

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg alglukosidázy alfa.

Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglukosidázy alfa* v 1 ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí 0,5 mg až 4 mg/ml.

*Lidská kyselá alglukosidáza alfa je produkována v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční léčbu u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci (nedostatek kyselého α -glukosidázy).

Přípravek Myozyme je indikován u dospělých a pediatrických pacientů všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu přípravkem Myozyme má dohlížet lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Pompeho nemocí nebo jiných dědičných metabolických a neuromuskulárních onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka alglukosidázy alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti aplikovaná jednou za 2 týdny.

Reakci pacienta na léčbu je nutné pravidelně hodnotit na základě komplexního hodnocení všech klinických projevů onemocnění.

Pediatrická populace a starší osoby

Neexistují důkazy o nutnosti zvláštních opatření při podání přípravku Myozyme pediatrickým pacientům všech věkových kategorií nebo starším osobám.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena a pro tyto pacienty nelze doporučit žádný zvláštní režim dávkování.

Způsob podání

Přípravek Myozyme je určen k podání intravenózní infuzí.

Infuze se mají podávat s postupně se zvyšující rychlostí. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví známky reakcí souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod. Reakce související s infuzí jsou popsány v bodu 4.8.

Domácí infuze

Domácí infuze přípravku Myozyme lze zvažovat u pacientů, kteří infuze dobře snášejí a u nichž se v anamnéze po dobu několika měsíců nevyskytly středně závažné nebo závažné reakce související s infuzí (IAR). Rozhodnutí o převedení pacienta na domácí infuze lze učinit až po zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem.

Musí být vytvořena vhodná infrastruktura pro použití domácí infuze, včetně potřebných zdrojů a postupů pro domácí infuzi a příslušného zaškolení, dostupná pro zdravotnického pracovníka. Domácí infuze se musí podávat pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má být vždy dostupný po celou dobu podávání domácí infuze a po stanovenou dobu po infuzi.

Dávka a rychlost domácí infuze mají zůstat konstantní a nesmí se měnit bez dohledu zdravotnického pracovníka. Před zahájením domácí infuze má ošetřující lékař a/nebo zdravotní sestra poskytnout pacientovi a/nebo pečovateli odpovídající informace.

Pokud se u pacienta během podávání domácí infuze vyskytnou nežádoucí účinky, je třeba infuzi okamžitě zastavit a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.4). Následné infuze může být nutné podat v nemocnici nebo ve vhodném zařízení poskytujícím ambulantní péči, dokud výskyt těchto nežádoucích účinků nevyjmizí.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud opětovné nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci (viz bod 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita/anafylaktické reakce

Závažné a život ohrožující anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku byly během infuzí přípravku Myozyme hlášeny u pacientů s infantilní i pozdní formou nemoci (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Myozyme je z důvodu možnosti závažných reakcí souvisejících s infuzí nutné mít připravená vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonální resuscitaci. Jestliže se vyskytnou závažné hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, je nutné okamžitě přerušit infuzi přípravku Myozyme a zahájit odpovídající léčbu. Je nutné dodržovat současné lékařské standardy pro akutní léčbu anafylaktických reakcí.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se v klinických studiích zaměřených na léčbu přípravkem Myozyme vyskytly přibližně u poloviny pacientů s infantilní formou nemoci a u 28 % s pozdní formou nemoci.

Reakce související s infuzí jsou definované jako jakákoli nežádoucí příhoda, k níž dojde během infuze nebo do několika hodin po aplikaci infuze. Některé reakce byly závažné (viz bod 4.8). U pacientů s infantilní formou nemoci léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) byla pozorována tendence ke vzniku více symptomů při reakci související s infuzí. Pacienti s infantilní formou nemoci, u kterých se objeví vysoké titry protilátek IgG, mají vyšší riziko reakcí souvisejících s infuzí. Reakce související s infuzí se však vyskytly bez ohledu na titry protilátek. Pacienti, kteří mají v době aplikace infuze přípravku Myozyme akutní onemocnění (například pneumonii, sepsi), jsou ohroženi vyšším rizikem reakcí souvisejících s infuzí. Před podáním přípravku Myozyme je nutné důkladně posoudit klinický stav pacienta. Pacienty je nutné pečlivě sledovat a všechny případy reakce na infuzi, opožděné reakce a možné imunologické reakce je třeba hlásit držiteli rozhodnutí o registraci.

Při opakovaném podání přípravku Myozyme pacientům, u nichž se projeví reakce související s infuzí (a hlavně anafylaktické reakce), je nutné postupovat opatrně (viz bod 4.3 a 4.8). Mírné nebo přechodné účinky nevyžadují léčbu ani ukončení aplikace infuze. Snížení rychlosti infuze, dočasné přerušování infuze nebo přípravná léčba obvykle pomocí perorálního antihistaminika a/nebo antipyretik a/nebo kortikosteroidů slouží k účinné kontrole většiny reakcí. Reakce související s podáním infuze se mohou objevit kdykoli během aplikace infuze přípravku Myozyme nebo obecně do dvou hodin poté a jsou pravděpodobnější při vyšších rychlostech infuze.

Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci, která je může predisponovat k vyššímu riziku závažných komplikací způsobených reakcemi souvisejícími s infuzí. Tito pacienti proto mají být během podávání přípravku Myozyme pečlivě monitorováni.

Imunogenita

Vliv tvorby protilátek IgG na bezpečnost a účinnost byl hodnocen v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. V klinických studiích se u většiny pacientů vytvořily protilátky IgG proti alglukosidáze alfa a sérokonverze se obvykle objevila do 3 měsíců od zahájení léčby. Předpokládá se proto, že u většiny pacientů léčených přípravkem Myozyme dojde k tvorbě protilátek IgG. Celkově nebyla pozorována korelace mezi nástupem nežádoucí reakce související s infuzí a dobou tvorby protilátek IgG. Reakce související s infuzí se mohou vyskytovat napříč všemi hladinami titrů protilátek, byla však pozorována tendence k častějšímu výskytu reakcí souvisejících s infuzí u vyšších titrů protilátek IgG. Klinický vliv na účinnost je multifaktoriální, nicméně tvorba vysokých a trvalých titrů protilátek IgG je přispívajícím faktorem.

Pokud jde o infantilní formu nemoci (IOPD), byla u pacientů léčených vyšší dávkou (40 mg/kg) pozorována tendence k tvorbě vyšších titrů protilátek IgG. Kromě toho bylo prokázáno, že CRIM (křížově reaktivní imunologický materiál) status pacienta souvisí s imunogenitou a odpovědí pacientů na enzymové substituční terapie. Negativní CRIM status, který naznačuje, že není detekován žádný endogenní enzym, je rizikovým faktorem rozvoje vysokých a trvalých titrů protilátek IgG. Toto riziko je vyšší u CRIM-negativních pacientů než u CRIM-positivních pacientů a je faktorem přispívajícím ke špatnému výsledku. Přesto se však objevily vysoké a trvalé titry protilátek IgG i u omezeného počtu CRIM-positivních pacientů, obvykle s velmi nízkou hladinou endogenního enzymu.

Pokud jde o pacienty s pozdní formou nemoci (LOPD), většina z nich vykazovala stabilizaci nebo snížení titrů protilátek v průběhu času. Vývoj vysokých a trvalých titrů protilátek IgG je u pacientů s LOPD vzácný. Vliv protilátek IgG je tedy u pacientů s LOPD omezenější.

Titry protilátek IgG mají být monitorovány na základě klinického fenotypu. Před první infuzí se důrazně doporučuje odběr výchozího vzorku séra. U pacientů s IOPD se doporučuje pravidelné sledování během prvního roku léčby (příklad: každé 3 měsíce) a následné sledování v závislosti na klinických výsledcích a hladině titrů protilátek. U pacientů s LOPD má být tvorba protilátek vyhodnocena do 6 měsíců a následné sledování má být klinicky odůvodněné na základě posouzení bezpečnosti a účinnosti.

U pacientů, u kterých se vyskytnou hypersenzitivní reakce, mohou být také testovány IgE protilátky proti alglukosidáze alfa a jiné mediátory anafylaxe. Pacienti, kteří si vytvoří IgE protilátky vůči přípravku Myozyme, se zdají být více ohroženi výskytem reakcí souvisejících s infuzí, když je přípravek Myozyme opětovně podán (viz bod 4.8.) Proto mají být tito pacienti během podávání přípravku Myozyme pečlivě monitorováni. Některým IgE pozitivním pacientům byl úspěšně opětovně podán přípravek Myozyme při použití pomalejší rychlosti infuze a nižší zahajovací dávky a pokračovali tak v léčbě přípravkem Myozyme pod pečlivým klinickým dohledem.

