pre nízkomolekulárne bielkoviny. Bolo preukázané, že použitie 0,2 mikrónového prietokového filtra odstraňuje viditeľné častice, pričom nespôsobuje žiadnu stratu bielkovinového obsahu a aktivity.

Počet injekčných liekoviek potrebných na rekonštitúciu sa určí podľa individuálneho dávkovacieho režimu pacienta (mg/kg) a príslušné množstvo liekoviek sa vyberie z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (približne 30 minút). Každá injekčná liekovka Myozymu je len na jedno použitie.

Použite aseptickú techniku

Rekonštitúcia

Každú 50 mg injekčnú liekovku Myozymu rekonštituujte 10,3 ml vody na injekcie. Vodu na injekcie pridávajte pomaly po stenách liekovky, nestriekajte ju priamo na lyofilizovaný prášok. Každú injekčnú liekovku nakloňte a opatrne premiešajte. Neprevracajte injekčnú liekovku, ani ňou netrepte. Objem roztoku po rekonštitúcii je 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzýmu v 1 ml. Rekonštituovaný roztok je na vzhľad číry, bezfarebný až slabožltkastý roztok, ktorý môže obsahovať drobné častice vo forme tenkých bielych alebo priesvitných vlákien. Vizualne skontrolujte rekonštituovaný roztok v každej injekčnej liekovke na prítomnosť častíc a zafarbenia. Ak roztok obsahuje iné častice ako vyššie uvedené alebo ak je roztok inak zafarbený, nepoužívajte ho. Rekonštituovaný roztok má pH približne 6,2.

Po rekonštitúcii sa odporúča ihneď rozriediť obsah injekčnej liekovky (pozri nižšie).

Riedenie

Roztok v liekovke rekonštituovaný podľa vyššie uvedeného postupu obsahuje v 1 ml 5 mg alfa-alglukozidázy. Objem rekonštituovaného roztoku umožňuje presné odobratie 10,0 ml roztoku (odpovedá 50 mg enzýmu) z každej injekčnej liekovky. Tento objem sa riedi ďalej podľa nasledovného postupu: Pomaly odoberte z každej injekčnej liekovky rekonštituovaný roztok, až kým získate množstvo požadované pre pacienta. Odporúčaná finálna koncentrácia alglukozidázy v infúznom vaku by mala byť medzi 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Z infúzneho vaku odstráňte všetky vzduchové bubliny. Odoberte tiež odpovedajúci objem 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie, ktorý bude nahradený rekonštituovaným roztokom Myozymu. Pomaly vstrekujte rekonštituovaný Myozyme priamo do 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie. Infúzny vak opatrne niekoľkokrát prevráťte alebo s ním jemne pohýbte, aby sa nariadený roztok premiešal. Infúzny vak nepretrepávajte, ani s ním nadmerne netraste.

Pripravený infúzny roztok má byť podaný čo najskôr po príprave.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/333/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. marca 2006

Dátum posledného predĺženia: 21. február 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A
VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, 01701, Spojené štáty americké

Genzyme Flanders, Cipalstraat 8, 2440 Geel, Belgicko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (*Marketing Authorization Holder*, MAH) má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa alfa-alglukozidáza dodáva na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci (*healthcare professionals*, HCP), u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať alfa-alglukozidázu, poskytnutý nasledovný balík edukačných materiálov, a to prostredníctvom odborných organizácií:

- Balík bezpečnostných informácií pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov na podávanie infúzie v domácom prostredí

Balík bezpečnostných informácií (*Safety information Packet, SIP*) pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje tieto kľúčové informácie:

