

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myozyme 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 5 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα*ανά ml και, μετά την αραίωση, η συγκέντρωση κυμαίνεται από 0,5 mg έως 4 mg/ml.

* Η ανθρώπινη όξινη α-γλυκοσιδάση παράγεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (Chinesehamsterovary – CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κόνις λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Myozyme ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ΘΕΥ/ERT), σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου του Pompe (ανεπάρκεια της όξινης α-γλυκοσιδάσης).

Το Myozyme ενδείκνυται για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Myozyme θα πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από τη νόσο του Pompe ή από άλλες κληρονομικές μεταβολικές ή νευρομυϊκές νόσους.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για την αλγλυκοσιδάση άλφα είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται συχνά, με βάση μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση όλων των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Παιδιατρικός πληθυσμός και ηλικιωμένα άτομα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ειδικούς χειρισμούς κατά τη χορήγηση του Myozyme σε παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών ή ηλικιωμένα άτομα.

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Myozyme σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο, συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Myozyme πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Οι εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται βαθμιαία. Συνιστάται η έγχυση να ξεκινήσει με αρχικό ρυθμό 1 mg/kg/ώρα και να αυξάνεται σταδιακά κατά 2 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, εφόσον δεν εμφανιστούν σημεία αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (ΑΣΕ), έως ότου επιτευχθεί ένας μέγιστος ρυθμός έγχυσης ίσος με 7 mg/kg/ώρα. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) περιγράφονται στην παράγραφο 4.8.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Η απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, σε περίπτωση ανεπιτυχούς επαναχορήγησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία/Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Σε ασθενείς, με βρεφική νόσο του Pompe και νόσο του Pompe όψιμης έναρξης έχουν αναφερθεί σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ, κατά τη διάρκεια των εγχύσεων του Myozyme (βλέπε παράγραφο 4.8). Εξαιτίας των πιθανών σοβαρών αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, θα πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα κατάλληλα μέτρα ιατρικής υποστήριξης, συμπεριλαμβανομένου εξοπλισμού καρδιοπνευμονικής ανάνηψης, όταν χορηγείται το Myozyme. Εάν εμφανιστεί σοβαρή υπερευαισθησία ή αναφυλακτική αντίδραση, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση του Myozyme και να δοθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Θα πρέπει να τηρηθούν τα ισχύοντα ιατρικά πρότυπα για την επείγουσα θεραπεία σε περίπτωση αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Myozyme στις κλινικές μελέτες για βρεφική νόσο του Pompe και το 28% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Myozyme στις κλινικές μελέτες με καθυστερημένης έναρξης νόσο του Pompe, εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ΑΣΕ). Ως ΑΣΕ ορίζεται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός διαστήματος μερικών ωρών μετά την έγχυση. Ορισμένες αντιδράσεις ήταν σοβαρές (βλέπε παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe που έλαβαν υψηλότερη δόση (40 mg/kg) παρατηρήθηκε μια τάση εκδήλωσης περισσότερων συμπτωμάτων κατά την εμφάνιση αντιδράσεων ΑΣΕ. Οι ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe που αναπτύσσουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων ΑΣΕ. Οι ασθενείς που πάσχουν από κάποια οξεία νόσο (π.χ. πνευμονία, σήψη) κατά την περίοδο έγχυσης του Myozyme, φαίνεται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων ΑΣΕ. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά προτού χορηγηθεί το Myozyme. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και όλες οι αντιδράσεις ΑΣΕ, οι καθυστερημένες αντιδράσεις και οι πιθανές ανοσολογικές αντιδράσεις θα πρέπει να αναφέρονται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (και ειδικότερα αναφυλακτικές αντιδράσεις) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή κατά την επανάληψη της χορήγησης του Myozyme (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.8). Οι ήπιες και παροδικές αντιδράσεις ενδέχεται να μην

απαιτούν φαρμακευτική αγωγή ή διακοπή της έγχυσης. Οι περισσότερες αντιδράσεις αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με μείωση του ρυθμού έγχυσης, προσωρινή διακοπή της έγχυσης ή προθεραπεία, συνήθως με αντιισταμινικά και/ή αντιπυρετικά και/ή κορτικοστεροειδή από του στόματος. Οι ΑΣΕ μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Myozyme, ή γενικά έως και 2 ώρες μετά από αυτή, και είναι πιθανότερο να εμφανιστούν όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι υψηλότερος.

Οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Pompe ενδέχεται να παρουσιάζουν μειωμένη καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, γεγονός που ενδεχομένως να προκαλέσει προδιάθεση για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Επομένως, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Myozyme.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες, η πλειοψηφία των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα IgG έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα, συνήθως εντός διαστήματος 3 μηνών από τη θεραπεία. Επομένως, αναμένεται να εμφανιστεί ορομετατροπή στους περισσότερους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με Myozyme. Στους ασθενείς με βρεφικής έναρξης νόσο του Pompe που έλαβαν υψηλότερη δόση (40 mg/kg) παρατηρήθηκε μια τάση εμφάνισης υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων IgG. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρώτης εμφάνισης των αντιδράσεων στην έγχυση και του χρόνου δημιουργίας των αντισωμάτων IgG. Ένας περιορισμένος αριθμός από τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν ως θετικοί για IgG, έδωσε θετικό αποτέλεσμα ανασταλτικής δράσης κατά την εξέταση *in vitro*. Εξαιτίας της σπανιότητας της πάθησης και της περιορισμένης εμπειρίας μέχρι σήμερα, η επίδραση του σχηματισμού αντισωμάτων IgG στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Η πιθανότητα ανεπαρκούς αποτελέσματος και ανάπτυξης υψηλών και ανθεκτικών τίτλων αντισωμάτων IgG φαίνεται να είναι υψηλότερη μεταξύ των CRIM-αρνητικών ασθενών (ασθενείς αρνητικοί για Ανοσολογικό Υλικό με Διασταυρούμενες Αντιδράσεις στους οποίους δεν ανιχνεύτηκε ενδογενής πρωτεΐνη GAA από την ανάλυση Western blot) από ότι μεταξύ των CRIM-θετικών ασθενών στους οποίους ανιχνεύτηκε ενδογενής πρωτεΐνη GAA από την ανάλυση Western blot και/ή προβλέφθηκε με βάση τον γονότυπο. Ωστόσο, υψηλοί και διατηρούμενοι τίτλοι αντισωμάτων IgG, παρατηρούνται επίσης σε κάποιους CRIM-θετικούς ασθενείς. Το αίτιο ενός φτωχού κλινικού αποτελέσματος και της ανάπτυξης υψηλών και ανθεκτικών τίτλων αντισωμάτων IgG πιστεύεται ότι οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Οι τίτλοι των αντισωμάτων IgG θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να ελέγχονται και για αντισώματα IgE έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα καθώς και άλλους μεσολαβητές αναφυλαξίας. Τον μεγαλύτερο κίνδυνο για την εκδήλωση ΑΣΕ κατά την επαναχορήγηση του Myozyme φαίνεται να διατρέχουν οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντισώματα IgE έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνεπώς, οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται πιο στενά κατά την χορήγηση του Myozyme. Σε κάποιους ασθενείς θετικούς για IgE, μπόρεσε να γίνει επιτυχή επαναχορήγηση του Myozyme, εγχέοντας χαμηλότερες δόσεις έναρξης με πιο βραδύ ρυθμό, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν Myozyme κάτω από στενή κλινική επίβλεψη.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που πιθανώς σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, για την αλγλυκοσιδάση άλφα, περιλαμβανομένων ελκωτικών και νεκρωτικών δερματικών βλαβών (βλέπε παράγραφο 4.8). Νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς με νόσο του Pompe που λάμβαναν αλγλυκοσιδάση άλφα και οι οποίοι είχαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG (≥ 102.400) (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτούς τους ασθενείς η νεφρική βιοψία έδειξε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση του νεφρωσικού συνδρόμου μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνεπώς συνιστώνται περιοδικές αναλύσεις ούρων σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG.

Κατά τη χορήγηση της αλγλυκοσιδάσης άλφα, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα συστηματικών αντιδράσεων του ανοσοποιητικού συστήματος, περιλαμβανομένων του

δέρματος και άλλων οργάνων. Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις του ανοσοποιητικού, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης της αλγλυκοσιδάσης άλφα και εφαρμογής της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας. Μετά από αντίδραση του ανοσοποιητικού, θα πρέπει να εξεταστούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη της εκ νέου χορήγησης αλγλυκοσιδάσης άλφα. Σε κάποιους ασθενείς έγινε επιτυχής επαναχορήγηση και συνέχισαν να λαμβάνουν αλγλυκοσιδάση άλφα κάτω από στενή κλινική επίβλεψη.

Ανοσοτροποποίηση

Δεδομένα για την ανοσογονικότητα από κλινικές μελέτες και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σε CRIM-αρνητικούς ασθενείς με εμφάνιση της νόσου στη βρεφική ηλικία (IOPD) δείχνουν ότι η χορήγηση σχήματος επαγωγής ανοσολογικής ανοχής (ITI) σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αλγλυκοσιδάση άλφα (προφυλακτική ITI) ενδέχεται να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη ή τη μείωση της ανάπτυξης Υψηλού Διατηρούμενου Τίτλου Αντισωμάτων (HSAT) έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα. Δεδομένα από έναν μικρό αριθμό ασθενών με HSAT, με ή χωρίς ανασταλτική δραστηριότητα, έδειξαν περιορισμένη επίδραση της θεραπείας ITI. Παρατηρήθηκε καλύτερη ανταπόκριση σε νεότερους ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο που έλαβαν προφυλακτική ITI πριν από την ανάπτυξη HSAT, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρόωπη έναρξη ITI μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις. Τα σχήματα ITI μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν στις ατομικές ανάγκες κάθε ασθενούς (βλέπε ενότητα 5.1).