Imunitně zprostředkované reakce

V souvislosti s používáním alglukosidázy alfa byly hlášeny závažné kožní, imunitně zprostředkované reakce, včetně ulcerózních a nekrotizujících kožních lézí (viz bod 4.8). U několika pacientů s Pompeho nemocí, kterým byla podávána alglukosidáza alfa a kteří měli vysoké titry protilátek IgG ($\geq 102\ 400$) (viz bod 4.8), byl pozorován nefrotický syndrom. Výsledky renální biopsie provedené u těchto pacientů prokázaly depozici imunokomplexů. Po přerušení léčby došlo ke zmírnění příznaků nefrotického syndromu. Z tohoto důvodu se doporučuje u pacientů s vysokými titry protilátek IgG pravidelně provádět analýzu moči.

Je nutné sledovat, zda se u pacientů, kterým je podáván přípravek alglukosidáza alfa, nevyskytují známky a příznaky imunitně zprostředkovaných systémových reakcí projevující se na pokožce či na jiných orgánech. Pokud dojde k reakci imunitního systému, je třeba zvážit přerušení podávání přípravku alglukosidáza alfa a zahájit vhodnou léčbu. Objeví-li se reakce imunitního systému, je třeba zvážit rizika a přínos opětovného zahájení podávání přípravku alglukosidáza alfa. U některých pacientů byla léčba úspěšně obnovena – těmto pacientům byl přípravek alglukosidáza alfa nadále podáván pod pečlivým klinickým dohledem.

Imunomodulace

Údaje o imunogenitě z klinických studií a publikované literatury u CRIM-negativních pacientů s infantilní formou nemoci (IOPD) naznačují, že zahájení léčebného režimu indukce imunologické tolerance (ITI) podaného pacientům bez předchozí léčby alglukosidázou alfa (profylaktická ITI), může být účinné při prevenci nebo snížení rozvoje vysokých trvalých titrů protilátek (HSAT) proti alglukosidáze alfa. Údaje u malého počtu pacientů s HSAT, s inhibiční aktivitou nebo bez ní, vykazaly omezený léčebný účinek ITI léčby. Lepší odpovědi na léčbu byly pozorovány u mladších pacientů s méně pokročilým onemocněním, kteří před rozvojem HSAT podstoupili profylaktickou ITI, což naznačuje, že včasné zahájení ITI může vést ke zlepšení klinických výsledků. ITI režimy mohou potřebovat přizpůsobení individuálním potřebám pacienta (viz bod 5.1).

U pacientů s Pompeho nemocí existuje zvýšené riziko rozvoje respiračních infekcí způsobených účinky progredujícího onemocnění na dýchací svalstvo. U pacientů s Pompeho nemocí léčených imunosupresivy se může dále zvyšovat riziko rozvoje závažných respiračních infekcí a doporučuje se zvýšená ostražitost. U některých těchto pacientů byly pozorovány fatální a život ohrožující respirační infekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o rekombinantní lidský protein, není pravděpodobné, že by se alglukosidáza alfa podílela na lékových interakcích zprostředkovaných cytochromem P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání alglukosidázy alfa těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Myozyme nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alglukosidázou alfa.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že je alglukosidáza alfa vylučována do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích. Vzhledem k nízkému přestupu do mateřského mléka a špatné biologické dostupnosti se neočekávají žádné klinické účinky na kojené dítě. Lze proto zvážit kojení během léčby přípravkem Myozyme. Jako preventivní opatření lze zvážit přerušení kojení v průběhu prvních 24 hodin po léčbě.

Fertilita

K dispozici jsou příliš omezené klinické údaje, aby bylo možné vyhodnotit účinky alglukosidázy alfa na fertilitu. Preklinické údaje neodhalily žádné významné nežádoucí účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Protože závratě, somnolence, tremor a hypotenze byly hlášeny jako reakce související s infuzí, může to mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje v den podání infuze.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Infantilní forma Pompeho nemoci

V klinických studiích bylo 39 pacientů s infantilní formou nemoci léčeno přípravkem Myozyme po dobu delší než 3 roky (168 týdnů s mediánem 121 týdnů; viz bod 5.1). Nežádoucí účinky hlášené alespoň u 2 pacientů jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů. Nežádoucí účinky byly většinou mírné až střední intenzity a téměř všechny se vyskytly během infuze nebo do 2 hodin po podání infuze (reakce související s infuzí). Byly hlášeny závažné reakce na infuzi včetně kopřivky, šelestu, tachykardie, snížené saturace kyslíkem, bronchospasmu, tachypnoe, periorbitálního edému a hypertenze.

Pozdní forma Pompeho nemoci

V placebem kontrolované studii, která trvala 78 týdnů, bylo 90 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku 10 až 70 let léčených přípravkem Myozyme nebo placebem randomizováno v poměru 2:1 (viz bod 5.1). Celkově byl počet pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky, u obou skupin srovnatelný. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem byla reakce související s infuzí. Reakce související s infuzí se vyskytly o něco častěji u pacientů ve skupině dostávající přípravek Myozyme než u pacientů ve skupině dostávající placebo (28 % vs. 23 %). Většina těchto reakcí nebyla závažná, reakce byly mírné až střední intenzity a spontánně ustoupily. Nežádoucí účinky hlášené alespoň u 2 pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. Závažné nežádoucí účinky hlášené u 4 pacientů léčených přípravkem Myozyme byly: angioedém, hrudní diskomfort, pocit přiškrčení v hrdle, nekardiální bolest na hrudi a supraventrikulární tachykardie. Reakce u 2 z těchto pacientů byly IgE zprostředkované hypersenzitivní reakce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1: Nežádoucí účinky (hlášené alespoň u 2 pacientů) a nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, v programech rozšířeného přístupu a nekontrolovaných klinických studiích seřazené podle tříd orgánových systémů a podle frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Vzhledem k malému počtu pacientů je nežádoucí účinek hlášený u 2 pacientů klasifikován jako častý. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky (Preferovaný termín)		Další nežádoucí účinky ⁴
		Infantilní forma Pompeho nemoci ¹	Pozdní forma Pompeho nemoci ²	Infantilní i pozdní forma Pompeho nemoci
Poruchy imunitního systému	Časté		Přecitlivělost	
Psychiatrické poruchy	Časté	Agitovanost		
	Není známo			Agitovanost Neklid
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor	Závrať Parestezie Bolest hlavy ³	
	Není známo			Tremor Bolest hlavy Somnolence Synkopa Pálivý pocit
Poruchy oka	Není známo			Konjunktivitida
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie		
	Časté	Cyanóza		
	Není známo			Srdeční zástava Bradykardie Tachykardie Cyanóza Palpitace
Cévní poruchy	Velmi časté	Zrudnutí		
	Časté	Hypertenze Bledost	Zrudnutí	
	Není známo			Hypertenze Hypotenze Vazokonstrikce Bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Tachypnoe Kašel		
	Časté		Pocit zúžení hrdla	
	Není známo			Respirační zástava Apnoe Respirační tíseň Astma Bronchospasmus Sípot Faryngeální edém Dyspnoe Tachypnoe Pocit přiškrcení v hrdle Podráždění v krku Stridor Kašel Hypoxie
Gastrointestinální	Velmi časté	Zvracení		

poruchy	Časté	Dávení Nauzea	Průjem Zvracení Nauzea ³	
	Není známo			Bolest břicha Dávení Dyspepsie Dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Kopřivka Vyrážka		
	Časté	Erytém Makulopapulózní vyrážka Makulózní vyrážka Papulózní vyrážka Pruritus	Kopřivka Papulózní vyrážka Pruritus Hyperhidróza	
	Není známo			Periorbitální edém Livedo reticularis Zvýšená tvorba slz Vyrážka Erytém Hyperhidróza Palmární erytém Přechodné zbarvení kůže Puchýře
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté		Svalové spasmy Svalové fascikulace Myalgie	
	Není známo			Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo			Nefrotický syndrom Proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie		
	Časté	Podrážděnost Zimnice	Pyrexie Hrudní diskomfort Periferní otok Lokální zduření Únava ³ Pocit horka	
	Není známo			Bolest na hrudi Edém obličeje Pocit horka Pyrexie Zimnice Hrudní diskomfort Podrážděnost Chladná akra končetin Astenie

				Malátnost Pocit chladu Bolest v místě infuze Reakce v místě infuze Zduření v místě infuze Indurace v místě infuze Extravazace místa infuze Erytém v místě infuze Kopřivka v místě infuze Pruritus v místě infuze
Vyšetření	Velmi časté	Saturace kyslíkem snižená		
	Časté	Srdeční frekvence zvýšená Zvýšený krevní tlak Zvýšená tělesná teplota	Zvýšený krevní tlak	
	Není známo			Saturace kyslíkem snižená Srdeční frekvence zvýšená Snižovaný krevní tlak

¹ Účinky hlášené u 39 pacientů s infantilní formou nemoci ve 2 klinických studiích.

² Účinky hlášené u 60 pacientů s pozdní formou nemoci v placebem kontrolované klinické studii.

³ Účinky hlášené častěji u skupiny dostávající placebo než u skupiny léčené přípravkem Myozyme u pacientů s pozdní formou nemoci.