- Edukačný materiál poskytuje podporu zdravotníckym pracovníkom na zvládnutie nasledovných bezpečnostných problémov: reakcie súvisiace s infúziou vrátane precitlivenosti a anafylaktických reakcií s tvorbou IgG a IgE protilátok alebo bez nej; Imunitne podmienené reakcie a imunogenita vedúce k strate odpovede (vysoké trvalé titre IgG protilátok a/alebo neutralizujúce protilátky).
- Odporúčania na testovanie:
 - Dôrazne sa odporúča odber základnej vzorky séra ešte pred podaním prvej infúzie.
 - Titre imunoglobulínových G (IgG) protilátok sa majú pravidelne monitorovať, a ak pacienti nereagujú na liečbu, má sa zvážiť testovanie IgG protilátok proti lieku (ADA, *anti-drug antibody*).
 - Liečení pacienti môžu byť testovaní na inhibičné protilátky, ak u nich dôjde k zníženiu klinického prínosu napriek pokračujúcej liečbe Myozymom.
 - U pacientov s rizikom alergickej reakcie sa má zvážiť imunologické vyšetrenie zamerané na nežiaduci účinok vrátane vyšetrenia IgG protilátok a imunoglobulínu E (IgE) protilátok proti lieku.
 - U pacientov, u ktorých sa vyskytnú stredne závažné/závažné alebo rekurentné reakcie súvisiace s infúziou (IAR), ktoré naznačujú reakcie z precitlivenosti, anafylaktické reakcie sa má tiež zvážiť imunologické vyšetrenie zamerané na nežiaduci účinok.
- Praktické aspekty testovania pre testovacie služby a kontaktné údaje
 - Opis testovacích služieb: dostupné testy, indikácia na testovanie, typ vzorky, frekvencia testovania, čas odberu.
 - Postup pri testovaní: schéma, ktorá sumarizuje hlavné kroky pre zdravotníckeho pracovníka žiadajúceho o špecializované testovacie služby.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov na podávanie infúzie v domácom prostredí obsahuje nasledovné kľúčové bezpečnostné informácie na podporu zdravotníckych pracovníkov (predpisujúcich a/alebo podávajúcich Myozyme) pri liečbe pacientov, ktorí dostávajú Myozyme v domácom prostredí:

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov predpisujúcich Myozyme:

- Požiadavky a zabezpečenie podávania infúzie v domácom prostredí vrátane vybavenia, premedikácie a urgentnej liečby.
- Kritériá na stanovenie spôsobilosti na podávanie infúzie v domácom prostredí.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí podávajú Myozyme:

- Lekárske vyšetrenie pacienta pred podaním infúzie v domácom prostredí
- Požiadavky a zabezpečenie podávania infúzie v domácom prostredí vrátane vybavenia, predliečenia a urgentných terapií.
- Podrobnosti o príprave a podávaní Myozymu vrátane všetkých krokov prípravy, rekonštitúcie, riedenia a podávania.
- Informácie o prejavoch a symptómoch spojených s reakciami súvisiacimi s infúziou a odporúčané opatrenia na liečbu nežiaducich reakcií (*adverse drug reaction, ADR*), ak sa symptómy vyskytnú.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa na podávanie infúzie v domácom prostredí

Príručka pre pacienta/opatrovateľa obsahuje nasledovné kľúčové bezpečnostné informácie:

- Informácie o prejavoch a symptómoch spojených s reakciami súvisiacimi s infúziou a odporúčané opatrenia na liečbu nežiaducich reakcií (*adverse drug reaction, ADR*), ak sa symptómy vyskytnú.

- Denník na zaznamenávanie podávania infúzie, ktorý možno použiť na zaznamenávanie podávania infúzií a zdokumentovanie akýchkoľvek reakcií súvisiacich s infúziou vrátane reakcií precitlivenosti alergického typu pred podaním, počas podávania alebo po podaní infúzie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát
alfa-alglukozidáza

2. LIEČIVO/LIEČIVÁ

Každá liekovka obsahuje 50 mg alfa-alglukozidázy.