Ασθενείς με νόσο του Pompe κινδυνεύουν με λοιμώξεις του αναπνευστικού λόγω των εξελικτικών επιδράσεων της νόσου στους μύες του αναπνευστικού. Οι ασθενείς με νόσο του Pompe που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ενδέχεται να διατρέχουν επιπλέον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων και συνιστάται επαγρύπνηση. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί μοιραίες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις του αναπνευστικού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Καθώς η αλγλυκοσιδάση άλφα είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη, δεν αναμένεται να εμφανίσει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μέσω του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της αλγλυκοσιδάσης άλφα σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Myozyme δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η αλγλυκοσιδάση άλφα μπορεί να απεκκριθεί στο μητρικό γάλα. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις που πιθανόν να έχει στα νεογνά η έκθεσή τους στην αλγλυκοσιδάση άλφα μέσω του μητρικού γάλακτος, συνιστάται να διακόπτεται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια χρήσης του Myozyme.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της αλγλυκοσιδάσης άλφα στη γονιμότητα. Προκλινικά δεδομένα δεν κατέδειξαν σημαντικά δυσμενή ευρήματα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή η ζάλη έχει αναφερθεί ως αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών την ημέρα της έγχυσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Βρεφικής έναρξης νόσος του Pompe

Στις κλινικές μελέτες, 39 ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe ακολούθησαν θεραπεία με Myozyme για περισσότερα από τρία έτη (168 εβδομάδες, με ένα μέσο διάστημα 121 εβδομάδες, βλ. Παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν σε 2 τουλάχιστον ασθενείς, παρατίθενται στον πίνακα 1, κατά κατηγορία συστημάτων οργάνων. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και σχεδόν όλες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός διαστήματος 2 ωρών μετά την έγχυση (ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση, ΑΣΕ). Αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση μεταξύ των οποίων κνίδωση, ρόγχους, ταχυκαρδία, μειωμένο κορεσμό οξυγόνου, βρογχόσπασμο, ταχύπνοια, περικογχικό οίδημα και υπέρταση.

Καθυστερημένης έναρξης νόσος του Pompe

Σε μελέτη ελεγχόμενη από placebo διάρκειας 78 εβδομάδων, 90 ασθενείς ηλικίας 10 έως 70 ετών με καθυστερημένης έναρξης νόσο του Pompe, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε για να υποβληθούν σε θεραπεία με το Myozyme είτε για να λάβουν το placebo (βλέπε παράγραφο 5.1). Γενικά, ο αριθμός των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των δύο ομάδων. Οι πλέον κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν οι ΑΣΕ. ΑΣΕ εμφάνισαν κάπως περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα του Myozyme σε σχέση με την ομάδα του placebo (28% έναντι 23%). Η πλειονότητα των συγκεκριμένων αντιδράσεων ήταν μη σοβαρές, ήπιες έως μέτριες έντασης και υποχώρησαν αυτόματα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 2 τουλάχιστον ασθενείς, παρατίθενται στον Πίνακα 1. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε 4 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με το Myozyme ήταν: αγγειοοίδημα, θωρακική δυσφορία, σφίξιμο στο λαιμό, μη καρδιακό πόνο στον θώρακα και υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Σε 2 από τους ασθενείς αυτούς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τη μεσολάβηση των IgE.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Πίνακας 1: Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (αναφέρθηκαν σε 2 τουλάχιστον ασθενείς) και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης και σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, ανά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα με βάση τις κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Λόγω του μικρού πληθυσμού των ασθενών, κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς ταξινομείται ως συχνή. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση (Επίπεδο Προτιμώμενου Όρου)		Πρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ⁴
		Βρεφικής έναρξης νόσος του Pompe ¹	Καθυστερημένης έναρξης νόσος του Pompe ²	Βρεφικής και Καθυστερημένης έναρξης νόσος του Pompe
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	συχνές		Υπερευαισθησία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές	Διέγερση		
	μη γνωστές			Διέγερση Ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	Τρόμος	Ζάλη Παραισθησία Κεφαλαλγία ³	
	μη γνωστές			Τρόμος Πονοκέφαλος
Οφθαλμικές διαταραχές	μη γνωστές			Επιεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	πολύ συχνές	Ταχυκαρδία		
	συχνές	Κυάνωση		
	μη γνωστές			Καρδιακή ανακοπή Βραδυκαρδία Ταχυκαρδία Κυάνωση
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές	Έξαψη		
	συχνές	Υπέρταση Ωχρότητα	Έξαψη	
	μη γνωστές			Υπέρταση Υπόταση Αγγειοσύσπαση Ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	πολύ συχνές	Ταχύπνοια Βήχας		
	συχνές		Σφίξιμο στο λαιμό	
	μη γνωστές			Ανακοπή Άπνοια Αναπνευστική δυσχέρεια Βρογχόσπασμος Συριγμός (κατώτερο αναπνευστικό) Φαρυγγικό οίδημα Δύσπνοια Ταχύπνοια Σφίξιμο στο λαιμό Συριγμός (άνωτερο αναπνευστικό) Βήχας
Διαταραχές του	πολύ συχνές	Εμετός		

γαστρεντερικού συστήματος	συχνές	Ακούσια προσπάθεια για εμετό Ναυτία	Διάρροια Εμετός Ναυτία ³	
	μη γνωστές			Κοιλιακό άλγος Ακούσια προσπάθεια για εμετό
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πολύ συχνές	Κνίδωση Εξάνθημα		
	συχνές	Ερύθημα Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Βλατιδώδες εξάνθημα Κηλιδώδες εξάνθημα Κνησμός	Κνίδωση Κηλιδώδες εξάνθημα Κνησμός Υπεριδρωσία	
	μη γνωστές			Περικογχικό οίδημα Δικτυωτή πελίνδωση Αυξημένη δακρύρροια Εξάνθημα Ερύθημα Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές		Μυϊκοί σπασμοί Μυϊκές συσπάσεις Μυαλγία	
	μη γνωστές			Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	μη γνωστές			Νεφρωσικό σύνδρομο Πρωτεϊνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές	Πυρεξία		
	συχνές	Ευερεθιστότητα Ρίγη	Πυρεξία Θωρακική δυσφορία Περιφερικό οίδημα Τοπικό πρήξιμο Κόπωση ³ Αίσθημα ζέστης	

	μη γνωστές			Πόνος στο στήθος Οίδημα στο πρόσωπο Εξάψη Πυρεξία Ρίγη Ενόχληση στο στήθος Ευερεθιστότητα Περιφερική ψυχρότητα Πόνος στο σημείο της έγχυσης Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης Σκλήρυνση στη θέση έγχυσης Διόγκωση στη θέση έγχυσης Εξαγγείωση στη θέση έγχυσης
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές	Μειωμένος κορεσμός οξυγόνου		
	συχνές	Αυξημένη καρδιακή συχνότητα Αυξημένη αρτηριακή πίεση Αυξημένη θερμοκρασία σώματος	Αυξημένη αρτηριακή πίεση	
	μη γνωστές			Μειωμένος κορεσμός οξυγόνου Αυξημένη καρδιακή συχνότητα

¹ Αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 39 ασθενείς με βρεφικής έναρξης νόσος του Pompe σε 2 κλινικές μελέτες.

² Αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε 60 ασθενείς με καθυστερημένης έναρξης νόσο του Pompe σε μια κλινική μελέτη ελεγχόμενη από placebo.

³ Αντιδράσεις που αναφέρονταν συχνότερα στην ομάδα του placebo σε σχέση με την ομάδα του Myozyme, σε ασθενείς με καθυστερημένης έναρξης νόσο του Pompe.

⁴ Πρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης και σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ένας μικρός αριθμός ασθενών (< 1%) σε κλινικές μελέτες και στο εμπορικό περιβάλλον παρουσίασαν αναφυλακτικό σοκ και/ή καρδιακή ανακοπή στη διάρκεια έγχυσης με Myozyme και απαιτήθηκε να ληφθούν μέτρα υποστήριξης ζωτικών λειτουργιών. Οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν γενικότερα αμέσως μετά την έναρξη της έγχυσης. Οι ασθενείς παρουσίασαν συνδυασμό σημείων και συμπτωμάτων, πρωταρχικά αναπνευστικής, καρδιοαγγειακής, οιδηματώδους και/ή δερματικής φύσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλγλυκοσιδάση άλφα έχουν παρατηρηθεί επαναμφανιζόμενες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν νόσο ομοιάζουσα με γρίπη ή έναν συνδυασμό συμβαμάτων όπως πυρετός, ρίγη, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος ή κόπωση που παρουσιάζονται μετά την έγχυση και διαρκούν συνήθως για λίγες ημέρες. Η πλειονότητα των ασθενών επανεκτέθηκαν επιτυχώς στην αλγλυκοσιδάση άλφα, χρησιμοποιώντας μικρότερες δόσεις και/ή προθεραπεία με αντιφλεγμονώδη και/ή κορτικοστεροειδή προ της θεραπείας και συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία υπό στενή κλινική παρακολούθηση.