⁴ Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh, v programech rozšířeného přístupu a v nekontrolovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U malého počtu pacientů (<1%) v klinických studiích a v komerčních podmínkách se během infuze přípravku Myozyme objevil anafylaktický šok a/nebo srdeční zástava, které vyžadovaly opatření podporující životní funkce. Reakce se obecně objevily krátce po zahájení infuze. U pacientů se objevila řada známek a příznaků především respirační, kardiovaskulární, edematózní a/nebo kožní povahy (viz bod 4.4).

U některých pacientů léčených alglukosidázou alfa byly pozorovány rekurentní nežádoucí účinky zahrnující chřipce se podobající nemoc nebo kombinaci příhod, jako je horečka, třesavka, myalgie, artralgie, bolest nebo únava, vyskytující se po podání infuze a trvající obvykle několik dní. U většiny pacientů bylo úspěšné opětovné zahájení léčby alglukosidázou alfa v nižších dávkách a/nebo s podáním protizánětlivých léků a/nebo kortikosteroidů před léčbou, a bylo možné pokračovat v léčbě pod pečlivým klinickým dohledem.

U pacientů se středně závažnými až závažnými nebo recidivujícími reakcemi souvisejícími s infuzí byly hodnoceny IgE specifické protilátky proti alglukosidáze alfa; u některých pacientů byly testy pozitivní, včetně některých pacientů s anafylaktickou reakcí.

V souvislosti s používáním přípravku alglukosidáza alfa byl hlášen výskyt nefrotického syndromu a závažných kožních, imunitně zprostředkovaných reakcí, včetně ulcerativních a nekrotizujících kožních lézí (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky až do 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Výskyt reakcí souvisejících s infuzí je pravděpodobnější při vyšších dávkách nebo při vyšších rychlostech infuze, než je doporučeno (viz bod 4.4).

Známky a příznaky

Byly hlášeny reakce související s infuzí, které zahrnovaly:

- cyanózu, tachykardii, palpitace
- hypoxii, dyspnoe, kašel
- závrať, bolest hlavy, dysgeuzii
- hypertenzi, zrudnutí
- otok jazyka, zvracení, průjem, nauzeu
- bolest na hrudi, hrudní diskomfort, pocit přiškrcení v hrdle, pyrexii, třesavku, pocit chladu, erytém v místě infuze
- myalgie
- erytém

Léčba

V případě předávkování má být rychlost infuze snížena nebo má být infuze dočasně přerušena. Neexistuje žádné specifické antidotum pro předávkování alglukosidázou alfa. Pacient má být monitorován s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a v případě potřeby mu má být okamžitě podána vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy.

ATC kód: A16AB07.

Pompeho nemoc

Pompeho nemoc je vzácná, progresivní a fatální metabolická myopatie, která se podle odhadů vyskytuje v poměru 1: 40 000 porodům. Další názvy Pompeho nemoci jsou nemoc ze střežení glykogenu typu II (glycogen storage disease type II, GSD-II), deficit kyselé maltázy (acid maltase deficiency, AMD) a glykogenóza typu II. Pompeho nemoc patří mezi poruchy lyzozomálního střežení glykogenu, neboť je způsobena deficitem přirozeně se vyskytující lyzozomální hydrolázy, kyselé α -glukosidázy (GAA), která štěpí lyzozomální glykogen na glukózu. Deficit tohoto enzymu vede ke kumulaci glykogenu v různých tkáních, zvláště v srdečním svalu, svalech dýchacího ústrojí a kosterním svalstvu a vede ke vzniku hypertrofické kardiomyopatie a progresivní svalové slabosti, včetně poškození dýchací funkce.

Klinický projev Pompeho nemoci lze popsat jako spektrum onemocnění, které se pohybuje v rozsahu od rychle progredující infantilní formy (příznaky Pompeho nemoci se typicky projevují v prvním roce života a předpokládaná délka života je velmi krátká) až po pomaleji progredující juvenilní/adultní formou.

Infantilní forma Pompeho nemoci je charakterizována masivním ukládáním glykogenu v srdci a kosterním svalstvu, což vede k rychle progredující kardiomyopatii, všeobecné svalové slabosti a hypotonii. Motorický rozvoj bývá často zcela zastaven, a pokud se dosáhne důležitých bodů v motorickém rozvoji, následně dojde k jejich vymizení. K úmrtí obvykle dochází vlivem srdečního a/nebo respiračního selhání ještě před dosažením jednoho roku věku.

Ve studii přirozené anamnézy u pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci (n=168), činil medián věku při propuknutí symptomů 2,0 měsíce a medián věku při úmrtí byl 9,0 měsíců. Kaplan-Meierova analýza míry přežití ve 12, 24 a 36 měsících věku činila 26 %, 9 % a 7 %.

Byla popsána netypická a méně progredující forma infantilní formy Pompeho nemoci, pro niž je charakteristická méně závažná kardiomyopatie, a tudíž i delší doba přežití.

Juvenilní/adultní forma Pompeho nemoci se projevuje v kojeneckém věku, v dětství, adolescenci a někdy dokonce i v dospělosti a její progresse je mnohem pomalejší než u její infantilní formy. Obvykle je charakterizována přítomností dostatečné aktivity reziduální GAA, která brání rozvoji kardiomyopatie, nicméně částečné srdeční postižení bylo hlášeno u přibližně 4 % pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci.

U pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci se obvykle projevuje progresivní myopatie, především u proximálních svalů pletence pánevního a ramenního, a různým stupněm respiračních obtíží, které v konečném stádiu vyústí v těžké postižení a/nebo potřebu ventilační podpory. Doba progresse nemoci je značně proměnlivá a nelze ji předpovědět, u některých pacientů dochází k rychlému zhoršení funkce kosterního svalstva a respiračního svalstva, což vede ke ztrátě volní pohyblivosti a respiračnímu selhání, zatímco u jiných je progresse pomalejší, a u dalších dochází k přerušení progresse postižení kosterního a respiračního svalstva.

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že přípravek Myozyme obnoví lyzozomální aktivitu GAA, což vede ke stabilizaci nebo obnově funkce srdečního a kosterního svalstva (včetně respiračního svalstva). Vzhledem k účinku hematoencefalické bariéry a množství enzymu je absorpce alglukosidázy alfa centrální nervovou soustavou nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Infantilní forma Pompeho nemoci; klinická studie u pacientů ve věku 6 měsíců a méně
Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme byla hodnocena v pivotní, randomizované, otevřené, anamnesticky kontrolované klinické studii u 18 neventilovaných pacientů s infantilní formou nemoci, kterým bylo v době zahájení léčby 6 měsíců nebo méně. Neléčená anamnestická kohorta byla přiřazena k populaci pivotní studie a byla založena na retrospektivní studii přirozené anamnézy (n=42) pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci. Pacienti byli randomizováni do skupin, kterým bylo podáváno buď 20 mg/kg, nebo 40 mg/kg jednou za dva týdny po dobu 52 týdnů. Po minimálně 52 týdnech bylo 16 z těchto 18 pacientů zahrnuto do prodloužené studie, aby dále dostávali léčbu stejnou dávkou po celkovou dobu trvání až 3 roky (150 týdnů).

Primárním cílovým parametrem byl poměr pacientů, kteří byli naživu a bez invazivní ventilační podpory. Nicméně přežití bez invazivní ventilace se v neléčené anamnestické kohortě nezaznamenávalo a srovnání tohoto výsledného parametru nebylo možné. Po uplynutí 52 týdnů léčby bylo naživu všech 18 pacientů léčených přípravkem Myozyme a 15 z nich bylo naživu a bez invazivní ventilační podpory, zatímco v neléčené anamnestické kohortě byl v 18 měsících věku naživu 1 z 42 pacientů. Dva pacienti zemřeli a neúčastnili se prodloužené studie. Po 104 týdnech léčby bylo všech 16 pacientů zahrnutých do prodloužené studie naživu a 10 z těchto 16 pacientů nepotřebovalo invazivní ventilaci. Na konci studie (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 60 do 150 týdnů, s průměrnou dobou sledování 119 týdnů) bylo 14 z 16 pacientů naživu a 9 z 16 pacientů

bylo naživu a bez invazivní ventilační podpory. Jeden pacient zemřel po skončení studie a jeden další pacient zemřel po vyřazení ze studie.

Srovnání křivek přežití od diagnózy oproti neléčené anamnestické kohortě se provádělo pomocí Coxovy regresní analýzy proporcionálního rizika. U pacientů léčených přípravkem Myozyme se projevila delší doba přežití oproti přežití u neléčené anamnestické kohorty (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky cílových parametrů přežívajících pacientů zjištěné pomocí Coxova regresního modelu

Léčení pacienti	Anamnestický referenční komparátor	Cílový parametr	Poměr účinku a rizika léčby	95% interval spolehlivosti (CI)	hodnota p
n=18	n=42	Přežití	0,05	(0,015; 0,147)	<0,0001
Poznámka: Výsledky byly získány Coxovou regresní analýzou proporcionálních rizik, která zahrnuje léčbu jako kovariátu proměnlivou v čase a dále věk v době diagnózy a věk při propuknutí symptomů. Subjekty byly ve věku 6 měsíců a méně při zahájení léčby. Subjekty v anamnestické referenční skupině byly narozeny v roce 1993 a později.					