Po rekonštitúcii obsahuje roztok 5 mg alfa-alglukozidázy/mg a po zriedení sa koncentrácia pohybuje od 0,5 mg do 4 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Manitol (E421)

Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)

Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)

Polysorbát 80 (E433)

Pozrite si písomnú informáciu pre používateľa s ďalšími informáciami.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

infúzny koncentrát

10 injekčných liekoviek

infúzny koncentrát

25 injekčných liekoviek

infúzny koncentrát

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Po zriadení sa odporúča okamžité použitie. Pri uchovávaní s ochranou pred svetlom bola počas 24 hodín pri teplote 2 až 8°C preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pri použití.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek má byť zlikvidovaný.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NA LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Myozyme 50 mg prášok na infúzny koncentrát.
Alfa- α -glukozidáza
Na vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

50 mg

6. INÉ

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C)
Sanofi B.V.-NL

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Myozyme 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok alfa-alglukozidáza

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Myozyme a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Myozyme
3. Ako užívať Myozyme
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Myozyme
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Myozyme a na čo sa používa

Myozyme sa používa na liečbu dospelých, detí a dospievajúcich každého veku s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby.

Ľudia s Pompeho chorobou majú nízke hladiny enzýmu nazývaného alfa-glukozidáza. Tento enzým pomáha organizmu regulovať hladiny glykogénu (druh glycidu). Glykogén dodáva organizmu energiu, avšak pri Pompeho chorobe sa úroveň glykogénu môžu zvýšiť príveľmi.

Myozyme obsahuje syntetický enzým nazývaný alfa-alglukozidáza – dokáže nahradiť prírodný enzým, ktorého je pri Pompeho chorobe nedostatok.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Myozyme

Neužívajte Myozyme:

Ak ste zaznamenali alergické reakcie (reakcie precitlivenosti) na alfa-alglukozidázu alebo ktorúkoľvek ďalšiu zložku tohto lieku (uvedenú v časti 6) ohrozujúce život a opakované podávanie lieku nebolo úspešné. Príznakmi alergických reakcií ohrozujúcich život pacienta sú medzi inými nízky krvný tlak, veľmi rýchly srdcový tep, ťažké dýchanie, vracanie, opuch tváre, vyrážka.

Upozornenia a opatrenia

Ak ste liečený Myozymom, počas podávania lieku alebo v priebehu nasledujúcich hodín po infúzii sa u vás môže vyskytnúť reakcia súvisiaca s infúziou. Táto reakcia má rôzne príznaky, napr. nízky krvný tlak, bolesť na hrudi, opuch hrdla, opuch tváre, pier alebo jazyka (angioedém), žihľavka (urtikária), závraty, vyrážka, svrbenie kože, nevoľnosť, vracanie, kašeľ a bronchospazmus (pozri časť 4 s prehľadom všetkých reakcií súvisiacich s infúziou). Reakcia súvisiaca s infúziou môže byť niekedy veľmi závažná. Ak sa u vás takéto reakcie vyskytnú, **okamžite o tom informujte svojho lekára.**

Možno budete potrebovať aj lieky podávané pred liečbou na predchádzanie alergickým reakciám (napr. antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy) alebo antipyretiká (na zníženie teploty).

V štúdiách používali lekári lieky na potlačenie imunitného systému, aby sa znížila produkcia protilátok. Keďže máte Pompeho chorobu, existuje riziko, že u vás dôjde k závažnej infekcii dýchacích ciest alebo pľúc. Používanie liekov na potlačenie imunitného systému môže toto riziko ešte zvýšiť.

V prípade, že spozorujete na koži tvorbu závažných vredovitých lézií, informujte, prosím, svojho lekára. Ak spozorujete opuch spodných pier alebo celkový opuch, informujte, prosím, svojho lekára. Váš lekár by mal zvážiť prerušenie podávania Myozymu a začať vhodnú liečbu. Váš lekár by mal zvážiť riziká a prínosy opätovného podávania Myozymu.

Iné lieky a Myozyme

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

S používaním Myozymu u tehotných žien sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. Pokiaľ to nie je výslovne nevyhnutné, Myozyme sa nemá používať počas tehotenstva. Ak dojdete, povedzte to svojmu lekárovi. K dispozícii sú obmedzené skúsenosti naznačujúce, že Myozyme prechádza do ľudského materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Neočakávajú sa žiadne účinky u dojčeného dieťaťa. Preto sa počas liečby môže zväziť dojčenie. Môžete sa však poradiť so svojim lekárom o tom, či preventívne prerušiť dojčenie počas prvých 24 hodín po každej dávke Myozymu. Ak ste tehotná alebo dojdete, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keďže krátko po infúzii lieku Myozyme môžete mať závraty, ospalosť, triašku a/alebo nízky krvný tlak, dávajte pozor pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

Myozyme obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na fľaštičku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Myozyme

Myozyme vám budú podávať iba pod dohľadom lekára, ktorý je oboznámený s liečbou Pompeho choroby.