Οι ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές ή υποτροπιάζουσες ΑΣΕ αξιολογήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων IgE ειδικών για την αλγλυκοσιδάση άλφα: μερικοί ασθενείς αξιολογήθηκαν ως θετικοί, συμπεριλαμβανομένων κάποιων ασθενών που παρουσίασαν αναφυλακτική αντίδραση.

Έχουν αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο καθώς και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, που πιθανώς σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, για την αλγλυκοσιδάση άλφα, περιλαμβανομένων ελκωτικών και νεκρωτικών δερματικών βλαβών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία αλγλυκοσιδάσης άλφα. Σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 40 mg/kg σωματικού βάρους.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ένζυμα προϊόντων πεπτικής οδού και μεταβολισμού.
Κωδικός ATC: A16AB07

Η νόσος του Pompe

Η νόσος του Pompe είναι μια σπάνια, προϊούσα και μοιραία μεταβολική μυοπάθεια, με ποσοστό εμφάνισης που υπολογίζεται περίπου σε 1 στις 40.000 γεννήσεις παγκοσμίως. Άλλες ονομασίες για τη νόσο του Pompe είναι νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου II (GSD-II), ανεπάρκεια όξινης μαλτάσης (AMD) και γλυκογονίαση τύπου II. Η νόσος του Pompe ανήκει στις διαταραχές λυσοσωμικής εναπόθεσης, καθώς προκαλείται από την ανεπάρκεια μιας φυσιολογικής λυσοσωμικής υδρολάσης, της όξινης α-γλυκοσιδάσης (GAA), η οποία αποικοδομεί το λυσοσωμικό γλυκογόνο προς γλυκόζη. Η ανεπάρκεια αυτού του ενζύμου οδηγεί σε συσσώρευση του γλυκογόνου σε διάφορους ιστούς και ιδιαίτερα στον καρδιακό, τους αναπνευστικούς και τους σκελετικούς μύες, προκαλώντας την εμφάνιση υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας και προϊούσας μυϊκής αδυναμίας, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας της αναπνευστικής λειτουργίας.

Η κλινική εικόνα της νόσου του Pompe μπορεί να περιγραφεί ως ένα φάσμα παθήσεων, οι οποίες κυμαίνονται από μια μορφή που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία και επιδεινώνεται ταχέως (η έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου του Pompe εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής και η αναμενόμενη διάρκεια ζωής είναι πολύ μικρή), έως μια μορφή καθυστερημένης έναρξης με πιο αργή επιδείνωση.

Η μορφή της νόσου του Pompe που εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη εναπόθεση γλυκογόνου στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ταχέως εξελισσόμενης καρδιομυοπάθειας, γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας και υποτονίας. Η κινητική ανάπτυξη συχνά διακόπτεται εντελώς ή, ακόμα και αν επιτευχθούν ορισμένα κινητικά ορόσημα, αυτά χάνονται στη συνέχεια. Συνήθως, ο θάνατος επέρχεται λόγω καρδιακής και/ή αναπνευστικής ανεπάρκειας, πριν από την ηλικία του ενός έτους.

Σε μια αναδρομική μελέτη της πορείας της νόσου σε ασθενείς με τη βρεφική νόσο του Pompe (n=168), η διάμεση ηλικία κατά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων ήταν 2,0 μήνες και η

διάμεση ηλικία θανάτου ήταν 9,0 μήνες. Τα ποσοστά επιβίωσης κατά Kaplan-Meier σε ηλικία 12, 24 και 36 μηνών ήταν 26%, 9% και 7%, αντίστοιχα.

Έχει περιγραφεί μια μη χαρακτηριστική μορφή της βρεφικής νόσου του Pompe, με πιο αργή επιδείνωση, η οποία χαρακτηρίζεται από λιγότερο σοβαρή καρδιομυοπάθεια και, συνεπώς, από πιο παρατεταμένη επιβίωση.

Η μορφή καθυστερημένης έναρξης της νόσου του Pompe εκδηλώνεται κατά τη βρεφική ηλικία, την παιδική ηλικία, την εφηβεία ή ακόμα και την ενήλικη ζωή και η επιδείνωσή της είναι σημαντικά πιο αργή από την επιδείνωση στη βρεφική μορφή. Συνήθως, χαρακτηρίζεται από την παρουσία επαρκούς υπολειπόμενης δραστηριότητας GAA, η οποία αποκλείει την εκδήλωση καρδιομυοπάθειας. Ωστόσο, έχει αναφερθεί προσβολή της καρδιάς περίπου στο 4% των ασθενών με νόσο όψιμης έναρξης.

Οι ασθενείς με νόσο καθυστερημένης έναρξης συνήθως πάσχουν από προϊούσα μυοπάθεια, κατά κύριο λόγο στους εγγύς μύες της ζώνης της πυέλου και του ώμου, καθώς και από προσβολή του αναπνευστικού σε ποικίλο βαθμό, παθήσεις οι οποίες εξελίσσονται τελικά σε σοβαρή αναπηρία και/ή ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης. Η χρονική εξέλιξη της επιδείνωσης της νόσου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και δεν μπορεί να προβλεφθεί, με ορισμένους ασθενείς να εμφανίζουν ταχεία επιδείνωση της λειτουργίας των σκελετικών και αναπνευστικών μυών, η οποία οδηγεί σε απώλεια κινητικότητας και σε αναπνευστική ανεπάρκεια, άλλους ασθενείς να εμφανίζουν διαχωρισμό στην επιδείνωση της προσβολής των σκελετικών και των αναπνευστικών μυών, και άλλους στους οποίους η εξέλιξη της επιδείνωσης της νόσου δεν είναι τόσο ταχεία.

Μηχανισμός δράσης

Θεωρείται ότι το Myozyme επαναφέρει τη λυσοσωμική δραστηριότητα της GAA, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση ή την αποκατάσταση της λειτουργίας του καρδιακού και των σκελετικών μυών (συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών μυών). Λόγω της επίδρασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και του μεγέθους του ενζύμου, δεν είναι πιθανή η πρόσληψη της αλγλυκοσιδάσης άλφα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βρεφική νόσος του Pompe. Κλινική δοκιμασία σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών ή λιγότερο

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Myozyme αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική βασική δοκιμή (pivotal trial) με έλεγχο ιστορικού σε 18 ασθενείς με τη βρεφική νόσο, οι οποίοι δεν χρειάζονταν αναπνευστική υποστήριξη, ηλικίας 6 μηνών ή μικρότερης κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς της ομάδας ιστορικού χωρίς θεραπεία, προσομοίαζαν στον πληθυσμό της βασικής μελέτης και προήλθαν από μια αναδρομική μελέτη της πορείας της νόσου σε ασθενείς (n=42) με τη βρεφική νόσο του Pompe. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 20 mg/kg είτε 40 mg/kg άπαξ κάθε δύο εβδομάδες, επί μια περίοδο 52 εβδομάδων. Μετά από τουλάχιστον 52 εβδομάδες, 16 από τους 18 ασθενείς εντάχθηκαν σε μία μελέτη παράτασης ώστε να λάβουν συνεχόμενη θεραπεία στην ίδια δόση για συνολική διάρκεια μέχρι τρία έτη (150 εβδομάδες).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που ήταν εν ζωή και δεν έφεραν επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη. Ωστόσο, η επιβίωση χωρίς επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη δεν είχε καταγραφεί στην ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία και δεν ήταν δυνατή η σύγκριση αυτού του τελικού σημείου. Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, επιβίωσαν και οι 18 ασθενείς που έλαβαν Myozyme, ενώ οι 15 από αυτούς τους 18 ασθενείς δεν χρειάστηκαν επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη. Αντιθέτως, 1 από τους 42 ασθενείς στην ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία επιβίωσε έως τους 18 μήνες. Δύο ασθενείς απεβίωσαν και δεν συμμετείχαν στη μελέτη παράτασης. Μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας, όλοι οι 16 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη παράτασης επιβίωσαν και 10 από τους 16 ασθενείς δεν χρειάστηκαν επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη. Στο τέλος της μελέτης (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 60 έως 150 εβδομάδες, με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης 119 εβδομάδες) 14 από τους 16 ασθενείς επιβίωσαν και 9 από τους 16 ασθενείς επιβίωσαν και δεν χρειάστηκαν επεμβατική

αναπνευστική υποστήριξη. Ένας ακόμη ασθενής απεβίωσε μετά το τέλος της μελέτης και ένας ακόμη μετά την αποχώρηση του από τη μελέτη.

Η σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης από το χρόνο της διάγνωσης σε σχέση με την ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία πραγματοποιήθηκε μέσω μιας ανάλυσης παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox. Οι ασθενείς που έλαβαν Myozyme εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με την επιβίωση στην ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία.(βλέπε πίνακα 2).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα του τελικού σημείου επιβίωσης με χρήση του μοντέλου παλινδρόμησης Cox

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία	Σύγκριση ιστορικού αναφοράς	Τελικό σημείο	Αναλογία κινδύνου θεραπευτικής δράσης	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	Τιμή p
N=18	N=42	Επιβίωση	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001
<p>Σημείωση: Τα αποτελέσματα προέρχονται από μια ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox, η οποία περιλαμβάνει τη θεραπεία ως συμμεταβλητή που ποικίλλει με το χρόνο, καθώς επίσης την ηλικία κατά τη διάγνωση και την ηλικία κατά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας ίσης ή κάτω των 6 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς στην ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία γεννήθηκαν το 1993 ή αργότερα.</p>					

Οι ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες της καρδιομυοπάθειας βελτιώθηκαν, με βάση τη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας (LVM). Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, τα διαθέσιμα δεδομένα και των 14 ασθενών παρουσίασαν μείωση του LVM από τη γραμμή βάσης το οποίο κυμάνθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων σε 3 από τους 14 ασθενείς. Μετά τον πρώτο χρόνο (64 έως και 130 εβδομάδες) θεραπείας παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση του LVM σε 8 ασθενείς. Μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας υπήρχαν διαθέσιμες εκτιμήσεις LVM για 8 ασθενείς, από τους οποίους οι 5 παρουσίασαν μείωση εντός των φυσιολογικών ορίων.