Echokardiografické ukazatele kardiomyopatie měřené zmenšením hmotnosti levé komory (LVM) se zlepšily. Po 52 týdnech léčby se LVM snížilo oproti výchozímu stavu u všech 14 pacientů, u nichž byly údaje dostupné, a bylo v rozmezí normálu u 3 ze 14 pacientů. Po prvním roce (64 až 130 týdnů) léčby se LVM snížilo u 8 pacientů. Ve 104. týdnů léčby bylo hodnocení LVM dostupné u 8 pacientů, přičemž u 5 došlo ke snížení do normálních limitů.

Jak bylo měřeno skórem motorické výkonnosti odpovídající věku podle Alberta Infant Motor Scale (AIMS), sedm z 18 pacientů zaznamenalo motorický rozvoj během studie a samostatně chodilo při posledním hodnocení ve studii (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 52 do 130 týdnů, s průměrnou dobou sledování 94 týdnů). Navíc 4 pacienti zaznamenali motorický rozvoj a samostatně seděli při posledním hodnocení ve studii (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 78 do 130 týdnů, s průměrnou dobou sledování 110 týdnů), i když funkčně nevyužívali své dolní končetiny. Zbývajících 7 pacientů nezaznamenalo žádný klinicky významný motorický rozvoj nebo nebyli schopni udržet motorický rozvoj, jehož dosáhli a měli při posledním hodnocení ve studii velmi omezený motorický pohyb (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 52 do 142 týdnů, s průměrnou dobou sledování 103 týdnů).

Po 52 týdnech léčby si 14 z 18 pacientů (77,8 %) udrželo nebo zlepšilo percentil váha, vztahující se k věku (nad 3. percentilem), 14 z 15 (93,3 %) pacientů bylo nad 3. percentilem pro výšku a 12 z 15 (80,0 %) pacientů bylo nad 3. percentilem pro obvod hlavy. Ve druhém roce léčby si 15 ze 17 pacientů dále vylepšilo percentil váha vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 78 do 142, s průměrnou dobou sledování 111 týdnů), u 10 ze 16 pacientů došlo dále ke zlepšení v percentilu výška vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 90 do 130, s průměrnou dobou sledování 113 týdnů) a u 11 z 15 pacientů ke zlepšení v percentilu obvodu hlavy vzhledem k věku (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 90 do 130, s průměrnou dobou sledování 110 týdnů). Ve 104. týdnů léčby si všech 13 pacientů s dostupnými údaji udrželo nebo zlepšilo percentil váhy vzhledem k věku (nad 3. percentilem), všech 12 pacientů s dostupnými údaji bylo nad 3. percentilem u výšky a všech 12 pacientů s dostupnými údaji bylo nad 3. percentilem u obvodu hlavy.

Analýzy účinnosti neprokázaly významné rozdíly mezi 2 skupinami dávkování, co se týče přežití, přežití bez invazivního ventilátoru, přežití bez jakéhokoliv ventilátoru, snížení LVM, přírůstků v růstových parametrech a dosažení důležitých bodů motoriky. Na základě těchto výsledků se doporučuje dávka 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Infantilní forma Pompeho nemoci; klinická studie u pacientů ve věku 6 měsíců až 3,5 roku
 Druhá otevřená klinická studie rovněž hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u 21 pacientů s predominantně netypickou infantilní formou Pompeho nemoci ve věkovém rozmezí 6 měsíců až 3,5 roku na začátku léčby. Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg přípravku Myozyme jednou za dva týdny po dobu 52 týdnů, vyjma 8 pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg/kg po minimálně 26 týdnech léčby. Po 52 týdnech pokračovali v léčbě všichni pacienti po celkovou dobu trvání více než 3 roky (168 týdnů s mediánem 121 týdnů).

Primárním cílovým parametrem pivotní studie byl poměr pacientů, kteří byli naživu. Po 52 týdnech léčby bylo 16 z 21 pacientů (76,2 %) léčených přípravkem Myozyme naživu. Po 104 týdnech léčby bylo 14 z 21 pacientů (66,7 %) naživu a 1 pacient byl naživu, ale odstoupil ze studie. Tento poměr byl zachován až do konce studie (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 1 do 168, s průměrnou dobou sledování 109 týdnů). U neléčené anamnestické kohorty bylo 5 ze 47 pacientů (10,6 %), u kterých byly dostupné údaje, naživu ve věku 30 měsíců (2,5 roku).

Přežití u léčených pacientů bylo porovnááno s přežitím v podobné anamnestické kohortě neléčených subjektů pomocí Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Výsledky konečných bodů přežití získané pomocí Coxova regresního modelu

Léčení pacienti	Anamnesti- cký referenční komparátor	Cílový parametr	Poměr účinku a rizika léčby	95% interval spolehlivosti (CI)	hodnota p
n=21	n=48	Přežití	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Poznámka: Výsledky byly získány Coxovou regresní analýzou proporcionálních rizik, která zahrnuje léčbu jako kovariátu proměnlivou v čase a dále věk v době diagnózy a věk při propuknutí symptomů. Subjekty byly ve věku 6 měsíců až 3,5 roku při zahájení léčby. Subjekty v neléčené historické referenční kohortě byly narozeny v roce 1995 a později.					

Doplňující údaje o účinnosti ukázaly, že u 16 pacientů, kteří nepotřebovali invazivní ventilační podporu na začátku, bylo 7 v tomto stavu po 104 týdnech léčby. Zbývajících 9 pacientů buď zemřelo (5 pacientů) nebo se stali závislými na invazivní ventilaci (4 pacienti). Všech 5 pacientů, kteří na začátku dostávali invazivní ventilační podporu, potřebovali ventilaci i nadále během studie (4 pacienti přežili nad týden 104 a jeden zemřel).

Po 52 týdnech léčby pokleslo LVM oproti výchozímu stavu u všech 12 pacientů s dostupnými údaji a bylo v normálních hranicích u 6 z 12 pacientů. Po prvním roce léčby (58 až 168 týdnů) LVM dále pokleslo u 9 z 12 pacientů s dostupnými údaji. Ve 104. týdnu léčby bylo hodnocení LVM dostupné u 10 pacientů, z nichž 9 kleslo do normálních hranic.

Po 52 týdnech léčby došlo u 3 z 8 pacientů s dostupnými údaji ke zlepšení motorických funkcí oproti výchozímu stavu měřených hrubým skóre a skórem odpovídajícím věku od výchozího stavu v AIMS. Šest z 11 pacientů s dostupnými údaji dále pokračovalo v rozvoji motorických dovedností i po 52. týdnu (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 58 do 168 týdnů, s průměrnou dobou sledování 121 týdnů), včetně 3 pacientů ambulantně a 3 pacientů se schopností pouze sedět při poslední návštěvě ve studii. Zbývajících 5 pacientů nevykázalo žádnou významnou změnu v motorickém rozvoji po 52. týdnu (s individuálním trváním léčby pacientů v rozmezí od 104 do 168 týdnů, s průměrnou dobou sledování 140 týdnů), včetně 4 pacientů, kteří neměli žádné významné motorické dovednosti v žádné z hodnocených pozic a 1 pacienta se schopností pouze sedět při poslední návštěvě ve studii.

Velká většina pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci léčených přípravkem Myozyme vykazuje zlepšení srdeční funkce a zároveň stabilizaci nebo zlepšení růstových parametrů. Motorická a

respirační odezva na léčbu se však lišila více. Pacienti s infantilní formou Pompeho nemoci, u nichž se projevovalo motorické zlepšení, měli na začátku vyšší míru uchování motorických funkcí a nižší obsah glykogenu ve čtyřhlavém svalu stehenním. Je pozoruhodné, že vyšší podíl pacientů s lepšími motorickými výsledky vykazuje stabilitu nebo zlepšení parametrů růstu (hmotnost), zatímco velká většina pacientů bez ohledu na své motorické výsledky nebo počáteční znaky vykazuje zvrát kardiomyopatie měřený změnami ve skóre LVM Z.

Celkové údaje poukazují na to, že včasná diagnóza a léčba v raném stádiu nemoci může být kritická pro dosažení nejlepších výsledků u těchto pacientů s infantilní formou nemoci.

IOPD indukce imunologické tolerance

Použití ITI a alglukosidázy alfa bylo hodnoceno v 1 klinické studii a retrospektivním souhrnném přehledu ERT-naivních pacientů na začátku léčby a v 1 klinické studii u pacientů, kteří již dostávali alglukosidázu alfa v době zahájení léčby ITI.