Dávka, ktorú dostanete do tela, je založená na telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka Myozymu je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná raz za dva týždne.

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčané dávkovanie Myozymu u detí a dospievajúcich je rovnaké ako u dospelých.

Infúzia v domácom prostredí

Ak je to bezpečné a vhodné, lekár môže zväziť, že môžete dostávať infúziu Myozymu doma. Ak sa u vás počas podávania infúzie Myozymu vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, člen personálu zabezpečujúci podávanie infúzie v domácom prostredí môže podávanie infúzie ukončiť a začať vhodnú liečbu.

Návod na správne použitie

Myozyme sa podáva infúzne do žily (intravenózna infúzia). Dodáva sa v podobe prášku, ktorý sa pred podaním zmiešava so sterilnou vodou.

Ak použijete viac Myozymu, ako máte

Ak vám podajú vyššiu dávku Myozymu alebo infúziu väčšou rýchlosťou, ako sa odporúča, môžu sa u vás vyskytnúť reakcie súvisiace s infúziou. Takáto reakcia môže zahŕňať príznaky, ako sú:

- zmodranie kože a pier v dôsledku nedostatku kyslíka v telesných tkanivách, zvýšená srdcová frekvencia, búšenie srdca
- ťažkosti s dýchaním, kašeľ
- závrat, bolesť hlavy, porucha chuti
- vysoký krvný tlak, návaly tepla

- opuch jazyka, vracanie, hnačka, nevoľnosť (nauzea)
- bolesť na hrudi, nepríjemný pocit na hrudi, zvieranie hrdla, horúčka, triaška, pocit chladu, sčervenenie v mieste podávania infúzie
- bolesť svalov
- sčervenenie kože.

Ak sa u vás vyskytne takáto reakcia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi (pozri časť 2). Rýchlosť infúzie sa zníži alebo sa infúzia preruší, a ak je to vhodné, môžete dostať liečbu na úpravu príznakov.

Ak zabudnete použiť Myozyme

Ak ste vynechali plánovanú infúziu, kontaktujte, prosím svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Vedľajšie účinky boli zaznamenané hlavne počas podávania lieku alebo zakrátko potom („účinky súvisiace s infúziou“). Niektoré z týchto vedľajších účinkov súvisiacich s infúziou boli závažné alebo ohrozovali život. U niekoľkých pacientov boli hlásené reakcie ohrozujúce pacienta na živote – vážne generalizované alergické reakcie a anafylaktický šok. K príznakom takých reakcií patrí nízky krvný tlak, veľmi rýchla srdcová frekvencia, ťažké dýchanie, vracanie, opuch tváre, pier alebo jazyka, žihľavka alebo vyrážka. Niekoľkí pacienti mali vedľajšie účinky súvisiace s infúziou vo forme príznakov podobných chrípke, ktoré trvali niekoľko dní po ukončení infúzie.

Ak budete pociťovať takéto reakcie, **okamžite informujte svojho lekára**. Na liečbu týchto alergických reakcií možno bude potrebné podať lieky pred liečbou (napr. antihistaminiká a/alebo kortikosteroidy) alebo antipyretiká (na zníženie teploty).