Σύμφωνα με την εξαρτώμενη από την ηλικία βαθμολογία κινητικής απόδοσης της κλίμακας Alberta (AIMS), 7 από τους 18 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση κατά τη μελέτη και μπορούσαν να περπατήσουν ανεξάρτητοι κατά την τελευταία αξιολόγηση της μελέτης (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 52 έως 130 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 94 εβδομάδων). Κατά τη μελέτη ακόμη 4 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της κινητικής λειτουργίας και μπορούσαν να καθίσουν ανεξάρτητοι κατά την τελευταία αξιολόγηση της μελέτης (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 78 έως 130 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 110 εβδομάδων), παρόλο που δεν μπορούσαν να κάνουν λειτουργική χρήση των ποδιών τους. Οι υπόλοιποι 7 ασθενείς δεν παρουσίασαν σημαντική κλινική βελτίωση στην κινητικότητα ή δεν μπόρεσαν να διατηρήσουν την όποια κινητική βελτίωση παρουσίασαν και κατά την τελευταία αξιολόγηση της μελέτης παρουσίασαν περιορισμένη κινητική λειτουργία (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονταν από 52 έως 142 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 103 εβδομάδων).

Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας 14 από τους 18 ασθενείς (77,8%) είχαν διατηρήσει ή βελτιώσει το ποσοστό αντιστοιχίας ηλικίας-βάρους (πάνω από το 3^ο ποσοστό), 14 από τους 15 ασθενείς (93,3%) βρίσκονταν πάνω από το 3^ο ποσοστό όσον αφορά το μήκος και 12 από τους 15 ασθενείς (80,0%) βρίσκονταν πάνω από το 3^ο ποσοστό όσον αφορά την περίμετρο κεφαλής. Κατά τον δεύτερο χρόνο θεραπείας 15 από τους 17 ασθενείς παρουσίασαν περαιτέρω βελτίωση του ποσοστού αντιστοιχίας ηλικίας-βάρους (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 78 έως 142 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 111 εβδομάδων), 10 από τους 16 ασθενείς παρουσίασαν περαιτέρω βελτίωση όσον αφορά την αντιστοιχία ηλικίας-μήκους (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 90 έως 130 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα περίοδο μεταπαρακολούθησης διάρκειας 113 εβδομάδων) και 11 από τους 15 ασθενείς παρουσίασαν περαιτέρω βελτίωση όσον αφορά την αντιστοιχία ηλικίας-περιμέτρου κεφαλής (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 90 έως 130 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 110 εβδομάδων). Στις 104 εβδομάδες θεραπείας και οι 13 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα παρουσίασαν διατήρηση ή βελτίωση στην αντιστοιχία ηλικίας-βάρους (πάνω από το 3^ο ποσοστό), και οι 12 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα βρίσκονταν πάνω από το 3^ο ποσοστό όσον αφορά το μήκος και τέλος και οι 12 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα βρίσκονταν πάνω από το 3^ο ποσοστό όσον αφορά την περίμετρο κεφαλής.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων δόσεων, αναφορικά με την επιβίωση, την επιβίωση χωρίς επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη, την επιβίωση χωρίς κανενός είδους αναπνευστική υποστήριξη, τη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας (LVM), τη βελτίωση των παραμέτρων σωματικής ανάπτυξης και την επίτευξη κινητικών οροσήμων. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, συνιστάται η δόση των 20 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες.

Η βρεφική νόσος του Pompe. Κλινική δοκιμασία σε ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 3,5 ετών
 Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Myozyme αξιολογήθηκαν επίσης σε μια δεύτερη ανοικτή κλινική δοκιμή, σε 21 ασθενείς που έπασχαν κυρίως από μια μη χαρακτηριστική μορφή της βρεφικής νόσου του Pompe, ηλικίας από 6 μηνών έως 3,5 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς ελάμβαναν 20 mg/kg Myozyme άπαξ κάθε δύο εβδομάδες, επί 52 εβδομάδες εκτός από 8 ασθενείς που ελάμβαναν 40 mg/kg μετά από 26 τουλάχιστον εβδομάδες θεραπείας. Μετά από 52 εβδομάδες όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία για συνολική διάρκεια μεγαλύτερη των 3 ετών (168 εβδομάδες με ένα μέσο διάστημα 121 εβδομάδες).

Το κύριο τελικό σημείο της βασικής δοκιμής ήταν το ποσοστό των ασθενών που ήταν εν ζωή. Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, 16 από τους 21 ασθενείς (76,2%) που έλαβαν θεραπεία με Myozyme ήταν εν ζωή. Μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας, 14 από τους 21 ασθενείς (66,7%) ήταν εν ζωή και 1 ασθενής ήταν εν ζωή αλλά αποχώρησε από τη μελέτη. Τα ποσοστά αυτά διατηρήθηκαν έως το τέλος της μελέτης (με τις ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 1 έως 168 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 109 εβδομάδων). Στην ιστορική ομάδα πληθυσμού, 5 από τους 47 ασθενείς (10,6%) για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα, ήταν εν ζωή στην ηλικία των 30 μηνών (2,5 ετών).

Η επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συγκρίθηκε με την επιβίωση σε μια παρόμοια ομάδα ιστορικού, οι ασθενείς της οποίας δεν έλαβαν θεραπεία, με χρήση μιας ανάλυσης παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα για το τελικό σημείο επιβίωσης με χρήση του μοντέλου παλινδρόμησης Cox

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία	Σύγκριση ιστορικού αναφοράς	Τελικό σημείο	Αναλογία κινδύνου θεραπευτικής δράσης	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	Τιμή p
N=21	N=48	Επιβίωση	0,301	(0,112, 0,804)	0,0166
Σημείωση: Τα αποτελέσματα προέρχονται από μια ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου του Cox, η οποία περιλαμβάνει τη θεραπεία ως συμμεταβλητή που ποικίλλει με το χρόνο, καθώς επίσης την ηλικία κατά τη διάγνωση και την ηλικία κατά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 μηνών έως 3,5 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς στην ομάδα ιστορικού χωρίς θεραπεία γεννήθηκαν το 1995 ή αργότερα.					

Επιπρόσθετα δεδομένα αποτελεσματικότητας κατέδειξαν ότι από τους 16 ασθενείς που δεν χρειάζονταν επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη κατά την αρχική επίσκεψη, οι επτά συνέχισαν να μην χρειάζονται υποστήριξη μετά από 104 εβδομάδες θεραπείας. Οι 9 ασθενείς που απέμειναν είτε απεβίωσαν (5 ασθενείς) ή βρέθηκαν να εξαρτώνται από επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη (4 ασθενείς). Και οι 5 ασθενείς που χρειάζονταν επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη κατά την αρχική επίσκεψη συνέχισαν να τη χρειάζονται καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (4 ασθενείς επιβίωσαν μετά την εβδομάδα 104 και ένας ασθενής απεβίωσε).

Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας το LVM μειώθηκε από τη γραμμή βάσης στους 12 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα και κυμάνθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων σε 6 από τους 12 ασθενείς. Μετά τον πρώτο χρόνο (58 έως 168 εβδομάδες) θεραπείας το LVM μειώθηκε περαιτέρω σε 9 από τους 12 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα. Στις 104 εβδομάδες θεραπείας υπήρχαν αξιολογήσεις LVM για 10 ασθενείς από τους οποίους οι 9 παρουσίασαν μείωση εντός των φυσιολογικών ορίων.

Μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας, 3 από τους 8 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα παρουσίασαν βελτίωση της κινητικής λειτουργίας πάνω από τη γραμμή βάσης, σύμφωνα με τις αρχικές βαθμολογίες και τις εξαρτώμενες από την ηλικία βαθμολογίες από τη γραμμή βάσης στην κλίμακα AIMS. Από τους 11 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα οι 6 συνέχισαν να εμφανίζουν κινητική βελτίωση και πέρα από την 52^η εβδομάδα (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 58 έως 168 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 121 εβδομάδων), μεταξύ των οποίων 3 ασθενείς με περιπατητική ικανότητα και 3 ασθενείς μόνο με λειτουργικές ικανότητες καθίσματος κατά την τελευταία αξιολόγηση της μελέτης. Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς δεν παρουσίασαν σημαντική αλλαγή στην κινητική τους βελτίωση πέραν της 52^{ης} εβδομάδας (με ατομικές διάρκειες θεραπείας για κάθε ασθενή που κυμαίνονται από 104 έως 168 εβδομάδες και με ένα μέσο διάστημα μεταπαρακολούθησης διάρκειας 140 εβδομάδων), μεταξύ των οποίων 4 ασθενείς που δεν παρουσίασαν σημαντικές κινητικές ικανότητες σε καμία από τις θέσεις που αξιολογήθηκαν και 1 ασθενής μόνο που εμφάνισε λειτουργικές ικανότητες καθίσματος κατά την τελευταία αξιολόγηση της μελέτης.