V retrospektivním souhrnném přehledu v Dukeho centru bylo identifikováno 21 CRIM-negativních IOPD pacientů, z nichž 19 pacientů bylo v době zahájení léčby ITI ERT-naivních. Z 21 pacientů přežilo až do konce této studie 16 pacientů s mediánem doby od zahájení ERT do posledního hodnocení 44,6 měsíců (rozmezí: 5,7 až 105,47); 5 pacientů zemřelo v důsledku respiračního selhání a progresu onemocnění, z nichž všichni byli na počátku léčby ERT+ITI ERT-naivní. U mladších pacientů, kteří byli diagnostikováni a léčeni včas a kteří obdrželi ITI současně se zahájením ERT, byl pozorován trend k vyšší míře přežití než u pacientů léčených ve stejném režimu ve vyšším věku. Údaje ze studie prokázaly, že profylaktická ITI zamezuje nebo snižuje výskyt protilátek proti alglukosidáze alfa v průběhu času, což může udržet klinický přínos ERT a zlepšit přežití u CRIM-negativních pacientů s IOPD.

Pozdní forma Pompeho nemoci; pivotní klinická studie

Bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 90 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku od 10 do 70 let při zahájení léčby a všichni byly enzymovou substituční terapií léčení poprvé. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 a dostávali 20 mg/kg (n=60) nebo placebo (n=30) jednou za dva týdny po dobu 78 týdnů (18 měsíců).

Společnými primárními parametry hodnocení účinnosti byla ušlá vzdálenost (v metrech) za 6 minut (6minutový test chůze 6MWT) a FVC (usilovná vitální kapacita plic) % predikovaná v sedě. Po 78 týdnech vykázali pacienti léčení přípravkem Myozyme zlepšení v ušlé vzdálenosti měřené pomocí 6MWT a stabilizaci plicní funkce měřené predikovanými % FVC v porovnání s pacienty dostávajícími placebo. Vzdálenost ušlá za 6 minut se zvýšila v mediánu o 15 metrů u pacientů léčených přípravkem Myozyme a snížila se v mediánu o 7,5 metru u pacientů dostávajících placebo, což naznačuje statisticky významný vliv léčby přípravkem Myozyme v porovnání s placebem (p=0,0283). Predikované % FVC se v mediánu změnilo o 0,0 u pacientů léčených přípravkem Myozyme a snížilo v mediánu o 3 % u pacientů dostávajících placebo, což naznačuje statisticky významný léčebný vliv (p=0,0026). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Změny od zahájení: výsledky účinnosti v placebem kontrolované studii

		Myozyme (n=60)	Placebo (n=30)
6minutový test chůze – vzdálenost (metry)			
Před léčbou	Průměr ± s.d. medián	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
Týden 78/Poslední pozorování	Průměr ± s.d. medián	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Změna mezi zahájením a 78. týdnem/posledním	Průměr ± s.d. medián	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7.5

pozorováním*			
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	p-hodnota	0,0283	
Usilovná vitální kapacita plic (procento predikovaného normálu)			
Před léčbou	Průměr ± s.d. medián	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
Týden 78/Poslední pozorování	Průměr ± s.d. medián	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Změna mezi zahájením a 78. týdnem/posledním pozorováním*	Průměr ± s.d. medián	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Test Wilcoxon-Mann-Whitney	p-hodnota	0,0026	
*Jeden pacient, jehož údaje po zahájení nebyly k dispozici, byl z analýzy vyloučen.			

Pozdní forma Pompeho nemoci; další klinické studie a analýzy

S přípravkem Myozyme byly provedeny čtyři nezávislé, otevřené, jednoramenné, zkoušejícím iniciované klinické studie:

- Studie v Nizozemsku zahrnovala 102 pacientů s pozdní formou, s mediánem doby sledování po léčbě 5 let (60 měsíců).
- Studie v Itálii zahrnovala 74 pacientů s pozdní formou, sledovaných po léčbě až 48 měsíců.
- Studie v Německu zahrnovala 38 pacientů s pozdní formou, sledovaných po léčbě 36 měsíců.
- Studie v Nizozemsku zahrnovala 69 pacientů s pozdní formou, s mediánem doby sledování po léčbě 23 měsíců.

Tyto čtyři studie s přípravkem Myozyme naznačily stabilizaci nebo zlepšení motorických funkcí a stabilizaci funkce plic po dobu až 5 let ve studii provedené v Nizozemsku u 102 pacientů s pozdní formou nemoci.

Ve výše popsané holandské studii zahrnující 69 pacientů s pozdní formou došlo po léčbě přípravkem Myozyme ke zlepšení svalové síly. Svalové funkce se však zlepšily jen u pacientů neupoutaných na invalidní vozík a u pacientů s méně výraznou svalovou slabostí.

Zlepšení svalové síly bylo potvrzeno až po dobu 5 let ve studii provedené v Nizozemsku u 102 pacientů s pozdní formou nemoci.

Ve dvou dalších otevřených klinických studiích s přípravkem Myozyme s 24měsíčním sledováním po léčbě byla u deseti pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci (středně závažná až závažná porucha motoriky a asistovaná ventilace) zjištěna při měření motorických a respiračních funkcí variabilní odpověď, především ve formě nevýrazného zlepšení (AGLU03105, AGLU04107).

Otevřená klinická studie (AGLU02804) hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Myozyme u 5 pacientů s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci, jimž bylo na začátku léčení 5 měsíců až 15 let. Pacientům bylo podáváno 20 mg/kg přípravku Myozyme jednou za dva týdny po dobu 26 týdnů. Všichni pacienti se volně pohybovali a s výjimkou jednoho pacienta nepotřebovali žádnou formu ventilační podpory (1 pacient potřeboval noční neinvazivní ventilaci). Ze 3 pacientů, u nichž bylo při screeningu/na počátku zjištěno významné plicní postižení (procento predikované nucené vitální kapacity [forced vital capacity, FCV] v poloze vsedě se pohybovalo od 58 do 67 %), dva do 26. týdne vykazovali klinicky významné zlepšení nucené vitální kapacity (+11,5 % a +16,0 %) v poloze vsedě. Hodnocení motorické funkce vykázalo různorodé výsledky.

Deseti pacientům s juvenilní/adultní formou Pompeho nemoci v pokročilém stádiu (tj. 10/10 upoutáno na vozík a 9/10 závislých na ventilátoru) ve věku 9–54 let byla podávána v rámci programů rozšířeného přístupu alglukosidáza alfa 20–40 mg/kg jednou za dva týdny po různou dobu od 6 měsíců do 2,5 roku. Pulmonální přínosy pozorované u pacientů zahrnovaly klinicky významné zlepšení v hodnotě FVC o 35 % u jednoho pacienta a významné snížení v počtu hodin, kdy byla potřebná ventilační podpora, u dvou pacientů. Přínosy léčby pro motorickou funkci včetně znovunabytí ztracených motorických dovedností bylo pozorováno u některých pacientů. Pouze jeden pacient přestal být upoután na vozík. V této skupině pacientů byla také pozorována variabilní odpověď v souvislosti s motorickou funkcí.

Pozdní forma Pompeho nemoci (LOPD); výsledky hodnocené pacientem

Průzkum Pompeho nemoci provedený Mezinárodní asociací pro Pompeho nemoc (IPA) a Erasmus MC (Nizozemsko) hodnotil vliv přípravku Myozyme na každoročně shromažďované různé výsledky pacientů:

- Přípravek Myozyme významně snížil riziko vzniku závislosti na invalidním vozíku: kdykoli během následného sledování byla závislost na invalidním vozíku u pacientů léčených LOPD méně pravděpodobná než u neléčených pacientů (poměr rizik: 0,36; 95% CI: 0,17; 0,75 ve studii se 198 vhodnými pacienty s mediánem doby následného sledování 5 let). V této studii nebyl prokázán žádný účinek na respirační podporu.
- Po 3 letech léčby přípravkem Myozyme se u 163 dospělých pacientů významně zlepšilo průměrné skóre na stupnici hodnotící únavu (Fatigue Severity Scale – FSS), o 0,13 bodu ročně ($p < 0,001$), což naznačuje, že léčba v této studii pomohla snížit únavu. Před léčbou přípravkem Myozyme (medián doby sledování 4 roky) bylo průměrné skóre FSS stabilní a to přibližně 5,3 bodu.
- Přípravek Myozyme poskytl zlepšení a stabilizaci kvality života související se zdravím a participací u 174 dospělých pacientů s mediánem doby sledování 4 roky (rozmezí 0,5–8) před i během léčby.
 - Po poklesu před léčbou (-0,73 bodů skóre za rok (sp/rok); 95% CI: -1,07; -0,39) se index celkového fyzického zdraví (Physical Component Summary (PCS)) hodnocený na základě dotazníku Short Form 36 (SF-36) zlepšil v prvních dvou letech léčby přípravkem Myozyme (1,49 sp/rok; 95% CI: 0,76; 2,21) a poté zůstal stabilní.
 - Po poklesu před léčbou (-0,49 bodů skóre za rok (sp/rok); 95% CI: -0,64; -0,34) se při léčbě přípravkem Myozyme výsledek hodnocený pomocí stupnice RHS (Rotterdam Handicap Scale) stabilizoval (-0,02 sp/rok; 95% CI: -0,017; 0,13).

Konečně, v pětileté prospektivní studii provedené v Nizozemsku u 102 dospělých pacientů s LOPD byl dopad léčby přípravkem Myozyme na každodenní aktivity měřen pomocí stupnice Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). Ve srovnání s výchozím stavem se skóre R-PACT zlepšilo o 3,6 procentního bodu ($p=0,004$) za 5 let léčby, což prokazuje přínos přípravku Myozyme u těchto pacientů.