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 používateľa z 10

- Žihľavka
- Vyrážka
- Zvýšený srdcový tep
- Sčervenenie v tvári (návaly)
- Horúčka alebo zvýšená telesná teplota
- Kašeľ
- Zvýšenie dychovej frekvencie
- Vracanie
- Nízka hladina kyslíka v krvi

Časté: môžu postihnúť 1 z 10 používateľov

- Bledosť
- Zvýšený alebo vysoký krvný tlak
- Modrasté sfarbenie kože
- Tras
- Agitácia
- Nepokoj
- Bolesť hlavy
- Brnenie
- Bolesť alebo reakcia v mieste infúzie
- Závrat
- Podráždenosť
- Svrbenie pokožky
- Pociťovanie vracania

- Opuchy tváre, opuch hrdla alebo ťažký kombinovaný opuch tváre, krku a jazyka kvôli alergickej reakcii
- Opuch ramien a nôh
- Nevoľnosť
- ZvIERanie na hrudníku
- Zovreté hrdlo
- Hnačka
- Únava
- Bolesť svalov
- Svalové kŕče
- Vážne vredovité lézie kože
- Sčervenenie pokožky

Neznáme: frekvenciu nie je možné posúdiť z dostupných údajov

- Opuch okolo očí
- Astma
- Abnormálne (neobvyklé) zvuky pri dýchaní, vrátane pískania
- Problémy s dýchaním (vrátane dýchavičnosti)
- Pociť studených končatín (napr. ruky, nohy)
- Znížený alebo nízky krvný tlak
- Zúženie krvných ciev s následným spomalením krvného obehu
- Náhlý kŕč priedušiek, ktorý bráni vzduchu dostať sa dnu do pľúc alebo z pľúc (bronchospazmus)
- Pociť tepla
- Pociť chladu
- Celkový pociť choroby (nevoľnosť)
- Pociť slabosti
- Ospalosť
- Mdloby
- Pociť pálenia
- Zvýšené potenie
- Slzenie očí
- Škvŕny na pokožke
- Nepokoj
- Dýchavičnosť
- Podráždenie hrdla
- Nedostatok kyslíka v telesných tkanivách
- Znížený srdcový tep
- Zástava srdca
- Silné búšenie srdca, ktoré môže byť rýchle alebo nepravidelné (palpitácie)
- Bolesť na hrudi (nie srdca)
- Zápal blany kryjúcej očnú guľu a očné viečko
- Bolesť brucha
- Poruchy trávenia
- Ťažkosti s prehĺtaním
- Bolesť kĺbov
- Dočasné prerušenie alebo náhle zastavenie dýchania
- Úbytok proteínov v moči
- Nefrotický syndróm: opuch vrchnej pery, celkový opuch a úbytok proteínov v moči
- Opuchnutie a zhrubnutie kože v mieste podania infúzie v prípade úniku lieku mimo krvné cievy
- Sčervenenie dlaní
- Dočasné sfarbenie kože
- Sčervenenie v mieste podania infúzie
- Žihlavka (vyrážka) v mieste podanie infúzie

- Svrbenie v mieste podania infúzie
- Pľuzgier

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Myozyme

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po 'EXP'. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Po zriedení sa odporúča okamžité použitie. Pri uchovávaní s ochranou pred svetlom bola počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pri použití.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Myozyme obsahuje

-Liečivo je alfa-αglukozidáza. Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 mg alfa-αglukozidázy. Po rekonštitúcii obsahuje roztok 5 mg alfa-αglukozidázy na ml a po zriedení sa koncentrácia pohybuje od 0,5 mg do 4 mg/ml.

-Ďalšie zložky sú

- Manitol (E421)
- Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)
- Heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného (E339)
- Polysorbát 80 (E433)

Ako vyzerá Myozyme a obsah balenia

Myozyme je prášok na infúzny koncentrát v injekčnej liekovke (50 mg/liekovku). Každé balenie obsahuje 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Prášok je biely až slabozltkastý. Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný až mierne žltkastý a môže obsahovať častice. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej riediť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Malta
Sanofi S.p.A.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Κύπρος

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Návod na používanie – rekonštitúcia, riedenie a podávanie

Myozyme sa musí rekonštituovať s vodou na injekcie, potom sa riedi roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného na injekcie a potom sa podáva intravenóznou infúziou. Rekonštituovanie a riedenie sa musí vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

V súvislosti s bielkovinovým charakterom lieku sa v rekonštituovanom roztoku a v infúzných vreckách môžu tvoriť častice. Z tohto dôvodu sa pri podávaní musí používať 0,2 mikrónový filter viažuci bielkoviny. Bolo preukázané, že pri použití 0,2 mikrónového filtra sa eliminujú viditeľné častice a nemá to za dôsledok výraznú stratu bielkoviny alebo aktivity.