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με βρεφική νόσο του Pompe, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Myozyme, παρουσίασαν βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, καθώς και σταθεροποίηση ή βελτίωση των παραμέτρων σωματικής ανάπτυξης. Ωστόσο, η ανταπόκριση όσον αφορά την κινητική και την αναπνευστική λειτουργία εμφάνισε μεγαλύτερες διακυμάνσεις.

Οι ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe που εμφάνισαν βελτίωση της κινητικής ικανότητας, είχαν καλύτερη διατήρηση της κινητικής λειτουργίας και μικρότερη συγκέντρωση γλυκογόνου στον τετρακέφαλο μυ κατά την αρχική επίσκεψη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών με καλύτερη κινητική έκβαση εμφανίζει σταθερότητα ή βελτίωση των παραμέτρων σωματικής ανάπτυξης (βάρους) ενώ, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, ανεξάρτητα από την κινητική έκβαση ή τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική επίσκεψη, εμφανίζουν αναστροφή της καρδιομυοπάθειας, όπως αυτή υπολογίζεται από τις αλλαγές στη βαθμολογία Z του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVM).

Το σύνολο των δεδομένων υποδεικνύει ότι η γρήγορη διάγνωση και θεραπεία σε ένα πρώιμο στάδιο της νόσου πιθανόν να είναι ιδιαίτερα σημαντικές, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή έκβαση στους ασθενείς με τη βρεφική μορφή της νόσου.

Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε IOPD

Η χρήση ΙΤΙ και αλγλυκοσιδάσης άλφα έχει αξιολογηθεί σε 1 κλινική μελέτη και μία αναδρομική επανεξέταση φακέλων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγουμένως ERT κατά το χρόνο έναρξης της θεραπείας, καθώς και σε 1 κλινική μελέτη ασθενών που λάμβαναν ήδη αλγλυκοσιδάση άλφα κατά το χρόνο έναρξης της ΙΤΙ.

Σε μία αναδρομική επανεξέταση φακέλων στο Duke Center εντοπίστηκαν 21 CRIM-αρνητικοί ασθενείς με IOPD, από τους οποίους οι 19 δεν είχαν λάβει προηγουμένως ERT κατά το χρόνο έναρξης της ΙΤΙ. Από τους 21 ασθενείς, οι 16 επέζησαν έως το τέλος αυτής της μελέτης, με διάμεσο χρόνο από την έναρξη της ERT έως την τελευταία αξιολόγηση 44,6 μηνών (εύρος: 5,7 έως 105,47). Πέντε ασθενείς κατέληξαν λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας και εξέλιξης της νόσου, όλοι τους πρωτοθεραπευόμενοι με ERT κατά το χρόνο έναρξης της θεραπείας ERT+ΙΤΙ. Οι νεότεροι ασθενείς που διαγνώστηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία πρώιμα, οι οποίοι έλαβαν ΙΤΙ ταυτόχρονα με την έναρξη της ERT, είχαν μία τάση για καλύτερο ποσοστό επιβίωσης από τους ασθενείς που έλαβαν παρόμοιο σχήμα σε μεταγενέστερη ηλικία. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι η προφυλακτική ΙΤΙ προλαμβάνει ή μειώνει την εμφάνιση αντισωμάτων έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα με την πάροδο του χρόνου, κάτι που μπορεί να διατηρήσει το κλινικό όφελος της ERT και να βελτιώσει την επιβίωση σε CRIM-αρνητικούς ασθενείς με IOPD.

Η μορφή καθυστερημένης έναρξης της νόσου του Pompe, πιλοτική κλινική δοκιμή

Η ασφάλεια και η δραστηριότητα του Myozyme αξιολογήθηκε με μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από placebo μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 90 ασθενείς με καθυστερημένης έναρξης

νόσο του Pompe, η ηλικία των οποίων κυμαίνονταν από 10 έως 70 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας, ενώ όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν για πρώτη φορά σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και λάμβαναν για 78 εβδομάδες (18 μήνες) είτε 20 mg/kg Myozyme (n=60) είτε placebo (n=30) άπαξ κάθε δύο εβδομάδες.

Οι δεύτερες κύριες εκτιμήσεις έκβασης της δραστηριότητας ήταν η διανύσιμη απόσταση με τα πόδια (μέτρα) εντός 6 λεπτών (Δοκιμασία Βάδισης 6 λεπτών, 6MWT) και η επί τοις εκατό FVC (Εκπνεόμενη Ζωτική Χωρητικότητα) σε καθιστή θέση. Μετά από 78 εβδομάδες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Myozyme σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν placebo, εμφάνισαν βελτίωση στην απόσταση που μπορούσαν να διανύσουν με τα πόδια, όπως αυτή μετρήθηκε με το 6MWT και σταθεροποίηση της πνευμονικής λειτουργίας όπως μετρήθηκε από τον προβλεπόμενο % FVC. Στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με το Myozyme, η απόσταση που μπορούσαν να διανύσουν με τα πόδια σε 6 λεπτά αυξήθηκε κατά μέσο όρο 15,0 μέτρα, ενώ στους ασθενείς του placebo μειώθηκε κατά μέσο όρο 7,5 μέτρα, υποδηλώνοντας στατιστικά σημαντική επίδραση της θεραπείας του Myozyme σε σύγκριση με το placebo (p=0,0283). Η % προβλεπόμενη FVC μεταβλήθηκε κατά μέσο όρο 0,0 για τους ασθενείς του Myozyme και μειώθηκε κατά μέσο όρο 3% για τους ασθενείς του placebo, υποδηλώνοντας στατιστικά σημαντική επίδραση της θεραπείας (p=0,0026). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Μεταβολή από την γραμμή αναφοράς: εκβάσεις δραστηριότητας στην ελεγχόμενη από placebo μελέτη

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
6λεπτη Δοκιμασία Διανύσιμης Απόστασης με τα Πόδια (μέτρα)			
Γραμμή αναφοράς πριν την θεραπεία	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78 ^η εβδομάδα/Τελευταία Μέτρηση	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Μεταβολή από την Γραμμή Αναφοράς την 78 ^η Εβδομάδα/Τελευταία Μέτρηση*	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Δοκιμασία Wilcoxon-Mann- Whitney	τιμή p	0,0283	
Εκπνεόμενη Ζωτική Χωρητικότητα (Ποσοστό της προβλεπόμενης φυσιολογικής)			
Γραμμή αναφοράς πριν την θεραπεία	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78 ^η εβδομάδα/Τελευταία Μέτρηση	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Μεταβολή από την Γραμμή Αναφοράς την 78 ^η Εβδομάδα/Τελευταία Μέτρηση*	Μέσος όρος ± τ.α. Διάμεσος	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Δοκιμασία Wilcoxon-Mann- Whitney	τιμή p	0,0026	
*Ένας ασθενής χωρίς δεδομένα μετά την γραμμή αναφοράς εξαιρέθηκε από τις αναλύσεις.			

Καθυστερημένη έναρξη της νόσου του Pompe, άλλες κλινικές δοκιμές και αναλύσεις
Διεξήχθησαν τρεις ανεξάρτητες, ανοιχτές, ενός σκέλους, χορηγούμενες από ανεξάρτητο ερευνητή, μελέτες με Myozyme:

- Μία μελέτη στην Ιταλία με εισαγωγή 74 ασθενών με καθυστερημένη έναρξη της νόσου και παρακολούθηση μέχρι 48 μήνες.
- Μία μελέτη στη Γερμανία με εισαγωγή 38 ασθενών με καθυστερημένη έναρξη της νόσου και παρακολούθηση για 36 μήνες.
- Μία μελέτη στην Ολλανδία με εισαγωγή 69 ασθενών με καθυστερημένη έναρξη της νόσου και διάμεση παρακολούθηση 23 μηνών.

Οι τρεις αυτές μελέτες με το Myozyme (με παρακολούθηση τουλάχιστον 3 ετών σε 2 μελέτες και διάμεσου χρόνου 23 μηνών στην άλλη μελέτη) υποδηλώνουν σταθεροποίηση ή βελτίωση της κινητικής λειτουργίας και σταθεροποίηση της πνευμονικής λειτουργίας

Στην προαναφερθείσα μελέτη σε 69 ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου στην Ολλανδία, το Myozyme έδειξε βελτίωση στη μυϊκή δύναμη ασθενών. Ωστόσο, η μυϊκή λειτουργικότητα βελτιώθηκε μόνο σε ασθενείς που δεν χρειάζονται αναπηρικό καροτσάκι και σε αυτούς με λιγότερο έντονη μυϊκή αδυναμία.

Σε δύο επιπλέον ανοιχτές κλινικές δοκιμές με Myozyme, με παρακολούθηση 24 μηνών, δέκα ασθενείς με καθυστερημένη έναρξη της νόσου του Pompe, οι οποίοι ήταν σε σοβαρή κατάσταση (μέτρια έως σοβαρή κινητική αναπηρία και μηχανική υποστήριξη αναπνοής), έδειξαν κυμαινόμενη απόκριση στις μετρήσεις της κινητικής και αναπνευστικής λειτουργίας, κυρίως με τη μορφή ήπιας βελτίωσης (AGLU03105, AGLU04107).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Myozyme αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή κλινική δοκιμή σε 5 ασθενείς με καθυστερημένη εμφάνιση της νόσου του Pompe, ηλικίας 5 έως 15 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας AGLU02804. Οι ασθενείς ελάμβαναν 20 mg/kg Myozyme άπαξ κάθε δύο εβδομάδες, επί 26 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ήταν πλήρως περιπατητικοί και μόνον ένας από αυτούς χρειάστηκε κάποιας μορφής αναπνευστικής υποστήριξης (1 ασθενής χρειαζόταν μη επεμβατική αναπνευστική συσκευή κατά τη διάρκεια της νύχτας). Από τους 3 ασθενείς με σημαντική πνευμονική προσβολή κατά την επίσκεψη διαλογής/την αρχική επίσκεψη [το ποσοστό προβλεπόμενης ζωτικής χωρητικότητας, ταχέως εκπνεόμενης (FVC), σε καθιστή θέση, κυμαινόταν μεταξύ 58-67%], οι δύο κατέδειξαν κλινικά σημαντική βελτίωση της FVC στην καθιστή θέση (+11,5% και +16,0%), έως την εβδομάδα 26. Η αξιολόγηση της κινητικής λειτουργίας έδωσε ανόμοια αποτελέσματα.

Δέκα ασθενείς ηλικίας 9-54 ετών, με προχωρημένη νόσο του Pompe όψιμης έναρξης [δηλαδή καθηλωμένοι σε αναπηρική πολυθρόνα (οι 10 στους 10) και εξαρτώμενοι από αναπνευστική συσκευή (οι 9 στους 10)] υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 20-40 mg/kg αλγλυκοσιδάσης άλφα άπαξ κάθε δύο εβδομάδες, σε προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης, επί διάφορες χρονικές περιόδους που κυμαίνονταν από 6 μήνες έως 2,5 έτη. Τα οφέλη που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς αναφορικά με την πνευμονική λειτουργία περιελάμβαναν μια κλινικά σημαντική βελτίωση της FVC ίση με 35% σε έναν ασθενή, καθώς και σημαντική μείωση των ωρών χρήσης της επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης σε 2 από τους ασθενείς. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν οφέλη από τη θεραπεία, αναφορικά με την κινητική λειτουργία, όπως η ανάκτηση απολεσθέντων κινητικών ικανοτήτων. Μόνον ένας από τους ασθενείς δε χρειαζόταν πλέον υποστήριξη σε αναπηρική πολυθρόνα. Αυτή η ομάδα ασθενών εμφάνισε επίσης διαφορετικές ανταποκρίσεις αναφορικά με την κινητική λειτουργία.

Μητρώο «Pompe Registry»

Συνιστάται στους ιατρούς και τους νοσηλευτές να εγγράφουν τους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Pompe στην ιστοσελίδα www.PompeRegistry.com. Τα δεδομένα των ασθενών σε αυτό το μητρώο θα συλλέγονται ανώνυμα. Στόχοι του μητρώου «Pompe Registry» είναι η κατανόηση της νόσου του Pompe και η παρακολούθηση των ασθενών και της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με την πάροδο του χρόνου, με τελικό σκοπό τη βελτίωση της κλινικής έκβασης για αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βρεφικής έναρξης νόσος του Pompe

Σε μια βασική δοκιμή που περιελάμβανε 18 ασθενείς, αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα σε 15 ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe (όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 6 μηνών κατά την έναρξη της θεραπείας), οι οποίοι έλαβαν δόσεις 20 mg/kg ή 40 mg/kg αλγλυκοσιδάσης άλφα, σε έγχυση διάρκειας περίπου 4 έως 6,5 ωρών, αντίστοιχα.

Κατανομή και αποβολή

Μετά την πρώτη και την έκτη έγχυση του Myozyme, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κυμαινόταν από 178,2 έως 263,7 $\mu\text{g/ml}$ για τις ομάδες δόσης των 20 mg/kg και των 40 mg/kg, αντίστοιχα. Το μέσο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο (AUC_{∞}) κυμαινόταν από 977,5 έως 1872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ώρα/ml}$ για τις ομάδες δόσης των 20 mg/kg και των 40 mg/kg. Η μέση κάθαρση πλάσματος (CL) ήταν 21,4 ml/ώρα/kg και ο μέσος όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση (V_{ss}) ήταν 66,2 ml/kg και για τις δύο ομάδες δόσης, με μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών, κατά 15% και 11%, αντίστοιχα. Η μέση ημιπερίοδος για την απομάκρυνση από το πλάσμα ($t_{1/2}$) ήταν 2,75 ώρες για τις δύο ομάδες δόσης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική ήταν ανάλογη με τη δόση και δε μεταβλήθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα αξιολογήθηκε επίσης σε μια ξεχωριστή δοκιμή σε 21 ασθενείς με βρεφική νόσο του Pompe (ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 3,5 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας), οι οποίοι έλαβαν δόσεις 20 mg/kg αλγλυκοσιδάσης άλφα. Σε 12 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία, το AUC_{∞} και η C_{max} ήταν περίπου αντίστοιχα με τις τιμές που παρατηρήθηκαν για την ομάδα δόσης των 20 mg/kg της βασικής μελέτης. Ο χρόνος $t_{1/2}$ των 2-3 ωρών ήταν επίσης παρόμοιος σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Καθυστερημένης έναρξης νόσος του Pompe

Η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα αξιολογήθηκε σε μια δοκιμή σε 5 ασθενείς με νόσο όψιμης έναρξης, ηλικίας 6-15 ετών, οι οποίοι ελάμβαναν 20 mg/kg αλγλυκοσιδάσης άλφα άπαξ κάθε δύο εβδομάδες. Δεν υπήρξαν διαφορές στο προφίλ φαρμακοκινητικής της αλγλυκοσιδάσης άλφα στους συγκεκριμένους έφηβους ασθενείς με νόσο καθυστερημένης έναρξης, σε σύγκριση με τους ασθενείς βρεφικής έναρξης.

Η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα μελετήθηκε με την πληθυσμιακή ανάλυση 32 ασθενών με τη νόσο του Pompe καθυστερημένης έναρξης που συμμετείχαν στην τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, και η ηλικία τους κυμαίνονταν από 21 έως 70 ετών, και οι οποίοι λάμβαναν 20 mg/kg Myozyme άπαξ κάθε δύο εβδομάδες. Τα AUC_{∞} και C_{max} ήταν παρόμοια στις επισκέψεις των εβδομάδων 0, 12 και 52, υποδηλώνοντας ότι η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα δεν ήταν χρονοεξαρτώμενη (Πίνακα 5).

Κατανομή και αποβολή

Πίνακας 5: Η φαρμακοκινητική της αλγλυκοσιδάσης άλφα μετά από μονήρη δόση και μετά από 12 και 52 εβδομάδες θεραπείας

Παράμετρος	Εβδομάδα 0	Εβδομάδα 12	Εβδομάδα 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1158	919 \pm 1154	896 \pm 1154
Δραστηκός χρόνος ημιζωής (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ότι τα αντισώματα IgG έναντι της αλγλυκοσιδάσης άλφα επιδρούν στην φαρμακοκινητική της. Στους 5 ασθενείς που ήταν θετικοί στην αναστολή της κυτταρικής πρόσληψης του ενζύμου, παρατηρήθηκε υψηλότερος μέσος όρος κάθαρσης, χαμηλότερη μέση AUC_∞ και χαμηλότερη μέση C_{max}. Ωστόσο, δεν υπήρχε κανένας εμφανής συσχετισμός μεταξύ αναστολής της πρόσληψης και τα δεύτερα κύρια τελικά σημεία δραστηριότητας (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μεμονωμένης δόσης και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά δυσμενή ευρήματα στην εμβρυακή ανάπτυξη από την μελέτη της εμβρυακής ανάπτυξης σε ποντικούς και κουνέλια, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά δυσμενή ευρήματα σε μελέτη για την γονιμότητα και την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ποντικούς. Στη μελέτη της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κουνέλια, μετά τη χορήγηση του Myozyme (10-40 mg/kg/ημέρα) και τη συγχορήγηση διφαινυδραμίνης, παρατηρήθηκε αύξηση των περιπτώσεων αποβολών και πρόωρων γεννήσεων, η οποία σχετίστηκε με τη θεραπεία. Το αποτέλεσμα αυτό αποδίδεται εν μέρει στην μητρική τοξικότητα, καθότι παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην κατανάλωση τροφής και την πρόσληψη σωματικού βάρους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Δισόξινο φωσφορικό μονοϋδρικό νάτριο (E339)
Φωσφορικό επταϋδρικό νάτριο (E339)
Πολυσορβικό 80 (E433)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την αραίωση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του έτοιμου για χρήση προϊόντος επί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, όταν φυλάσσεται προστατευμένο από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

50 mg κόνεως σε φιαλίδιο (ύαλος τύπου 1) με πόμα εισχώρησης (από σιλικονιωμένο βουτύλιο) και σφράγισμα (από αλουμίνιο) με αποσπώμενο πόμα (από πλαστικό). Συσκευασίες του 1, των 10 ή των 25 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Myozyme πρέπει να ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ, στη συνέχεια να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση και έπειτα να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η ανασύσταση και η αραιώση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Εξαιτίας της πρωτεϊνικής φύσης του προϊόντος, πιθανόν να σχηματιστούν σωματίδια στο ανασυσταθέν διάλυμα και στους τελικούς σάκους έγχυσης. Επομένως, για τη χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε σειρά ένα φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης, των 0,2 μικρομέτρων. Έχει δειχθεί ότι η χρήση ενός φίλτρου των 0,2 μικρομέτρων σε σειρά αφαιρεί τα ορατά σωματίδια χωρίς να προκαλεί εμφανή απώλεια πρωτεΐνης ή δραστηκότητας.

Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που θα ανασυσταθούν, με βάση το δοσολογικό σχήμα κάθε ασθενούς (mg/kg), και αφαιρέστε τα απαιτούμενα φιαλίδια από το ψυγείο, ώστε να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 30 λεπτά). Κάθε φιαλίδιο Myozyme προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική

Ανασύσταση

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου των 50 mg Myozyme γίνεται με 10,3 ml ενέσιμου ύδατος. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ στάγδην, με αργό ρυθμό, στα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην πάστα του λυοφιλοποιημένου υλικού. Γείρετε και στρέψτε απαλά κάθε φιαλίδιο. Μην αναστρέψετε, μην αναδεύετε και μην ανακινείτε ζωηρά το φιαλίδιο. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει όγκο 10,5 ml και περιέχει 5 mg/ml. Το διάλυμα είναι διαφανές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, και πιθανόν να περιέχει σωματίδια με τη μορφή λεπτών, λευκών νημάτων ή διαφανών ινών. Επιθεωρήστε αμέσως τα ανασυσταθέντα φιαλίδια για τυχόν σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό. Εάν, μετά τον άμεσο έλεγχο, παρατηρήσετε ξένα σωματίδια διαφορετικά από εκείνα που περιγράφηκαν παραπάνω, ή εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, μην το χρησιμοποιήσετε. Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι περίπου 6,2.

Μετά την ανασύσταση, συνιστάται να αραιώσετε αμέσως τα φιαλίδια (βλέπε παρακάτω).

Αραίωση

Όταν ανασυσταθεί όπως περιγράφηκε παραπάνω, το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο περιέχει 5 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα ανά ml. Ο ανασυσταθείς όγκος επιτρέπει την ακριβή λήψη 10,0 ml (τα οποία ισοδυναμούν με 50 mg) από κάθε φιαλίδιο. Η ποσότητα αυτή θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω ως εξής: Αφαιρέστε αργά το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο μέχρις ότου λάβετε την κατάλληλη δόση, ανάλογα με τον ασθενή. Η συνιστώμενη τελική συγκέντρωση της αλγλυκοσιδάσης άλφα στους σάκους έγχυσης κυμαίνεται από 0,5 mg/ml έως 4 mg/ml. Αφαιρέστε τον όγκο του αέρα από το σάκο έγχυσης. Επίσης, αφαιρέστε έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml(0,9%) για έγχυση ίσο προς τον όγκο του ανασυσταθέντος Myozyme από το οποίο πρόκειται να αντικατασταθεί. Εγχύστε αργά το ανασυσταθέν Myozyme απευθείας μέσα στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αναστρέψτε ή μαλάξτε απαλά το σάκο έγχυσης προκειμένου να αναμείξετε το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε ζωηρά και μην αναδεύετε υπερβολικά το σάκο έγχυσης.

Το τελικό διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά την παρασκευή του.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/333/001-003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαρτίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Μαρτίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Genzyme Corporation 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής.

Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΚΥΤΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myozyme 50 mg, κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Αλγλυκοσιδάση άλφα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 5 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα/ml και, μετά την αραιώση, η συγκέντρωση κυμαίνεται από 0,5 mg έως 4 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Μαννιτόλη (E421)

Δισόξινο φωσφορικό μονοϋδρικό νάτριο (E339)

Φωσφορικό επταϋδρικό νάτριο (E339)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιαλίδιο

κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

10 φιαλίδια

κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

25 φιαλίδια

κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την αραίωση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του έτοιμου για χρήση προϊόντος επί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, όταν φυλάσσεται προστατευμένο από το φως.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Myozyme 50 mg, κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Αλγλυκοσιδάση άλφα
Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Genzyme Europe B.V. – NL

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Myozyme 50 mg, κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση αλγλυκοσιδάση άλφα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Myozyme και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Myozyme
3. Πώς χορηγείται το Myozyme
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Myozyme
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Myozyme και ποια είναι η χρήση του

Το Myozyme χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων, παιδιών και εφήβων όλων των ηλικιών με επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου του Pompe.

Οι ασθενείς με νόσο του Pompe έχουν χαμηλά επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται άλφα-γλυκοσιδάση. Το ένζυμο αυτό βοηθά το σώμα να ελέγχει τα επίπεδα του γλυκογόνου (ένας τύπος υδατάνθρακα). Το γλυκογόνο παρέχει στο σώμα ενέργεια, αλλά στη νόσο του Pompe τα επίπεδα γλυκογόνου μπορεί να είναι πολύ αυξημένα.

Το Myozyme περιέχει ένα τεχνητό ένζυμο που ονομάζεται αλγλυκοσιδάση άλφα– αυτό μπορεί να υποκαταστήσει το φυσικό ένζυμο το οποίο λείπει στη νόσο του Pompe.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Myozyme

Μην χρησιμοποιείτε το Myozyme:

Σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας) στην αλγλυκοσιδάση άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) και η εκ νέου χορήγηση του φαρμάκου δεν ήταν επιτυχής. Τα συμπτώματα των απειλητικών για τη ζωή αλλεργικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, χαμηλή αρτηριακή πίεση, πολύ γρήγορο καρδιακό ρυθμό, δυσκολία στην αναπνοή, εμετό, οίδημα στο πρόσωπο, κνίδωση ή εξάνθημα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν ακολουθείτε θεραπεία με Myozyme, πιθανόν να εμφανίσετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση καθώς σας χορηγείται το φάρμακο ή κατά τις ώρες μετά την έγχυση. Μια τέτοια αντίδραση περιλαμβάνει διάφορα συμπτώματα όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, θωρακική δυσφορία, συσφιγτικό αίσθημα λαιμού, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών ή της γλώσσας (αγγειοοίδημα), κνίδωση, ζάλη, εξάνθημα, κνησμός του δέρματος, ναυτία, έμετος, βήχας και βροχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4 για μια επισκόπηση όλων των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση). Μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση ορισμένες φορές μπορεί να είναι πολύ σοβαρή. Εάν εμφανίσετε μια τέτοια αντίδραση, **θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον ιατρό σας**. Ο ιατρός σας πιθανόν να χρειαστεί να σας χορηγήσει προ-θεραπεία με φάρμακα για την πρόληψη αλλεργικής

αντίδρασης (π.χ. αντισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή) ή για την ανακούφιση του πυρετού (αντιπυρετικά).

Σε μελέτες, οι γιατροί χρησιμοποίησαν φάρμακα για να καταστείλουν το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να μειωθεί η παραγωγή αντισωμάτων. Επειδή πάσχετε από τη νόσο Pompe, υπάρχει κίνδυνος να εμφανιστεί σοβαρή λοίμωξη των αεραγωγών ή των πνευμόνων σας. Η χρήση αυτών των φαρμάκων για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος ενδέχεται να αυξήσει περαιτέρω αυτό τον κίνδυνο.

Εάν παρουσιάσετε σοβαρές ελκωτικές βλάβες του δέρματος, ενημερώστε τον ιατρό σας. Εάν παρουσιάσετε οίδημα των κάτω άκρων ή γενικευμένο οίδημα, ενημερώστε τον ιατρό σας. Ο ιατρός σας πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής του Myozyme και έναρξης κατάλληλης ιατρικής θεραπείας. Ο ιατρός σας πρέπει να εκτιμήσει τους κινδύνους και τα οφέλη από την επαναχορήγηση του Myozyme.

Άλλα φάρμακα και Myozyme

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός και γονιμότητα

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Myozyme σε εγκύους. Το Myozyme δεν θα πρέπει να σας χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Συνιστάται να διακόπτετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια χορήγησης του Myozyme. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή όταν χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα λίγο μετά την έγχυση του Myozyme, καθώς μπορεί να νιώσετε ζάλη.

Το Myozyme περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιάλη, δηλ. είναι στην ουσία «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Myozyme

Το Myozyme θα σας χορηγηθεί υπό την επίβλεψη ιατρού, ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Pompe.

Η δόση που λαμβάνετε βασίζεται στο σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δοσολογία του Myozyme είναι 20 mg ανά kg σωματικού βάρους. Θα σας χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η συνιστώμενη δοσολογία του Myozyme σε παιδιά και εφήβους είναι ίδια με των ενηλίκων.

Οδηγίες σωστής χρήσης

Το Myozyme χορηγείται μέσω ενστάλαξης μέσα στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Παρέχεται ως κόνις η οποία θα αναμειχθεί με αποστειρωμένο ύδωρ πριν να χορηγηθεί.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Myozyme από την κανονική

Δεν έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας του Myozyme.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Myozyme

Εάν παραλείψατε μια έγχυση, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου ή σύντομα μετά από αυτή («ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση»). Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση ήταν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. Αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή, συμπεριλαμβανομένων πολύ σοβαρών γενικευμένων και αναφυλακτικής καταπληξίας αλλεργικών αντιδράσεων, αναφέρθηκαν σε κάποιους ασθενείς. Στα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων περιλαμβάνονται χαμηλή αρτηριακή πίεση, πολύ γρήγορος καρδιακός ρυθμός, δυσκολία στην αναπνοή, εμετός, οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη ή στη γλώσσα, κνίδωση ή εξάνθημα. Ορισμένοι ασθενείς έχουν βιώσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση με τη μορφή συμπτωμάτων που μοιάζουν με γρίπη που διήρκεσαν λίγες ημέρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Εάν εμφανίσετε μια τέτοια αντίδραση, **παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας**. Ο γιατρός σας πιθανόν να χρειαστεί να σας χορηγήσει προ-θεραπεία με φάρμακα για την πρόληψη αλλεργικής αντίδρασης (π.χ. αντιισταμινικά και/ή κορτικοστεροειδή) ή για την ανακούφιση του πυρετού (αντιπυρετικά).

Πολύ συχνές: μπορεί να παρουσιαστούν σε περισσότερο από 1 στους 10 ανθρώπους

- Κνίδωση
- Εξάνθημα
- Αυξημένη καρδιακή συχνότητα
- Ερυθρίαση (στο πρόσωπο)
- Πυρετός ή αυξημένη θερμοκρασία σώματος
- Βήχας
- Αυξημένος ρυθμός αναπνοής
- Έμετος
- Χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα

Συχνές: μπορεί να παρουσιαστούν σε έως και 1 στους 10 ανθρώπους

- Ωχρότητα
- Αυξημένη ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- Μπλε χρωματισμός του δέρματος
- Ρίγη
- Ταραχή
- Τρόμος
- Κεφαλαλγία
- Αίσθηση νυγμών
- Πόνος ή τοπική αντίδραση στο σημείο της ενστάλαξης
- Ζάλη
- Ευερεθιστότητα
- Κνησμός του δέρματος
- Γαστροοισοφαγική διαταραχή χωρίς τάση για εμετό
- Οίδημα στο πρόσωπο, οίδημα στο λαιμό ή σοβαρό συνδυασμένο οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό και τη γλώσσα λόγω σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης
- Οίδημα στους βραχίονες και τα κάτω άκρα
- Ναυτία
- Δυσφορία στο στήθος
- Αίσθημα στένωσης στον λαιμό
- Διάρροια

- Κόπωση
- Μυαλγία
- Μυοσπασμοί
- Σοβαρές ελκωτικές δερματικές βλάβες
- Ερυθρότητα του δέρματος

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Οίδημα γύρω από τα μάτια
- Μη φυσιολογικούς ήχους κατά την αναπνοή, συμπεριλαμβανομένου ενός συριστικού ήχου
- Δυσκολία στην αναπνοή (συμπεριλαμβανομένου λαχανιάσματος)
- Κρύα άκρα (π.χ. χέρια, πόδια)
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Στένωση των αιμοφόρων αγγείων που προκαλεί μείωση της ροής του αίματος
- Ξαφνική συστολή των βρόγχων η οποία εμποδίζει τον αέρα που εισέρχεται στους πνεύμονες και εξέρχεται από αυτούς (βρογχόσπασμος)
- Αίσθηση θερμότητας
- Αυξημένη εφίδρωση
- Δακρύρροια
- Κηλίδες στο δέρμα
- Ανησυχία
- Συριγμός
- Μειωμένη καρδιακή συχνότητα
- Καρδιακή ανακοπή
- Πόνος στο στήθος (όχι στην καρδιά)
- Φλεγμονή της μεμβράνης που καλύπτει το βολβό του ματιού και το βλέφαρο
- Κοιλιακό άλγος
- Αρθραλγία
- Προσωρινή αναστολή ή ξαφνική παύση της αναπνοής
- Απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα
- Νεφρωσικό σύνδρομο: οίδημα των κάτω άκρων, γενικευμένο οίδημα και απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα
- Οίδημα και πάχυνση του δέρματος στο σημείο της έγχυσης σε περίπτωση διαρροής του προϊόντος εκτός των αιμοφόρων αγγείων

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V*. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Myozyme

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μετά την αραίωση, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του έτοιμου για χρήση προϊόντος επί 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, όταν φυλάσσεται προστατευμένο από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Myozyme

- Η δραστική ουσία είναι η αλγλυκοσιδάση άλφα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 5 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα ανά ml και, μετά την αραίωση, η συγκέντρωση κυμαίνεται από 0,5 mg έως 4 mg/ml.

- Τα άλλα συστατικά είναι

- Μαννιτόλη (E421),
- δισόξινο φωσφορικό μονοϋδρικό νάτριο (E339)
- φωσφορικό επταϋδρικό νάτριο (E339)
- πολυσορβικό 80 (E433).

Εμφάνιση του Myozyme και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Myozyme είναι μια σκόνη για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο (50 mg/φιαλίδιο). Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 10 ή 25 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η σκόνη είναι λευκή έως υπόλευκη. Μετά την ανασύσταση είναι ένα διάλυμα διαυγές, άχρωμο ή με ανοικτό κίτρινο χρώμα, το οποίο πιθανόν να περιέχει σωματίδια. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Ολλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

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

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

Nederland
Genzyme Europe 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

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

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

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

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.p.A.

United Kingdom
Sanofi

Tel: 800536389

Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

<-----

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης – ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση

Το Myozyme πρέπει να ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ, στη συνέχεια να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση και έπειτα να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η ανασύσταση και η αραιώση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Εξαιτίας της πρωτεϊνικής φύσης του προϊόντος, πιθανόν να σχηματιστούν σωματίδια στο ανασυσταθέν διάλυμα και στους τελικούς σάκους έγχυσης. Επομένως, για τη χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε σειρά ένα φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης, των 0,2 μικρομέτρων. Έχει δειχθεί ότι η χρήση ενός φίλτρου των 0,2 μικρομέτρων σε σειρά αφαιρεί τα ορατά σωματίδια χωρίς να προκαλεί εμφανή απώλεια πρωτεΐνης ή δραστηριότητας.

Προσδιορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που θα ανασυσταθούν, με βάση το δοσολογικό σχήμα κάθε ασθενούς, (mg/kg) και αφαιρέστε τα απαιτούμενα φιαλίδια από το ψυγείο, ώστε να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 30 λεπτά). Κάθε φιαλίδιο Myozyme προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική

- **Ανασύσταση**

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου των 50 mg Myozyme γίνεται με 10,3 ml ενέσιμου ύδατος για εγχύσεις, με χρήση σύριγγας που διαθέτει βελόνα διαμέτρου έως 20 gauge. Προσθέστε το ενέσιμο ύδωρ στάγδην, με αργό ρυθμό, στα τοιχώματα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην πάστα του λυοφιλοποιημένου υλικού. Γείρετε και στρέψτε απαλά κάθε φιαλίδιο. Μην αναστρέψετε, μην αναδεύετε και μην ανακινείτε ζωηρά το φιαλίδιο. Το ανασυσταθέν διάλυμα έχει όγκο 10,5 ml και περιέχει 5 mg ενζύμου/ml. Το διάλυμα είναι διαφανές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, και πιθανόν να περιέχει σωματίδια με τη μορφή λεπτών, λευκών νημάτων ή διαφανών ινών. Επιθεωρήστε αμέσως τα ανασυσταθέντα φιαλίδια για τυχόν σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό. Εάν, μετά τον άμεσο έλεγχο, παρατηρήσετε ξένα σωματίδια, διαφορετικά από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω, ή εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, μην το χρησιμοποιήσετε. Το pH του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι περίπου 6,2.

Μετά την ανασύσταση, συνιστάται να αραιώσετε αμέσως τα φιαλίδια (βλέπε παρακάτω).

- **Αραίωση**

Όταν ανασυσταθεί όπως περιγράφηκε παραπάνω, το ανασυσταθέν διάλυμα στο φιαλίδιο περιέχει 5 mg αλγλυκοσιδάσης άλφα ανά ml. Ο ανασυσταθείς όγκος επιτρέπει την ακριβή λήψη 10,0 ml (τα οποία ισοδυναμούν σε 50 mg) από κάθε φιαλίδιο. Η ποσότητα αυτή θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω ως εξής: Αφαιρέστε αργά το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο μέχρις ότου λάβετε την κατάλληλη δόση, ανάλογα με τον ασθενή, με χρήση σύριγγας που διαθέτει βελόνα διαμέτρου έως 20 gauge. Η συνιστώμενη τελική συγκέντρωση της αλγλυκοσιδάσης στους σάκους έγχυσης κυμαίνεται από 0,5 mg/ml έως 4 mg/ml. Αφαιρέστε τον όγκο του αέρα από το σάκο έγχυσης. Επίσης, αφαιρέστε έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ίσο προς τον όγκο του ανασυσταθέντος Myozyme από το οποίο πρόκειται να αντικατασταθεί. Εγχύστε αργά το ανασυσταθέν Myozyme απευθείας μέσα στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αναστρέψτε ή μαλάξτε απαλά το σάκο έγχυσης προκειμένου να αναμειχτεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε ζωηρά και μην αναδεύετε υπερβολικά το σάκο έγχυσης.

Το τελικό διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά την παρασκευή του.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

- **Χορήγηση**

Συνιστάται να αρχίσετε τη χορήγηση του αραιωμένου διαλύματος εντός διαστήματος τριών ωρών. Ο συνολικός χρόνος μεταξύ της ανασύστασης και της ολοκλήρωσης της έγχυσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Myozyme είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενο μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, με ενδοφλέβια έγχυση.

Οι εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται βαθμιαία. Συνιστάται η έγχυση να ξεκινήσει με αρχικό ρυθμό 1 mg/kg/ώρα και να αυξάνεται σταδιακά κατά 2 mg/kg/ώρα κάθε 30 λεπτά, εφόσον δεν εμφανιστούν σημεία αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση (ΑΣΕ), έως ότου επιτευχθεί μέγιστος ρυθμός έγχυσης ίσος με 7 mg/kg/ώρα.