Registr Pompeho nemoci

Lékaři nebo zdravotničtí pracovníci se vyzývají, aby zaregistrovali pacienty, u nichž byla diagnostikována Pompeho nemoc, na stránce www.registrynxt.com. Údaje o pacientech budou v tomto registru shromažďovány anonymně. Cílem „Registru pacientů s Pompeho nemocí“ je zlepšit znalosti o Pompeho nemoci a sledovat pacienty a jejich odezvu na enzymatickou substituční léčbu v průběhu času s hlavním cílem zlepšit klinické výsledky u těchto pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Infantilní forma Pompeho nemoci

V hlavní studii, jíž se zúčastnilo 18 pacientů, byla hodnocena farmakokinetika alglukosidázy alfa u 15 pacientů s infantilní Pompeho nemocí (všichni byli v době zahájení léčby mladší 6 měsíců), jimž byla podávána alglukosidáza alfa v dávkách 20 mg/kg nebo 40 mg/kg pomocí infuze trvající 4 až 6,5 hodin.

Distribuce a eliminace

Při první a šesté infuzi přípravku Myozyme se průměrná maximální koncentrace v plazmě (C_{max}) pohybovala od 178,2 do 263,7 $\mu\text{g/ml}$, a to u skupiny, jíž byla podána dávka ve výši 20 mg/kg resp. 40 mg/kg. Průměrná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC_{∞}) se pohybovala v rozmezí od 977,5 do 1 872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$ u skupin, jimž byla podána dávka ve výši 20 mg/kg resp. 40 mg/kg. Průměrná plazmatická clearance (CL) činila 21,4 ml/hod/kg a průměrný objem distribuce při ustáleném stavu (V_{ss}) byl 66,2 ml/kg u obou skupin, přičemž existovala malá variabilita mezi subjekty ve výši 15 %, resp. 11 %. Průměrný plazmatický eliminační poločas ($t_{1/2}$) byl 2,75 hod pro obě dávkové skupiny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika byla úměrná dávce a v průběhu času se neměnila.

Farmakokinetika alglukosidázy alfa byla rovněž hodnocena v samostatné studii u 21 pacientů s infantilní Pompeho nemocí (všichni byli na začátku léčby ve věku 6 měsíců až 3,5 roku), jimž byla podávána alglukosidáza alfa v dávkách 20 mg/kg. U 12 pacientů, o nichž jsou k dispozici údaje, AUC_{∞} a C_{max} přibližně odpovídaly AUC_{∞} a C_{max} zjištěným pro skupinu, jíž bylo podáváno 20 mg/kg v hlavní studii. Poločas $t_{1/2}$, který činil 2–3 hodiny, byl u této skupiny pacientů rovněž podobný.

Pozdní forma Pompeho nemoci

Farmakokinetika alglukosidázy alfa byla hodnocena ve studii u 5 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci ve věku 6–15 let, jimž byla alglukosidáza alfa podávána v dávce 20 mg/kg jednou za dva týdny. Ve farmakokinetickém profilu alglukosidázy alfa pacientů s juvenilní pozdní formou Pompeho nemoci nebyly rozdíly ve srovnání s infantilní formou nemoci.

Farmakokinetika alglukosidázy alfa byla zkoumána v analýze populace 32 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie ve věku 21 až 70 let, kteří dostávali přípravek Myozyme 20 mg/kg jednou za dva týdny. AUC_{∞} a C_{max} byly podobné při návštěvách v týdnu 0, 12 a 52, což naznačuje, že farmakokinetika alglukosidázy alfa není závislá na čase (tabulka 5).

Distribuce a eliminace

Tabulka 5: Farmakokinetika alglukosidázy alfa po jediné dávce a ve 12. a 52. týdnu léčby

Parametr	Týden 0	Týden 12	Týden 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
CL (ml/hr/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
Efektivní poločas (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Existují omezené důkazy o tom, že IgG protilátky proti alglukosidáze alfa ovlivňují farmakokinetiku. Vyšší průměrná clearance, nižší spodní hranice AUC_{∞} a nižší spodní hranice C_{max} byly pozorovány u 5 pacientů, u kterých byl pozitivní test na inhibici buněčného příjmu enzymu. Ale nebyla zde jasná spojitost mezi inhibicí příjmu a souběžných primárních koncových bodů účinnosti (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly pozorovány žádné významné nepříznivé nálezy embryofetálního vývoje u myši a králíků v embryofetální studii. Také nebyla prokázána žádná nežádoucí zjištění ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje u myši. Ve studii embryofetálního vývoje králíků byl po podání přípravku Myozyme (10–40 mg/kg/denně) spolu s difenhydraminem pozorován zvýšený výskyt potratů a předčasných porodů, které byly spojovány s léčbou. Tento účinek byl částečně přičítán mateřské toxicitě, protože byl pozorován významný pokles spotřeby krmiva a přírůstku tělesné hmotnosti.

Společné podávání difenhydraminu a 40 mg/kg přípravku Myozyme intravenózně jednou za dva dny u myši během období organogeneze až do období laktace vedlo ke zvýšení úmrtnosti potomstva během období laktace. U mláďat generace F1 nebyly zjištěny žádné jiné účinky na žádný z hodnocených parametrů včetně klinických pozorování nebo přírůstku tělesné hmotnosti. Kromě toho se u myši generace F1 neobjevil žádný účinek na pohlavní zrání, učení nebo paměť nebo schopnost reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek se doporučuje použít okamžitě po rozpuštění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 do 8 °C, je-li přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 mg prášku v injekční lahvičce (ze skla typu I), se zátkou (ze silikonizované butylové pryže) a plombou (z hliníku), s odtrhovacím víčkem (z plastu). Velikost balení 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Myozyme se musí rekonstituovat vodou pro injekci, poté naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a poté podat intravenózní infuzí. Rekonstituce a ředění musí být prováděny v souladu s pravidly správné praxe, především s ohledem na aseptiku.

Vzhledem k proteinové povaze přípravku může v rekonstituovaném roztoku a v konečné infuzní směsi dojít k tvorbě částic. Proto je při podání nutné použít in-line filtr s nízkou vazbou proteinů a velikostí pórů 0,2 mikronu. Bylo prokázáno, že použití in-line filtru s póry o velikosti 0,2 mikronu odstraňuje viditelné částice a nevede ke zjevné ztrátě proteinu nebo snížení aktivity.

Určete potřebný počet injekčních lahviček k rekonstituci na základě individuálního dávkovacího režimu pacienta (mg/kg) a vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky a nechte je vytemperovat na pokojovou teplotu (přibližně 30 minut). Jedna injekční lahvička přípravku Myozyme je určena pouze k jednorázovému použití.

Používejte aseptickou techniku.

Rekonstituce

Rekonstituujte každou 50mg injekční lahvičku přípravku Myozyme 10,3 ml vody pro injekci. Vodu pro injekci přidávejte pomalu po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo na lyofilizovaný koláč. Naklánějte a otáčejte jemně každou injekční lahvičkou. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní kroužit ani třepat. Rekonstituovaný objem činí 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzymu/ml. Má vzhled čirého, bezbarvého až světle žlutého roztoku, který může obsahovat částice ve formě tenkých bílých proužků nebo průsvitných vláken. Proveďte okamžitou vizuální kontrolu, zda injekční lahvičky s rekonstituovaným enzymem neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jsou-li při okamžité kontrole zjištěny jiné cizorodé částice než ty, které jsou popsány výše, nebo je roztok zabarvený, přípravek nepoužívejte. pH rekonstituovaného roztoku je asi 6,2.

Po rekonstituci se doporučuje injekční lahvičky rychle rozředit (viz dále).

Ředění

Po rekonstituci podle výše uvedeného postupu obsahuje rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce 5 mg alglukosidázy alfa na 1 ml. Rekonstituovaný objem umožňuje odebrat z každé injekční lahvičky přesně 10,0 ml (odpovídá 50 mg). Ten se dále ředí následujícím způsobem: pomalu odebírejte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky, dokud nezískáte objem potřebný pro dávku konkrétního pacienta. Doporučená konečná koncentrace alglukosidázy v infuzních vacích se pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstraňte vzduch z infuzního vaku. Rovněž odeberte příslušný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Myozyme. Pomalu vsťikujte rekonstituovaný přípravek Myozyme přímo do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Jemně převracejte nebo promněte infuzní vak, aby se naředěný roztok promíchal. Infuzním vakem netřeste ani s ním nadměrně netřepejte.