Na základe dávkovacieho protokolu konkrétneho pacienta (mg/kg) stanovte potrebný počet liekoviek, ktoré sa musia rekonštituovať a vyberte ich vopred z chladničky, aby pri rekonštitúcii mali izbovú teplotu (približne 30 minút). Každá injekčná liekovka Myozymu je určená iba na jedno použitie.

Použite aseptickú techniku

• **Rekonštitúcia**

Každú 50 mg liekovku Myozymu rekonštituujte 10,3 ml vody na injekcie injekčnou striekačkou s priemerom ihly nie väčším ako 20 G. Vodu na injekcie pridávajte pomaly po stenách liekovky, nestriekajte ju priamo na lyofilizovaný prášok. Každú liekovku nakloňte a opatrne premiešajte. Neprevracajte liekovku, ani ňou netrepte. Rekonštituovaný objem je 10,5 ml, obsahuje 5 mg enzýmu/ml a vyzerá ako číry, bezfarebný až slabožltkastý roztok, ktorý môže obsahovať drobné častice vo forme tenkých bielych alebo priesvitných vlákien. Vizuálne hneď skontrolujte rekonštituovaný roztok v každej liekovke na prítomnosť častíc a zmenu zafarbenia. Ak roztok obsahuje cudzie častice, iné než sú vyššie opísané alebo je roztok inak zafarbený, nepoužívajte ho. Rekonštituovaný roztok má pH približne 6,2.

Po rekonštitúcii sa odporúča obsah liekovky ihneď rozriediť (pozri nižšie).

- **Riedenie**

Po rekonštitúcii ako je vyššie uvedené, rekonštituovaný roztok v liekovke obsahuje v 1 ml 5 mg alfa-
alglukozidázy. Objem rekonštituovaného roztoku umožňuje presné odobratie 10,0 ml roztoku
(odpovedá 50 mg enzýmu) z každej liekovky. Ten sa má ďalej zriediť nasledovne: pomocou injekčnej
striekačky s priemerom ihly nie väčším ako 20 G pomaly odoberajte z každej liekovky
rekonštituovaný roztok, až kým nezískate množstvo požadované pre pacienta. Odporúčaná konečná
koncentrácia alglukozidázy v infúzných vakoch sa pohybuje v rozmedzí 0,5 mg/ml až 4 mg/ml.
Z infúzneho vaku odstráňte všetky vzduchové bubliny a odoberte tiež odpovedajúci objem 9 mg/ml
(0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekcie, ktorý bude nahradený rekonštituovaným roztokom
Myozymu. Pomaly vstrekuje rekonštituovaný Myozyme priamo do 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu
sodného na injekcie. Infúzny vak opatrne niekoľkokrát prevráťte alebo s ním jemne pohybte, aby sa
nariadený roztok premiešal. Infúzny vak nepretrepávajte, ani s ním nadmerne netraste.

Pripravený infúzny roztok má byť podaný čo najskôr po príprave.

Všetky nepoužitie lieky alebo odpad vzniknutý z liekov majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi
požiadavkami.

- **Podávanie**

Nariadený roztok sa odporúča podávať do troch hodín. Celkový čas medzi rekonštitúciou
a dokončením infúzie nemá presiahnuť 24 hodín.

Odporúčaná dávka Myozymu je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne
ako intravenózna infúzia.

Rýchlosť infúzie sa má zvyšovať postupne. Odporúča sa začať podávanie infúzie pri rýchlosti
1 mg/kg/h a rýchlosť podávania postupne zvyšovať (ak sa nepozorujú žiadne príznaky reakcií
súvisiacich s infúziou) o 2 mg/kg/h každých 30 minút, až kým sa nedosiahne maximálna rýchlosť
podávania 7 mg/kg/h.