Konečný infuzní roztok je nutné podat co nejdříve poté, kdy byl připraven.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/333/001-003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. března 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologických léčivých látek

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

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgie

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde je alglukosidáza alfa uváděna na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům (HCP), u nichž se očekává, že budou alglukosidázu alfa předepisovat, vydávat a podávat, poskytnut následující balíček edukačních materiálů, a to prostřednictvím odborných subjektů:

- Balíček s informacemi o bezpečnosti pro zdravotnické pracovníky (HCP)
- Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky (HCP)

Balíček s informacemi o bezpečnosti pro zdravotnické pracovníky zahrnuje následující klíčové prvky:

- Edukační materiál poskytující podporu zdravotnickým pracovníkům (HCP) při zvládnání následujících bezpečnostních otázek: reakce související s infuzí včetně hypersenzitivity a anafylaktických reakcí, s tvorbou nebo bez tvorby protilátek IgG a IgE; imunitně zprostředkované reakce a imunogenita vedoucí ke ztrátě odpovědi (vysoké trvalé titry protilátek IgG a/nebo neutralizačních protilátek).
- Doporučení pro testování:
 - Před první infuzí se důrazně doporučuje odběr výchozího vzorku séra.
 - Je nutné pravidelně monitorovat titry protilátek třídy IgG a v případě, že pacienti neodpovídají na léčbu, má být zváženo testování IgG protilékových protilátek (ADA).
 - Dojde-li u pacientů navzdory pokračující léčbě přípravkem Myozyme ke snížení klinického přínosu, může být u léčených pacientů provedeno vyšetření inhibičních protilátek.
 - U pacientů s rizikem alergické reakce je třeba zvážit imunologické vyšetření zaměřené na nežádoucí účinek, včetně vyšetření protilékových protilátek (ADA) třídy IgG a IgE.
 - Imunologické vyšetření zaměřené na nežádoucí účinek má být zváženo také u pacientů, u kterých se vyskytnou středně závažné/závažné nebo rekurentní reakce související s infuzí (IAR) naznačující hypersenzitivní reakce, anafylaktické reakce.
- Praktické informace ohledně možností testování/vyšetření a kontaktní údaje:
 - Popis testovacích služeb: dostupné testy/vyšetření, indikace k vyšetření, typ vzorku, frekvence testování, doba odběru.
 - Postup při testování: schéma, které shrnuje hlavní kroky pro zdravotnické pracovníky (HCP), kteří žádají speciální testovací služby.

Průvodce domácí infuzí pro zdravotnické pracovníky (HCP) obsahuje následující klíčové informace o bezpečnosti poskytující podporu zdravotnickým pracovníkům (HCP) (předepisujícím a/nebo podávajícím přípravek Myozyme) při léčbě pacientů, kteří dostávají přípravek Myozyme v domácím prostředí.

- **Informace pro zdravotnické pracovníky (HCP) předepisující přípravek Myozyme:**
 - Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního ošetření.
 - Kritéria pro stanovení způsobilosti pro domácí infuzi.
- **Informace pro zdravotnické pracovníky (HCP) podávající přípravek Myozyme:**
 - Vyšetření zdravotního stavu pacienta před podáním domácí infuze.
 - Požadavky a organizace domácí infuze včetně vybavení, premedikace a pohotovostního ošetření.
 - Podrobnosti o přípravě a podávání přípravku Myozyme včetně všech kroků přípravy, rekonstituce, ředění a podávání.
 - Informace o známkách a příznacích souvisejících s reakcemi spojenými s podáním infuze a doporučená opatření pro zvládnání nežádoucích účinků léčiva (ADR) v případě jejich výskytu.

Průvodce domácí infuzí pro pacienta/pečovatele

Příručka pro pacienta/pečovatele obsahuje následující klíčové informace o bezpečnosti:

- Informace o známkách a příznacích IAR a doporučená opatření pro zvládnání ADR v případě jejich výskytu.
- Infuzní deník, který lze použít k zaznamenávání infuzí a k dokumentaci všech reakcí spojených s IAR, včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu před, během nebo po infuzi.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
alglukosidáza alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg alglukosidázy alfa.

Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglukosidázy alfa/ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,5 mg do 4 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
mannitol (E 421),
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339),
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339),
polysorbát 80 (E 433).
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička
prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
10 injekčních lahviček
prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
25 injekčních lahviček
prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Přípravek se doporučuje použít okamžitě po rozpuštění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, je-li přípravek chráněn před světlem.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo musí být zlikvidováno.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
alglukosidáza alfa
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Sanofi B.V.-NL

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok alglukosidáza alfa

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Myozyme a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Myozyme podán
3. Jak se přípravek Myozyme podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Myozyme uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Myozyme a k čemu se používá

Přípravek Myozyme se používá pro léčbu dospělých, dětí a dospívajících všech věkových kategorií s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci.

Pacienti s Pompeho nemocí mají nízkou hladinu enzymu zvaného alfa glukosidáza. Tento enzym pomáhá organismu udržovat koncentraci glykogenu (typ sacharidu). Glykogen dodává tělu energii, ale u Pompeho nemoci mohou být hladiny glykogenu příliš vysoké.

Přípravek Myozyme obsahuje uměle připravený enzym zvaný alglukosidáza alfa, jenž dokáže nahradit přirozený enzym, který pacientům s Pompeho nemocí chybí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Myozyme podán

Přípravek Myozyme Vám nesmí být podán

Pokud jste někdy měl(a) život ohrožující alergickou (hypersenzitivní) reakci na alglukosidázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) a opakované podání přípravku nebylo úspěšné. Příznaky život ohrožující alergické reakce zahrnují mimo jiné nízký krevní tlak, velmi rychlou srdeční frekvenci, dušnost, zvracení, otok obličeje, kopřivku nebo vyrážku.

Upozornění a opatření

Pokud jste léčen(a) přípravkem Myozyme, může se u Vás během podávání léku nebo během několika hodin od podání infuze objevit reakce související s podáním infuze. Taková reakce zahrnuje různé příznaky, jako je nízký krevní tlak, nepříjemné pocity na hrudi, stažené hrdlo, otok obličeje, rtů nebo jazyka (angioedém), kopřivka (urtikarie), závrať, vyrážka, svědění kůže, pocit na zvracení, zvracení, kašel a náhlé stažení průdušek ztěžující nádech a výdech (bronchospasmus) (přehled všech reakcí souvisejících s infuzí viz bod 4). Reakce související s infuzí může být někdy velmi závažná. Pokud se u Vás taková reakce objeví, **musíte okamžitě informovat svého lékaře**. Může být nutné Vám podat před léčbou léčivé přípravky proti alergické reakci (např. antihistaminika a/nebo kortikosteroidy) nebo snížit horečku (antipyretiky).

Ve studiích lékaři používali léky tlumící činnost imunitního systému, aby se snížila tvorba protilátek. Protože máte Pompeho nemoc, existuje riziko závažné infekce dýchacích cest nebo plic. Podávání těchto léků na potlačení imunitního systému může toto riziko dále zvýšit.

Pokud se u Vás objeví závažné vředovité poškození kůže, informujte svého lékaře. Pokud se u Vás vyskytne otok dolních končetin nebo generalizovaný otok, informujte svého lékaře. Ten má zvážit přerušování podávání přípravku Myozyme a zahájit odpovídající lékařskou péči. Váš lékař má zvážit výhody a rizika opětovného podání přípravku Myozyme.

Další léčivé přípravky a přípravek Myozyme

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Zkušenosti s použitím přípravku Myozyme u těhotných žen jsou omezené. Přípravek Myozyme Vám nemá být podáván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Informujte svého lékaře, pokud kojíte. Omezené zkušenosti naznačují, že přípravek Myozyme přechází do lidského mateřského mléka ve velmi malém množství. Neočekávají se žádné účinky na kojené dítě. Proto lze zvážit kojení během léčby. Můžete se však se svým lékařem poradit, zda preventivně přerušit kojení během prvních 24 hodin po každé dávce přípravku Myozyme. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze jakýchkoliv nástrojů či strojů krátce po infuzi přípravku Myozyme buďte opatrní, protože můžete pociťovat závrať, ospalost, třes a/nebo nízký krevní tlak.

Přípravek Myozyme obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Myozyme podává

Přípravek Myozyme se podává pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s Pompeho nemocí.

Dávka, kterou dostanete, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučené dávkování přípravku Myozyme je 20 mg na kg tělesné hmotnosti. Podává se jednou za 2 týdny.

Domácí infuze

Lékař může zvážit podání domácí infuze přípravku Myozyme, pokud je to bezpečné a vhodné. Pokud se u Vás během infuze přípravku Myozyme vyskytne jakýkoli nežádoucí účinek, může osoba, která Vám bude domácí infuzi podávat, infuzi zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučené dávkování přípravku Myozyme u dětí a dospívajících je stejné jako u dospělých.

Návod ke správnému použití

Přípravek Myozyme se podává infuzí do žíly (nitrožilní infuzí). Dodává se ve formě prášku, který se před podáním smísí se sterilní vodou.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Myozyme, než mělo

Jestliže Vám byla podána vyšší dávka přípravku Myozyme nebo s vyšší rychlostí infuze, než je doporučeno, mohou se u Vás objevit reakce související s infuzí. Taková reakce může zahrnovat příznaky jako:

- zmodrání kůže a rtů v důsledku nedostatku kyslíku v tělesných tkáních, zvýšená srdeční frekvence, palpitace
- potíže s dýcháním, kašel

- závrať, bolest hlavy, poruchy chuti
- vysoký krevní tlak, návaly horka
- otok jazyka, zvracení, průjem, pocit na zvracení
- bolest na hrudi, nepříjemný pocit na hrudi, pocit přiškrcení v hrdle, horečka, zimnice, pocit chladu, zarudnutí v místě infuze
- bolest svalů
- zarudnutí kůže

Pokud zaznamenáte podobnou reakci, okamžitě informujte svého lékaře (viz bod 2). Rychlost Vaší infuze bude snížena nebo bude infuze přerušena a v případě potřeby Vám může být podána příslušná léčba.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Myozyme

Jestliže jste vynechal(a) infuzi, kontaktujte prosím svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se většinou u pacientů objeví během podávání léku nebo krátce poté (účinky související s infuzí). Některé z těchto nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze byly závažné nebo život ohrožující. U některých pacientů byly hlášeny život ohrožující reakce, včetně velmi závažných alergických reakcí a anafylaktického šoku. Příznaky takových reakcí zahrnují nízký krevní tlak, velmi rychlou srdeční frekvenci, dušnost, zvracení, otok obličeje, rtů nebo jazyka, kopřivku nebo vyrážku. U některých pacientů došlo ke vzniku nežádoucích účinků souvisejících s podáním infuze ve formě chřipce se podobající nemoci, jejíž příznaky trvaly několik dní po skončení infuze. Pokud se u Vás taková reakce objeví, prosíme, **informujte okamžitě svého lékaře**. Může být nutné podat Vám před léčbou léčivé přípravky proti alergické reakci (např. antihistaminika a /nebo kortikosteroidy) nebo ke snížení horečky (antipyretika).

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Kopřivka
- Vyrážka
- Zrychlená srdeční frekvence
- Zrudnutí (obličeje)
- Horečka nebo zvýšená tělesná teplota
- Kašel
- Zrychlený dech
- Zvracení
- Nízká hladina kyslíku v krvi

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Bledost
- Zvýšený nebo vysoký krevní tlak
- Modravé zbarvení kůže
- Zimnice
- Agitovanost (nadměrná bezúčelná aktivita, neklid)
- Třes
- Bolest hlavy

- Brnění
- Bolestivost nebo místní podráždění v místě podání infuze
- Závratě
- Podrážděnost
- Svědění kůže
- Dávení
- Otoky obličeje, otoky hrdla nebo závažná kombinace otoků obličeje, hrdla a jazyka v důsledku závažné alergické reakce
- Otoky horních a dolních končetin
- Pocit na zvracení
- Nepříjemný pocit na hrudi
- Pocit svírání hrdla
- Průjem
- Únava
- Bolest svalů
- Svalové křeče
- Závažné vředovité poškození kůže
- Zarudnutí kůže

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

- Otoky kolem očí
- Astma
- Abnormální poslechový nález na plicích, včetně hvízdavého zvuku
- Dechové potíže (včetně dušnosti)
- Chladné končetiny (tj. ruce, nohy)
- Snížený nebo nízký krevní tlak
- Zúžení cév vedoucí ke snížení krevního průtoku
- Náhlé stažení průdušek ztěžující nádech a výdech (bronchospasmus)
- Pocit horka
- Pocit chladu
- Celkový pocit nepohody (malátnost)
- Pocit slabosti
- Ospalost
- Mdloby
- Pocit pálení
- Zvýšené pocení
- Slzení očí
- Mramorovitě zbarvená kůže
- Neklid
- Sípot (hvízdavý zvuk při dýchání)
- Podráždění v krku
- Nedostatek kyslíku v tělesných tkáních
- Zpomalená srdeční frekvence
- Srdeční zástava
- Zesílený srdeční tep, který může být rychlý nebo nepravidelný (palpitace)
- Bolest na hrudi (nezpůsobená srdečními příznaky)
- Zánět spojivek (membrána, která kryje oční bulvu a oční víčko)
- Bolest břicha
- Poruchy trávení
- Potíže s polykáním
- Bolest kloubů
- Dočasné přerušení nebo náhlá zástava dýchání

- Úbytek bílkovin močí
- Nefrotický syndrom: otok dolních končetin, generalizovaný otok a úbytek bílkovin močí
- Otok a ztvrdnutí kůže v místě infuze v případě úniku léčivého přípravku mimo cévy
- Zarudnutí dlaní
- Přechodné zbarvení kůže
- Zarudnutí v místě infuze
- Kopřivka (vyrážka) v místě infuze
- Svědění v místě infuze
- Puchýře

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Myozyme uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Přípravek Myozyme se doporučuje použít okamžitě po naředění. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, je-li přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Myozyme obsahuje

- Léčivou látkou je alglukosidáza alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg alglukosidázy alfa. Po rekonstituci roztok obsahuje 5 mg alglukosidázy alfa/ml a po naředění se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,5 mg do 4 mg/ml.
- Pomocnými látkami jsou:
 - mannitol (E 421),
 - monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339),
 - heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339),
 - polysorbát 80 (E 433).

Jak přípravek Myozyme vypadá a co obsahuje toto balení

Myozyme je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce (50 mg/injekční lahvička). Jedno balení obsahuje 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Prášek má bílou až téměř bílou barvu. Po rekonstituci vzniká čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok, který může obsahovat částice. Rekonstituovaný roztok je nutné dále ředit.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto léku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití – rekonstituce, ředění a podání

Přípravek Myozyme se musí rekonstituovat vodou pro injekci, poté naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a poté podat intravenózní infuzí. Rekonstituce a ředění musí být prováděny v souladu s pravidly správné praxe, především s ohledem na aseptické podmínky.

Vzhledem k proteinové povaze přípravku může v rekonstituovaném roztoku a v konečné infuzní směsi dojít k tvorbě částic. Proto je při podání nutné použít in-line filtr s nízkou vazbou proteinů a velikostí pórů 0,2 mikronu. Bylo prokázáno, že použití in-line filtru s póry o velikosti 0,2 mikronu odstraňuje viditelné částice a nevede ke zjevné ztrátě proteinu nebo snížení aktivity.

Určete potřebný počet injekčních lahviček k rekonstituci na základě individuálního dávkovacího režimu pacienta (mg/kg) a vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky a nechte je vytemperovat na pokojovou teplotu (přibližně 30 minut). Jedna injekční lahvička přípravku Myozyme je určena pouze k jednorázovému použití.

Používejte aseptickou techniku

- **Rekonstituce**

Rekonstituujte každou 50mg injekční lahvičku přípravku Myozyme 10,3 ml vody pro injekci za použití injekční stříkačky s jehlou o průměru maximálně 20 gauge. Vodu pro injekci přidávejte pomalu po kapkách po stěně injekční lahvičky a nikoli přímo na lyofilizovaný koláč. Naklánějte a otáčejte jemně každou injekční lahvičkou. Injekční lahvička se nesmí převracet, nesmí se s ní kroužit ani třepat. Rekonstituovaný objem činí 10,5 ml a obsahuje 5 mg enzymu/ml a má vzhled čirého, bezbarvého až světle žlutého roztoku, který může obsahovat částice ve formě tenkých bílých proužků nebo průsvitných vláken. Proveďte okamžitou vizuální kontrolu, zda injekční lahvičky s rekonstituovaným enzymem neobsahují pevné částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Jsou-li při okamžité kontrole zjištěny jiné cizorodé částice než ty, které jsou popsány výše, nebo je roztok zabarvený, přípravek nepoužívejte. pH rekonstituovaného roztoku je asi 6,2.

Po rekonstituci se doporučuje obsah injekční lahvičky rychle rozředit (viz dále).

- **Ředění**

Po rekonstituci podle výše uvedeného postupu obsahuje rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce 5 mg alglukosidázy alfa na 1 ml. Rekonstituovaný objem umožňuje odebrat z každé injekční lahvičky přesně 10,0 ml (odpovídá 50 mg). Ten se dále ředí následujícím způsobem: pomocí injekční stříkačky s průměrem jehly maximálně 20 gauge pomalu odebírejte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky, dokud nezískáte objem potřebný pro dávku konkrétního pacienta. Doporučená konečná koncentrace alglukosidázy v infuzních vacích se pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstraňte vzduch z infuzního vaku. Rovněž odeberte příslušný objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Myozyme. Pomalu vstříkujte rekonstituovaný přípravek Myozyme přímo do injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Jemně převracejte nebo promněte infuzní vak, aby se naředěný roztok promíchal. Infuzním vakem netřeste ani s ním nadměrně netřepejte.

Konečný infuzní roztok je nutné podat co nejdříve poté, kdy byl připraven.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

- **Podání**

Doporučuje se začít podávat naředěný roztok během tří hodin. Celková doba mezi rekonstitucí a ukončením infuze nesmí přesáhnout 24 hodiny.

Doporučený dávkovací režim přípravku Myozyme činí 20 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných jednou za 2 týdny intravenózní infuzí.

Infuze mají být podávány s postupně se zvyšující rychlostí. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví známky reakcí souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod.