

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un flacon conține alfa alglucozidază 50 mg.

După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază\* 5 mg pe ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.

\* $\alpha$ -glucozidaza acidă umană este produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant în celulele ovariene de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă până la alb-gălbuie.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Myozyme este indicat în terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de  $\alpha$ -glucozidază acidă).

Myozyme este indicat la adulți, adolescenți și copii indiferent de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Myozyme trebuie monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boala Pompe sau alte boli metabolice sau neuromusculare ereditare.

#### Doze

Doza de alfa alglucozidază recomandată este de 20 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie măsurat în mod uzual, pe baza unei evaluări complexe a tuturor manifestărilor clinice ale bolii.

#### *Copii, adolescenți și persoane vârstnice*

Nu există dovezi privind necesitatea unor precauții speciale atunci când Myozyme este administrat la copii și adolescenți indiferent de vârstă sau la persoanele vârstnice.

#### *Pacienți cu insuficiență renală și insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea Myozyme la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate și nu poate fi recomandată o schemă de administrare specifică pentru acești pacienți.

#### Mod de administrare

Myozyme trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră. RAP sunt descrise la pct. 4.8.

#### Administrarea perfuziei la domiciliu

Administrarea perfuziei cu Myozyme la domiciliu poate fi luată în considerare pentru pacienții care tolerează bine perfuziile și nu au antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni. Decizia de a se permite administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată în urma unei evaluări și la recomandarea medicului curant.

Infrastructura, resursele și procedurile de administrare a perfuziei la domiciliu, inclusiv instruirea, trebuie să fie stabilite și disponibile profesionistului din domeniul sănătății. Perfuzia la domiciliu trebuie supravegheată de un profesionist din domeniul sănătății care trebuie să fie întotdeauna disponibil în timpul perfuziei la domiciliu și pentru o perioadă specificată după perfuzie.

Doza și viteza de perfuzare trebuie să rămână constante când sunteți acasă și nu trebuie modificate fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății.

Medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să ofere pacientului și/sau persoanei care are grijă de pacient informații adecvate înainte de inițierea perfuziei la domiciliu.

Dacă pacientul manifestă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, procesul de perfuzare trebuie oprit imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4). Este posibil să fie necesară efectuarea perfuziilor ulterioare într-un spital sau într-un cadru adecvat de îngrijire ambulatorie, până când nu mai apare nicio astfel de reacție adversă.

Pentru instrucțiuni referitoare la reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate (reacție anafilactică) cu potențial letal la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, în cazul în care reluarea tratamentului nu a fost eficace (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru administrare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate/Reacții anafilactice

Au fost raportate reacții anafilactice grave și potențial letale, incluzând șoc anafilactic, în timpul perfuziilor cu Myozyme la pacienții cu debut precoce (în perioada de sugar) și debut tardiv al bolii (vezi pct. 4.8). Din cauza posibilității apariției de reacții severe asociate perfuziei, atunci când se administrează Myozyme trebuie să fie imediat disponibile mijloacele terapeutice adecvate, inclusiv echipament de resuscitare cardio-pulmonară. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate sau anafilactice, trebuie luată în considerare întreruperea imediată a perfuziei cu Myozyme și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Se vor respecta standardele medicale curente pentru tratamentul de urgență al reacțiilor anafilactice.

#### Reacții asociate perfuziei

Aproximativ jumătate dintre pacienții tratați cu Myozyme în studiile clinice pentru boala cu debut precoce și 28% din pacienții tratați cu Myozyme în studiile clinice pentru boala cu debut tardiv au prezentat reacții asociate perfuziei (RAP). RAP sunt definite ca orice eveniment advers asociat, apărut în timpul perfuziei sau în orele care urmează după încheierea perfuziei. Unele reacții au fost severe (vezi pct. 4.8). La copiii tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg) s-a observat o tendință de a prezenta

mai multe simptome în cadrul RAP. Aparent, pacienții cu debut precoce care dezvoltă titruri mari de anticorpi de tip IgG prezintă un risc mai mare de a manifesta RAP mai frecvente. Cu toate acestea, RAP au apărut indiferent de titrurile de anticorpi. Aparent, pacienții cu o boală acută (de exemplu pneumonie, septicemie) la momentul administrării perfuziei cu Myozyme prezintă un risc mai ridicat de RAP. O atenție specială trebuie acordată stării clinice a pacientului înainte de administrarea Myozyme. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și toate cazurile de RAP, reacții întârziate sau posibile reacții imunologice trebuie raportate deținătorului autorizației de punere pe piață.

Pacienții care au prezentat RAP (și în special reacții anafilactice) trebuie tratați cu precauție la readministrarea de Myozyme (vezi pct. 4.3 și 4.8). Este posibil ca reacțiile ușoare și tranzitorii să nu necesite tratament medical sau întreruperea perfuziei. Majoritatea acestor reacții au fost abordate în mod eficient prin scăderea vitezei perfuziei, întreruperea temporară a perfuziei sau tratamentul prealabil, în general cu antihistaminice și/sau antipiretice și/sau corticosteroizi pe cale orală. RAP pot apărea în orice moment în timpul administrării perfuziei cu Myozyme sau, în general, în interval de 2 ore după încheierea perfuziei și sunt mai probabile la viteze mai mari ale perfuziei.

Pacienții cu boală Pompe în stadiu avansat pot avea funcția cardiacă sau respiratorie compromisă, ceea ce îi poate predispune la un risc mai mare de complicații severe datorate reacțiilor asociate perfuziei. Din această cauză, acești pacienți trebuie monitorizați mai îndeaproape în timpul administrării de Myozyme.

#### Imunogenitate

Efectul formării anticorpilor IgG asupra siguranței și eficacității a fost evaluat în studii clinice și în experiența după punerea pe piață. În studiile clinice, majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi anti-alfa alglucosidază de tip IgG iar conversia serologică a apărut, de regulă, în decurs de 3 luni după tratament. Astfel se anticipează apariția anticorpilor de tip IgG la majoritatea pacienților tratați cu Myozyme. În general, nu a fost observată o corelație între debutul RAP și momentul producerii de anticorpi de tip IgG. RAP pot să apară indiferent de nivelul titrului de anticorpi, cu toate acestea, s-a observat tendința ca la titruri mai mari de anticorpi IgG, RAP să apară mai frecvent. Impactul clinic asupra eficacității este multifactorial, însă dezvoltarea titrurilor ridicate și persistente de anticorpi IgG este un factor contributor.

Referitor la pacienții cu IOPD tratați cu o doză mai mare (40 mg/kg), s-a observat o tendință de a dezvolta titruri mai mari de anticorpi IgG. Mai mult, s-a demonstrat că statusul materialului imunologic cu reactivitate încrucișată (CRIM) se asociază cu imunogenitate și răspunsuri ale pacienților la terapiile de substituție enzimatică. Statusul CRIM negativ, care indică faptul că nu este detectată nicio enzimă endogenă, este un factor de risc al dezvoltării de titruri mari și constante de anticorpi de tip IgG. Acest risc este mai mare în rândul pacienților cu CRIM negativ față de cei cu CRIM pozitiv și reprezintă un factor care contribuie la o evoluție nefavorabilă. Totuși, titrurile mari și persistente de anticorpi de tip IgG au apărut, de asemenea, la un număr limitat de pacienți CRIM pozitiv, în general cu enzimă endogenă foarte scăzută.

În cazul pacienților cu LOPD, majoritatea au prezentat fie stabilizarea, fie scăderea titrurilor de anticorpi de-a lungul timpului. Dezvoltarea titrurilor ridicate și persistente de anticorpi IgG este rară la pacienții cu LOPD. Prin urmare, impactul anticorpilor IgG este mai limitat în cazul pacienților cu LOPD.

Titrurile anticorpilor IgG trebuie monitorizate pe baza fenotipului clinic. Recoltarea probei de ser de referință, la momentul inițial, înaintea efectuării primei perfuzii este ferm recomandată. Pentru pacienții cu IOPD, este sugerată monitorizarea regulată în timpul primului an de tratament (de exemplu: la fiecare 3 luni) și monitorizarea ulterioară în funcție de rezultatele clinice și nivelul titrurilor de anticorpi. Pentru pacienții cu LOPD, dezvoltarea anticorpilor trebuie evaluată în decurs de 6 luni, fiind ulterior monitorizați, după cum se justifică punct de vedere clinic, pe baza evaluărilor de siguranță și eficacitate.

Pacienții care prezintă reacții de hipersensibilitate pot fi testați și pentru anticorpi anti-alfa alglucosidază de tip IgE, și pentru alți mediatori ai anafilaxiei. Aparent, pacienții care dezvoltă

anticorpi anti-alfa alglucozidază de tip IgE prezintă un risc mai mare de apariție a RAP la readministrarea Myozyme (vezi pct. 4.8). Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați mai îndeaproape în timpul administrării de Myozyme. Unii pacienți IgE pozitivi au fost retratați cu succes, cu doze inițiale mai mici de Myozyme, administrate cu o viteză mai mică de perfuzare și au continuat tratamentul cu Myozyme sub strictă supraveghere medicală.

#### Reacții mediate imun

După tratamentul cu alfa alglucozidază au fost raportate reacții cutanate severe, posibil mediate imun, inclusiv leziuni cutanate ulcerose și necrotice (vezi pct. 4.8). Sindromul nefrotic a fost diagnosticat la câțiva pacienți cu boală Pompe tratați cu alfa alglucozidază și care aveau titruri mari de anticorpi de tip IgG ( $\geq 102400$ ) (vezi pct. 4.8). La acești pacienți s-a depistat prin biopsie renală depunerea complexelor imune. Simptomatologia pacienților s-a ameliorat după întreruperea tratamentului. De aceea, la pacienții cu titruri mari de IgG se recomandă efectuarea periodică a analizelor de urină.

În timpul administrării de alfa alglucozidază, pacienții trebuie monitorizați pentru a descoperi semnele și simptomele reacțiilor sistemice mediate imun cu interesare cutanată și a altor organe. Dacă apar reacții mediate imun, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de alfa alglucozidază și instituirea tratamentului medical adecvat. După o reacție mediată imun, trebuie analizate riscurile și beneficiile re-administrării de alfa alglucozidază. La unii pacienți tratamentul s-a reluat cu succes și s-a continuat administrarea de alfa alglucozidază sub supraveghere clinică strictă.

#### Imunomodulare

Datele de imunogenitate din studiile clinice și literatura publicată referitoare la pacienți cu debut infantil și CRIM negativ (IOPD) sugerează că utilizarea regimului de inducție a toleranței imunologice (ITI) administrat pacienților fără tratament anterior cu alfa-alglucozidază (ITI profilactic) poate fi eficace din perspectiva prevenirii sau reducerii apariției unui titru de anticorpi cu valori crescute și constante (*High Sustained Antibody Titre*, HSAT) împotriva alfa alglucosidazei. Datele provenind de la un număr mic de pacienți cu HSAT, cu sau fără activitate inhibitoare, au arătat un efect limitat al tratamentului ITI. Răspunsuri mai bune la tratament au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat ITI profilactic, înainte de apariția HSAT, ceea ce sugerează că inițierea precoce a ITI poate genera rezultate clinice îmbunătățite. Este posibil ca regimurile ITI să fie adaptate pentru nevoile individuale ale pacientului (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu boală Pompe prezintă riscul de apariție a infecțiilor respiratorii, din cauza efectelor progresive ale bolii asupra mușchilor respiratori. Este posibil ca pacienții cu boală Pompe aflați în tratament cu imunosupresoare să prezinte un risc crescut de apariție a infecțiilor severe, de aceea se recomandă vigilență. La unii dintre acești pacienți a fost observată apariția unor infecții respiratorii letale și a unor infecții cu risc vital.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Fiind o proteină umană recombinantă, este puțin probabil ca alfa alglucozidaza să prezinte interacțiuni medicamentoase mediate de citocromul P450.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea alfa alglucozidazei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Myozyme nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu alfa alglucozidază.

#### Alăptarea

Date limitate sugerează că alfa alglucozidaza se excretă prin laptele matern în concentrații foarte mici. Nu se preconizează nici un efect clinic la sugarul alăptat din cauza transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității reduse. Prin urmare, alăptarea poate fi luată în considerare în timpul

tratamentului cu Myozyme. Ca măsură de precauție, poate fi luată în considerare întreruperea alăptării în primele 24 de ore după tratament.

#### Fertilitatea

Există prea puține date clinice privind efectele alfa alglucozidazei asupra fertilității pentru a-i evalua impactul. Datele preclinice nu au evidențiat reacții adverse semnificative (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece s-a raportat că pot apărea amețeli, somnolență, tremor și hipotensiune arterială ca reacții asociate perfuziei, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje în ziua administrării perfuziei poate fi influențată de acestea.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Boala Pompe cu debut precoce*

În studiile clinice, 39 de pacienți cu debut precoce al bolii au fost tratați cu Myozyme timp de peste trei ani (168 de săptămâni, cu o durată mediană de 121 săptămâni; vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse raportate la cel puțin 2 pacienți sunt enumerate în tabelul 1, clasificate pe aparate, sisteme și organe. Majoritatea reacțiilor adverse au avut o intensitate ușoară până la moderată și aproape toate au apărut în timpul perfuziei sau în interval de 2 ore după încheierea perfuziei (reacții asociate perfuziei, RAP). S-au raportat reacții grave asociate perfuziei, inclusiv urticarie, raluri, tahicardie, saturație scăzută de oxigen, bronhospasm, tahipnee, edem periorbital și hipertensiune arterială.

##### *Boala Pompe cu debut tardiv*

Într-un studiu controlat cu placebo, care s-a desfășurat timp de 78 de săptămâni la 90 de pacienți cu boala Pompe cu debut tardiv și vârsta cuprinsă între 10 și 70 de ani, s-a administrat Myozyme sau placebo prin randomizare într-un raport 2:1 (vezi pct. 5.1). În general, numărul pacienților cu reacții adverse și numărul pacienților cu reacții adverse grave au fost comparabile între cele două grupuri. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost RAP. Un număr ușor mai crescut de pacienți din grupul tratat cu Myozyme față de cel tratat cu placebo au prezentat RAP (28% față de 23%). Majoritatea acestor reacții nu au fost grave, au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au remis spontan. Reacțiile adverse raportate la cel puțin 2 pacienți sunt enumerate în tabelul 1. Reacțiile adverse grave raportate la 4 pacienți tratați cu Myozyme au fost: angioedem, disconfort toracic, senzație de constricție la nivelul gâtului, durere toracică de cauză non-cardiacă și tahicardie supraventriculară. Reacțiile prezente la 2 dintre acești pacienți au fost reacții de hipersensibilitate mediate de IgE.

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1: reacții adverse (raportate la cel puțin 2 pacienți) și reacții adverse raportate după punerea pe piață, în programe cu acces extins și în studii clinice necontrolate, clasificate pe aparate, sisteme și organe, sunt prezentate în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Din cauza grupului mic de pacienți, o reacție adversă raportată la 2 pacienți este clasificată ca frecventă. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe        | Frecvență                | Reacție adversă<br>(Termen preferat)      |                                               | Reacții adverse suplimentare <sup>4</sup>                                       |
|--------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                          | Boala Pompe cu debut precoce <sup>1</sup> | Boala Pompe cu debut tardiv <sup>2</sup>      | Boala Pompe cu debut precoce și tardiv                                          |
| Tulburări ale sistemului imunitar                | frecvente                |                                           | Hipersensibilitate                            |                                                                                 |
| Tulburări psihice                                | frecvente                | Agitație                                  |                                               |                                                                                 |
|                                                  | cu frecvență necunoscută |                                           |                                               | Agitație<br>Neliniște                                                           |
| Tulburări ale sistemului nervos                  | frecvente                | Tremor                                    | Amețeli<br>Parestezii<br>Cefalee <sup>3</sup> |                                                                                 |
|                                                  | cu frecvență necunoscută |                                           |                                               | Tremor<br>Dureri de cap<br>Somnolență<br>Sincopă<br>Senație de arsură           |
| Tulburări oculare                                | cu frecvență necunoscută |                                           |                                               | Conjunctivită                                                                   |
| Tulburări cardiace                               | foarte frecvente         | Tahicardie                                |                                               |                                                                                 |
|                                                  | frecvente                | Cianoză                                   |                                               |                                                                                 |
|                                                  | cu frecvență necunoscută |                                           |                                               | Stop cardiac<br>Bradicardie<br>Tahicardie<br>Cianoză<br>Palpitații              |
| Tulburări vasculare                              | foarte frecvente         | Hiperemie facială                         |                                               |                                                                                 |
|                                                  | frecvente                | Hipertensiune arterială<br>Paloare        | Hiperemie facială                             |                                                                                 |
|                                                  | cu frecvență necunoscută |                                           |                                               | Hipertensiune arterială<br>Hipotensiune arterială<br>Vasoconstricție<br>Paloare |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | foarte frecvente         | Tahipnee<br>Tuse                          |                                               |                                                                                 |
|                                                  | frecvente                |                                           | Senație de constricție la nivelul gâtului     |                                                                                 |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe      | Frecvență                | Reacție adversă<br>(Termen preferat)                                                                                                                 |                                                                               | Reacții adverse suplimentare <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                          | Boala Pompe cu debut precoce <sup>1</sup>                                                                                                            | Boala Pompe cu debut tardiv <sup>2</sup>                                      | Boala Pompe cu debut precoce și tardiv                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                | cu frecvență necunoscută |                                                                                                                                                      |                                                                               | Stop respirator<br>Apnee<br>Detresă respiratorie<br>Astm bronșic<br>Bronhospasm<br>Wheezing<br>Edem faringian<br>Dispnee<br>Tahipnee<br>Senzatie de constricție la nivelul gâtului<br>Senzatie de iritație la nivelul gâtului<br>Stridor<br>Tuse<br>Hipoxie |
| Tulburări gastro-intestinale                   | foarte frecvente         | Vărsături                                                                                                                                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                | frecvente                | Senzatie de a vărsa<br>Greață                                                                                                                        | Diaree<br>Vărsături<br>Greață <sup>3</sup>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                | cu frecvență necunoscută |                                                                                                                                                      |                                                                               | Dureri abdominale<br>Senzatie de a vărsa<br>Dispepsie<br>Disfagie                                                                                                                                                                                           |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | foarte frecvente         | Urticarie<br>Erupții cutanate tranzitorii                                                                                                            |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                | frecvente                | Eritem<br>Erupții cutanate tranzitorii maculo-papuloase<br>Erupții cutanate tranzitorii maculare<br>Erupții cutanate tranzitorii papuloase<br>Prurit | Urticarie<br>Erupții cutanate tranzitorii papuloase<br>Prurit<br>Hiperhidroză |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                | cu frecvență necunoscută |                                                                                                                                                      |                                                                               | Edem periorbital<br>Livedo reticularis<br>Hiperlacrimație<br>Erupții cutanate tranzitorii<br>Eritem<br>Hiperhidroză                                                                                                                                         |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Frecvență                | Reacție adversă (Termen preferat)         |                                                                                                                                | Reacții adverse suplimentare <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |                          | Boala Pompe cu debut precoce <sup>1</sup> | Boala Pompe cu debut tardiv <sup>2</sup>                                                                                       | Boala Pompe cu debut precoce și tardiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                          |                          |                                           |                                                                                                                                | Eritem palmar<br>Decolorare tranzitorie a pielii<br>Vezicule                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | frecvente                |                                           | Spasme musculare<br>Contracții musculare<br>Mialgii                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                          | cu frecvență necunoscută |                                           |                                                                                                                                | Artralгии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | cu frecvență necunoscută |                                           |                                                                                                                                | Sindrom nefrotic<br>Proteinurie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | foarte frecvente         | Pirexie                                   |                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                          | frecvente                | Iritabilitate<br>Frisoane                 | Pirexie<br>Disconfort toracic<br>Edem periferic<br>Inflamație localizată<br>Fatigabilitate <sup>3</sup><br>Sensație de căldură |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                          | cu frecvență necunoscută |                                           |                                                                                                                                | Dureri toracice<br>Edem facial<br>Sensație de căldură<br>Pirexie<br>Frisoane<br>Disconfort toracic<br>Iritabilitate<br>Sensație de răcire a extremităților<br>Astenie<br>Stare generală de rău<br>Sensație de frig<br>Dureri la nivelul locului de administrare<br>Reacții la nivelul locului de administrare<br>Edem la nivelul locului de administrare a perfuziei<br>Indurație la nivelul locului de administrare a perfuziei<br>Extravazare la nivelul locului de administrare a |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvență                | Reacție adversă (Termen preferat)                                                           |                                          | Reacții adverse suplimentare <sup>4</sup>                                                                                                             |
|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                          | Boala Pompe cu debut precoce <sup>1</sup>                                                   | Boala Pompe cu debut tardiv <sup>2</sup> | Boala Pompe cu debut precoce și tardiv                                                                                                                |
|                                           |                          |                                                                                             |                                          | perfuziei<br>Eritem la locul de administrare a perfuziei<br>Urticarie la locul de administrare a perfuziei<br>Prurit la locul administrării perfuziei |
| Investigații diagnostice                  | foarte frecvente         | Scăderea saturației de oxigen                                                               |                                          |                                                                                                                                                       |
|                                           | frecvente                | Frecvență cardiacă crescută<br>Tensiune arterială crescută<br>Temperatura corpului crescută | Tensiune arterială crescută              |                                                                                                                                                       |
|                                           | cu frecvență necunoscută |                                                                                             |                                          | Scăderea saturației de oxigen<br>Frecvență cardiacă crescută<br>Scăderea tensiunii arteriale                                                          |

<sup>1</sup> Reacții raportate în două studii clinice, la 39 de pacienți cu debut precoce.

<sup>2</sup> Reacții raportate într-un studiu clinic controlat cu placebo, la 60 de pacienți cu debut tardiv.

<sup>3</sup> Reacții raportate mai frecvent în grupul placebo decât în grupul Myozyme la pacienți cu debut tardiv.

<sup>4</sup> Reacții adverse suplimentare raportate după punerea pe piață, în programe cu acces extins și în studii clinice necontrolate.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un număr mic de pacienți (< 1%) din studii clinice și după punerea pe piață au prezentat șoc anafilactic și/sau stop cardiac în timpul perfuziei cu Myozyme, care au necesitat măsuri de susținere a funcțiilor vitale. În general, reacțiile au apărut la scurt timp după inițierea perfuziei. Pacienții au prezentat un grup de semne și simptome, în special de tip respirator, cardiovascular, edematos și/sau cutanat (vezi pct. 4.4).

La anumiți pacienți tratați cu alfa alglucozidază, au fost observate reacții recurente care constau în simptome pseudogripale sau într-o asociere de evenimente cum sunt febra, frisoanele, mialgia, artralgia, durerile sau fatigabilitatea, care apar după perfuzie și durează, de obicei, câteva zile. La majoritatea pacienților s-a reușit reluarea tratamentului cu alfa alglucozidază, administrată în doze mai mici și/sau utilizând tratament prealabil cu medicamente antiinflamatoare și/sau corticosteroizi și s-a continuat tratamentul sub supraveghere medicală strictă.

Pacienți cu RAP moderate până la severe sau recurente au fost testați pentru prezența anticorpilor de tip IgE specifici pentru alfa alglucozidază; unii pacienți au avut rezultate pozitive, iar dintre aceștia câțiva pacienți au prezentat o reacție anafilactică.

După tratamentul cu alfa alglucozidază au fost raportate sindrom nefrotic, precum și reacții cutanate severe, posibil mediate imun, inclusiv leziuni cutanate ulcerose și necrotice (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost administrate doze de până la 40 mg/kg. Este mai probabil ca RAP să apară la doze sau viteze de administrare a perfuziei mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.4).

### Simptome și semne

Au fost raportate RAP, care au inclus:

- cianoză, tahicardie, palpitații
- hipoxie, dispnee, tuse
- amețeală, cefalee, disgeuzie
- hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu
- edem la nivelul limbii, vărsături, diaree, greață
- durere toracică, disconfort toracic, constricție la nivelul gâtului, pirexie, frisoane, senzație de frig, eritem la locul de administrare a perfuziei,
- mialgie
- eritem

### Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, viteza de administrare a perfuziei trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă temporar. Nu se cunoaște un antidot specific în caz de supradozaj cu alfa alglucozidază. Pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și trebuie să i se administreze imediat tratament simptomatic adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism – enzime, codul ATC: A16AB07

### Boala Pompe

Boala Pompe este o miopatie metabolică rară, progresivă și letală, cu o incidență totală estimată de 1 la 40000 nașteri. Alte denumiri pentru boala Pompe includ boală de stocare a glicogenului de tip II (BSG-II), deficiență de maltază acidă (DMA) și glicogenoză de tip II. Boala Pompe face parte din tulburările de teaurizare lizozomală, deoarece este determinată de o deficiență a unei hidrolaze lizozomale prezente în mod fiziologic la acest nivel,  $\alpha$ -glucozidaza acidă (AGA), care degradează glicogenul lizozomal în glucoză. Deficiența acestei enzime duce la acumulare de glicogen în diverse țesuturi, în special cardiac, respirator și mușchii scheletici, determinând apariția cardiomiopatiei hipertrofice și a scăderii progresive a forței musculare, inclusiv a insuficienței respiratorii.

Prezentarea clinică a bolii Pompe poate fi descrisă ca un spectru de manifestări care variază de la o formă cu debut precoce și progresie rapidă (cu apariția simptomelor bolii Pompe, de obicei, în timpul primului an de viață și cu o speranță de viață foarte scurtă) până la o formă cu debut tardiv și progresie mai lentă.

Forma cu debut precoce al bolii Pompe este caracterizată printr-o depunere masivă de glicogen la nivelul inimii și musculaturii scheletice, determinând întotdeauna cardiomiopatie cu progresie rapidă, oboseală musculară generalizată și hipotonie. Dezvoltarea motorie încetează adesea complet sau, dacă se înregistrează progrese motorii, acestea se pierd ulterior. Decesul survine, de obicei, din cauza insuficienței cardiace și/sau respiratorii înainte de vârsta de un an.

Într-un studiu retrospectiv privind istoria naturală a bolii Pompe la pacienți cu debut precoce (n=168), vârsta mediană la apariția simptomelor a fost de 2,0 luni, iar vârsta mediană la deces a fost de 9,0 luni. Ratele de supraviețuire Kaplan-Meier la vârsta de 12, 24 și 36 luni au fost de 26%, 9% și respectiv 7%.

A fost descrisă o formă atipică a bolii Pompe cu debut precoce și anume forma cu progresie mai lentă, care este caracterizată printr-o cardiomiopatie mai puțin severă și, în consecință, o perioadă de supraviețuire mai lungă.

Forma cu debut tardiv al bolii Pompe se manifestă în timpul perioadei antepreșcolare, în copilărie, adolescență și chiar la vârsta adultă, progresia sa fiind mult mai lentă comparativ cu progresia formei cu debut precoce (în perioada de sugar). De obicei, este caracterizată prin prezența unei activități AGA reziduale suficiente pentru a preveni apariția cardiomiopatiei; totuși, o afectare cardiacă a fost raportată la aproximativ 4% din pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv.

Pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv prezintă în general miopatie progresivă, în special la nivelul mușchilor proximali din centurile pelviană și scapulară și grade variate de afectare respiratorie, progresând până la dizabilitate accentuată și/sau necesitatea instituirii suportului ventilator. Durata progresiei bolii este extrem de variabilă și imprevizibilă, unii pacienți suferind o deteriorare rapidă a funcției musculaturii scheletice și respiratorii, care duce la pierderea capacității de deplasare și la insuficiență respiratorie, alții progresând mai lent și alții prezentând totuși o disociere între progresia afectării musculaturii scheletice și a celei respiratorii.

#### Mecanism de acțiune

Se estimează faptul că Myozyme restabilește activitatea lizozomală a AGA, determinând stabilizarea sau restabilirea funcției musculaturii cardiace și scheletice (inclusiv a musculaturii respiratorii). Datorită efectului de barieră hemato-encefalică și dimensiunii enzimei, este puțin probabilă absorbția alfa alglucozidazei la nivelul sistemului nervos central.

#### Eficacitate și siguranță clinică

*Boala Pompe cu debut precoce; studiu clinic efectuat la pacienți cu vârsta de maxim 6 luni*  
Siguranța și eficacitatea Myozyme au fost evaluate într-un studiu clinic pivot, randomizat, deschis, controlat cu grup martor retrospectiv, efectuat la 18 pacienți cu boală cu debut precoce, neventilați, cu vârsta de 6 luni sau mai mică în momentul inițierii tratamentului. Populația netratată a cohortei retrospective a fost echivalată cu populația studiului pivot și a provenit dintr-un studiu retrospectiv privind istoria naturală a bolii Pompe (n=42) la pacienți cu debut precoce. Pacienții au fost randomizați în vederea administrării fie a 20 mg/kg, fie a 40 mg/kg o dată la interval de două săptămâni, pe parcursul unei perioade de 52 săptămâni. După o perioadă minimă de 52 de săptămâni, 16 din acești 18 pacienți au fost înrolați într-o extensie a studiului, pentru continuarea tratamentului cu aceeași doză, pe parcursul unei perioade totale de până la trei ani (150 de săptămâni).

Criteriul final principal de evaluare a fost proporția pacienților care au supraviețuit și au fost independenți de suportul ventilator administrat invaziv. Totuși, perioada de supraviețuire fără ventilație administrată invaziv nu a fost înregistrată la cohorta retrospectivă netratată și o comparație a acestui criteriu final de evaluare nu este posibilă. După 52 de săptămâni de tratament, toți cei 18 pacienți tratați cu Myozyme au supraviețuit și 15 dintre acești 18 pacienți au supraviețuit fără suport ventilator administrat invaziv, în timp ce 1 din 42 pacienți din cohorta retrospectivă netratată a supraviețuit până la 18 luni. Doi pacienți au decedat și nu au fost incluși în extensia studiului. După 104 săptămâni de tratament, toți cei 16 pacienți înrolați în extensia studiului supraviețuiseră și

10 dintre acești 16 pacienți nu necesitau suport ventilator administrat invaziv. La încheierea studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 60 și 150 de săptămâni; perioada medie de urmărire 119 săptămâni), 14 din 16 pacienți supraviețuiseră și 9 din 16 pacienți supraviețuiseră fără a necesita suport ventilator administrat invaziv. Un alt pacient a decedat după încheierea studiului și un altul după retragerea din studiu.

Compararea curbelor de supraviețuire de la momentul diagnosticării cu cohorta retrospectivă netratată a fost efectuată utilizând o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor. Pacienții tratați cu Myozyme au demonstrat o perioadă de supraviețuire prelungită comparativ cu perioada de supraviețuire a cohortei retrospective netratate (vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultate privind criteriul final de supraviețuire obținute cu ajutorul modelului de regresie al lui Cox

| Pacienți tratați                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Comparator retrospectiv de referință | Criteriu final de evaluare | Indicele de risc pentru efectul tratamentului | Interval de încredere 95% | Valoarea p |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|------------|
| N=18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N=42                                 | Supraviețuirea             | 0,05                                          | (0,015; 0,147)            | <0,0001    |
| <p>Notă: Rezultatele provin dintr-o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor, care include o covariabilă temporală și de asemenea vârsta la stabilirea diagnosticului și vârsta la debutul simptomelor.</p> <p>La momentul inițierii tratamentului, subiecții aveau vârsta de maxim 6 luni.</p> <p>Subiecții din cohorta retrospectivă netratată s-au născut în 1993 sau ulterior.</p> |                                      |                            |                                               |                           |            |

Indicii ecocardiografici ai cardiomiopatiei, măsurați ca o scădere a masei ventriculului stâng (MVS), s-au ameliorat. După 52 de săptămâni de tratament, MVS a scăzut față de momentul intrării în studiu, la toți cei 14 pacienți cu date disponibile și s-a încadrat în limite normale la 3 din 14 pacienți. După primul an (64 până la 130 de săptămâni) de tratament, MVS a scăzut în continuare la 8 pacienți. După 104 săptămâni de tratament, evaluările MVS au fost disponibile la 8 pacienți, la 5 dintre aceștia valorile scăzând până la limitele normale.

Conform măsurătorilor efectuate cu ajutorul scorurilor de performanță corespunzătoare vârstei din Scala Alberta a Motilității la Copii (Alberta Infant Motor Scale -AIMS), șapte din 18 pacienți au dobândit achiziții motorii pe parcursul studiului și - până la efectuarea ultimei evaluări din cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual cuprinse între 52 și 130 săptămâni; perioada medie de urmărire 94 de săptămâni) – dobândiseră autonomia locomotorie. Alți 4 pacienți au dobândit achiziții motorii pe parcursul studiului și - până la efectuarea ultimei evaluări din cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 78 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 110 săptămâni) – reușiseră să stea în șezut autonom, deși nu își puteau utiliza picioarele. Ceilalți 7 pacienți nu au dobândit achiziții motorii semnificative sau nu au fost capabili să le mențină și au prezentat o mișcare motorie foarte limitată până la efectuarea ultimei evaluări în cadrul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 52 și 142 de săptămâni; perioada medie de urmărire 103 săptămâni).

După 52 săptămâni de tratament, 14 din 18 pacienți (77,8%) au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă situate pe aceeași percentilă sau pe o percentilă superioară (peste percentila 3), 14 din 15 (93,3%) pacienți au prezentat valori peste percentila 3 pentru lungime și 12 din 15 pacienți (80,0%) depășiseră percentila 3 pentru circumferința capului. În al doilea an de tratament, 15 din 17 pacienți au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă care au evoluat pe percentile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 78 și 142 de săptămâni; perioada medie de urmărire 111 săptămâni), 10 din 16 pacienți au prezentat valori pentru lungime în funcție de vârstă care au evoluat pe percentile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual cuprinse între 90 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 113 săptămâni) și 11 din 15 pacienți au prezentat valori pentru circumferința capului în funcție de vârstă care au evoluat pe percentile progresiv crescătoare (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 90 și 130 de săptămâni; perioada medie de urmărire 110 săptămâni). La 104 săptămâni de tratament,

toți cei 13 pacienți cu date disponibile au prezentat valori pentru greutatea în funcție de vârstă situate pe aceeași percentilă sau pe o percentilă superioară (peste percentila 3), toți cei 12 pacienți cu date disponibile au depășit percentila 3 pentru lungime și toți cei 12 pacienți cu date disponibile au depășit percentila 3 pentru circumferința capului.

Analizele eficacității nu au evidențiat diferențe semnificative între cele 2 grupuri de doze în ceea ce privește perioada de supraviețuire, perioada de supraviețuire fără suport ventilator administrat invaziv, perioada de supraviețuire fără orice tip de suport ventilator, scăderea MVS, ameliorarea parametrilor de dezvoltare staturo-ponderală și dobândirea achizițiilor motorii. Pe baza acestor rezultate este recomandată doza de 20 mg/kg administrată la interval de două săptămâni.

#### *Boala Pompe cu debut precoce; studiu clinic la pacienți cu vârste de la 6 luni la 3,5 ani*

De asemenea, un al doilea studiu clinic deschis a evaluat siguranța și eficacitatea Myozyme la 21 de pacienți prezentând în mod predominant o formă atipică a bolii Pompe cu debut precoce, cu vârste cuprinse între 6 luni și 3,5 ani la momentul inițierii tratamentului. Pacienților li s-a administrat Myozyme 20 mg/kg o dată la interval de 2 săptămâni timp de 52 de săptămâni, cu excepția a 8 pacienți care au primit 40 mg/kg după minim 26 de săptămâni de tratament. După încheierea celor 52 de săptămâni, toți pacienții au continuat tratamentul timp de peste 3 ani (168 de săptămâni, cu o durată mediană de 121 de săptămâni).

Criteriul final principal de evaluare urmărit în studiul pilot a fost proporția pacienților care au supraviețuit. După 52 de săptămâni de tratament, 16 din cei 21 de pacienți (76,2%) care au fost tratați cu Myozyme au supraviețuit. După 104 de săptămâni de tratament, 14 din cei 21 de pacienți (66,7%) au supraviețuit și 1 pacient a supraviețuit, dar a întrerupt participarea la studiu. Aceste proporții s-au menținut până la sfârșitul studiului (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 1 și 168 de săptămâni; perioada medie de urmărire 109 săptămâni). În cohorta retrospectivă netratată, 5 din 47 de pacienți (10,6%) pentru care datele au fost disponibile, au fost în viață la vârsta de 30 de luni (2,5 ani).

Perioada de supraviețuire la pacienții tratați a fost comparată cu perioada de supraviețuire la o cohortă retrospectivă similară de subiecți netratați, utilizând o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor (vezi tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultate privind criteriul final de supraviețuire utilizând modelul de regresie al lui Cox

| Pacienți tratați                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comparator retrospectiv de referință | Criteriu final de evaluare | Indicele de risc pentru efectul tratamentului | Interval de încredere 95% | Valoarea p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|------------|
| N=21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N=48                                 | Supraviețuirea             | 0,301                                         | (0,112; 0,804)            | 0,0166     |
| <p>Notă: Rezultatele provin dintr-o analiză Cox de regresie proporțională a riscurilor, care include o covariabilă temporală și de asemenea vârsta la stabilirea diagnosticului și vârsta la debutul simptomelor.</p> <p>La momentul inițierii tratamentului, subiecții aveau vârsta cuprinsă între 6 luni și 3,5 ani.</p> <p>Subiecții din cohorta retrospectivă netratată s-au născut în 1995 sau mai târziu.</p> |                                      |                            |                                               |                           |            |

Date suplimentare privind eficacitatea au arătat că, dintre cei 16 pacienți care nu necesitau suport ventilator administrat invaziv la momentul intrării în studiu, 7 și-au menținut starea după 104 săptămâni de tratament. Ceilalți 9 pacienți fie au decedat (5 pacienți), fie au devenit dependenți de suportul ventilator administrat invaziv (4 pacienți). Toți cei 5 pacienți care beneficiau de suport ventilator administrat invaziv la momentul intrării în studiu au continuat să necesite ventilație pe toată durata studiului (4 pacienți au supraviețuit până după săptămâna 104, iar unul a decedat).

După 52 de săptămâni de tratament, MVS a scăzut față de valoarea inițială la toți cei 12 pacienți cu date disponibile și s-a încadrat în limite normale la 6 din 12 pacienți. După primul an (58 până la 168 de săptămâni) de tratament, MVS a scăzut în continuare la 9 din 12 pacienți cu date disponibile.

La 104 săptămâni de tratament, evaluările MVS au fost disponibile la 10 pacienți, dintre care la 9 scăzuseră până la valori în limite normale.

După 52 de săptămâni de tratament, 3 din cei 8 pacienți cu date disponibile au dobândit achiziții motorii față de momentul inițial, potrivit măsurătorilor efectuate cu ajutorul scorurilor brute și al scorurilor de performanță corespunzătoare vârstei de la momentul inițial, în AIMS. Șase din cei 11 pacienți cu date disponibile au continuat să dobândească achiziții motorii după săptămâna 52 (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 58 și 168 de săptămâni; perioada medie de urmărire 121 săptămâni), inclusiv 3 pacienți cu capacitate de deplasare și 3 pacienți numai cu capacitate funcțională de a sta în șezut, manifestate până la ultima vizită în cadrul studiului. Restul de 5 pacienți nu au prezentat nicio modificare semnificativă la nivelul dezvoltării motorii după săptămâna 52 (cu durate ale tratamentului individual al pacienților cuprinse între 104 și 168 de săptămâni; perioada medie de urmărire 140 săptămâni), inclusiv 4 pacienți fără capacități motorii semnificative în oricare dintre pozițiile evaluate și 1 pacient care prezintă doar capacitatea funcțională de a sta în șezut, manifestate până la ultima vizită în cadrul studiului.

Marea majoritate a pacienților cu boală Pompe cu debut precoce, tratați cu Myozyme, prezintă o ameliorare a funcției cardiace, precum și stabilizarea sau ameliorarea parametrilor de dezvoltare staturo-ponderală. Totuși, răspunsurile motorii și respiratorii la tratament au prezentat un grad mai ridicat de variabilitate. Pacienții cu boală Pompe cu debut precoce care au dobândit achiziții motorii au prezentat o menținere mai bună a funcției motorii și un conținut mai scăzut de glicogen în mușchiul cvadriceps la momentul intrării în studiu. Este de remarcat faptul că o proporție mai mare de pacienți cu rezultate motorii mai bune prezintă stabilitate sau ameliorare a parametrilor de dezvoltare staturo-ponderală (greutate), în timp ce marea majoritate a pacienților, indiferent de rezultatele lor motorii sau de caracteristicile de la momentul intrării în studiu, prezintă o regresie a cardiomiopatiei, măsurată cu ajutorul modificărilor scorului Z corespunzător MVS.

Datele, în ansamblul lor, sugerează faptul că diagnosticarea și tratamentul precoce, în stadiul inițial al bolii, pot fi decisive pentru obținerea celor mai bune rezultate la acești pacienți cu debut precoce al bolii.

#### *Inducția toleranței imunologice la pacienți cu debut infantil și CRIM negativ (IOPD)*

Utilizarea ITI și a alfa alglucozidazei a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic și al unei analize retrospective a foilor de observație în cazul pacienților fără tratament anterior de substituție enzimatică la momentul inițierii tratamentului, precum și în cadrul unui studiu clinic la pacienți aflați deja în tratament cu alfa alglucozidază la momentul inițierii ITI.

O analiză retrospectivă a foilor de observație efectuată la Duke Center a identificat 21 de pacienți cu debut infantil și CRIM negativ (IOPD), dintre care 19 pacienți fără tratament anterior de substituție enzimatică (ERT) la momentul inițierii ITI. Dintre cei 21 de pacienți, 16 au supraviețuit până la încheierea acestui studiu, având un interval median de timp cu durata de 44,6 luni de la inițierea ERT până la ultima evaluare (interval: de la 5,7 la 105,47); 5 pacienți au decedat din cauza insuficienței respiratorii și a progresiei bolii, toți fiind pacienți fără tratament anterior de substituție enzimatică la momentul inițierii tratamentului ERT + ITI. Pacienții mai tineri care au fost diagnosticați și tratați precoce și au primit ITI concomitent cu inițierea ERT au prezentat o tendință către o rată de supraviețuire mai bună, comparativ cu pacienții tratați cu un regim similar la o vârstă ulterioară. Datele studiului au demonstrat că ITI profilactic previne sau reduce apariția anticorpilor împotriva alfa alglucozidazei în timp, ceea ce este în măsură să mențină beneficiile clinice ale ERT și să îmbunătățească supraviețuirea la pacienții cu debut infantil și CRIM negativ (IOPD).

#### *Boala Pompe cu debut tardiv; studiu clinic pivot*

Siguranța și eficacitatea Myozyme au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 90 de pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, a căror vârstă a fost cuprinsă între 10 și 70 de ani la inițierea tratamentului și care nu au mai fost tratați cu terapie de substituție enzimatică. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat Myozyme 20 mg/kg (n=60) sau placebo (n=30) o dată la interval de două săptămâni, timp de 78 de săptămâni (18 luni).

Criteriile principale coroborate de evaluare a rezultatelor privind eficacitatea au fost reprezentate de distanța (exprimată în metri) parcursă în 6 minute (testul de mers timp de 6 minute TM6M) și CVF (Capacitatea vitală forțată) exprimată procentual din valoarea prezisă, determinată în poziția șezând. După 78 de săptămâni, pacienții tratați cu Myozyme au prezentat o îmbunătățire a distanței parcurse conform TM6M și stabilizarea funcției pulmonare măsurată cu ajutorul CVF exprimate procentual din valoarea prezisă, comparativ cu pacienții din grupul tratat cu placebo. Distanța parcursă pe jos în 6 minute a crescut cu o valoare mediană de 15,0 metri în cazul pacienților cărora li s-a administrat Myozyme și a scăzut cu o valoare mediană de 7,5 metri la pacienții cărora li s-a administrat placebo, indicând un efect terapeutic semnificativ statistic al Myozyme comparativ cu placebo ( $p=0,0283$ ). CVF exprimată procentual din valoarea prezisă s-a modificat cu o valoare mediană de 0,0 pentru pacienții cărora li s-a administrat Myozyme și a scăzut cu o valoare mediană de 3% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo, indicând un efect terapeutic statistic semnificativ ( $p=0,0026$ ). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Modificări față de valorile la momentul inițial: rezultate de eficacitate în studiul controlat cu placebo

|                                                                                      |                       | Myozyme<br>(N = 60)      | Placebo<br>(N = 30)      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| Testul de mers timp de 6 minute (metri)                                              |                       |                          |                          |
| Valori inițiale înainte de tratament                                                 | Medie ± AS<br>Mediană | 332,20 ± 126,69<br>360,0 | 317,93 ± 132,29<br>339,0 |
| Săptămâna 78/Ultima observație                                                       | Medie ± AS<br>Mediană | 357,85 ± 141,32<br>367,5 | 313,07 ± 144,69<br>307,0 |
| Modificări de la momentul inițial până la Săptămâna 78/Ultima observație*            | Medie ± AS<br>Mediană | 26,08 ± 64,41<br>15,0    | -4,87 ± 45,24<br>-7,5    |
| Testul Wilcoxon-Mann-Whitney                                                         | Valoare p             | 0,0283                   |                          |
| Capacitatea vitală forțată (exprimată procentual din valoarea prezisă)               |                       |                          |                          |
| Valori inițiale înainte de tratament                                                 | Medie ± AS<br>Mediană | 55,43 ± 14,44<br>53,5    | 53,00 ± 15,66<br>49,0    |
| Săptămâna 78/Ultima observație                                                       | Medie ± AS<br>Mediană | 56,67 ± 16,17<br>55,5    | 50,70 ± 14,88<br>49,0    |
| Modificări de la momentul inițial până la Săptămâna 78/Ultima observație*            | Medie ± AS<br>Mediană | 1,25 ± 5,55<br>0,0       | -2,3 ± 4,33<br>-3,0      |
| Testul Wilcoxon-Mann-Whitney                                                         | Valoare p             | 0,0026                   |                          |
| *Un pacient la care nu existau date după momentul inițial a fost exclus din analize. |                       |                          |                          |

#### *Boala Pompe cu debut tardiv; alte studii și analize clinice*

Au fost efectuate patru studii independente, deschise, cu un singur braț de tratament cu Myozyme, inițiate de investigator:

- Un studiu efectuat în Olanda, care a înrolat 102 pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă mediană de monitorizare de până la 5 ani (60 luni).
- Un studiu efectuat în Italia, care a înrolat 74 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă de urmărire de până la 48 de luni.
- Un studiu efectuat în Germania, care a înrolat 38 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă de urmărire de 36 de luni.
- Un studiu efectuat în Olanda, care a înrolat 69 de pacienți cu debut tardiv al bolii, cu o perioadă mediană de urmărire de 23 de luni.

Aceste patru studii efectuate cu Myozyme au sugerat stabilizarea sau îmbunătățirea funcției motorii și

stabilizarea funcției pulmonare, timp de până la 5 ani în studiul efectuat în Olanda, la 102 pacienți cu debut tardiv al bolii.

În studiul descris mai sus, efectuat la 69 de pacienți din Olanda, Myozyme a determinat o îmbunătățire a forței musculare. Cu toate acestea, funcția musculară s-a îmbunătățit numai la pacienții independenți de scaunul rulant și la cei cu oboseală musculară mai puțin pronunțată.

Îmbunătățirea forței musculare a fost confirmată până la 5 ani în studiul efectuat în Olanda, la 102 pacienți cu debut tardiv al bolii.

În alte două studii clinice deschise, cu o perioadă de urmărire de 24 de luni, efectuate cu Myozyme, zece pacienți cu o formă severă de boală Pompe cu debut tardiv (afectare musculară moderată până la severă și ventilație asistată) au prezentat un răspuns variabil în ceea ce privește parametrii funcțiilor motorie și respiratorie, în majoritatea cazurilor sub formă de îmbunătățire moderată (AGLU03105, AGLU04107).

Un studiu clinic deschis a evaluat siguranța și eficacitatea Myozyme la 5 pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, cu vârste cuprinse între 5 și 15 ani în momentul inițierii tratamentului (AGLU02804). Pacienților li s-a administrat Myozyme în doză de 20 mg/kg la interval de 2 săptămâni, timp de 26 de săptămâni. Toți pacienții se deplasau liber și – cu singură excepție – nici un pacient nu a necesitat nicio formă de suport ventilator (1 pacient a necesitat ventilație nocturnă administrată non-invaziv). Din cei 3 pacienți cu afectare pulmonară semnificativă la momentul selecției/intrării în studiu (Capacitate vitală forțată exprimată procentual din valoarea prezisă în poziția șezând, cuprinsă între 58 și 67%), doi pacienți au prezentat ameliorări semnificative clinic ale CVF (+11,5% și +16,0%) în poziția șezând până în săptămâna 26. Evaluarea funcției motorii a furnizat rezultate dispartate.

Zece pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv avansată (adică 10/10 pacienți imobilizați în scaunul rulant și 9/10 pacienți dependenți de ventilator), cu vârste cuprinse între 9 și 54 ani, au fost tratați în programe de acces extins cu alfa alglucozidază administrată în doză de 20-40 mg/kg la interval de 2 săptămâni, pe perioade variate de timp, cuprinse între 6 luni și 2,5 ani. Beneficiile pulmonare observate la pacienți au inclus o ameliorare semnificativă clinic a CVF de 35% la un pacient și reduceri semnificative ale necesarului de suport ventilator exprimat în număr de ore, în cazul a 2 pacienți. La unii pacienți au fost observate beneficii ale tratamentului privind funcția motorie, inclusiv redobândirea abilităților motorii pierdute. Un singur pacient nu a mai necesitat utilizarea scaunului rulant. La acest grup de pacienți, s-a observat, de asemenea, un răspuns variabil din perspectiva funcției motorii.

#### *Boala Pompe cu debut tardiv; rezultate raportate de pacienți*

Un chestionar pentru boala Pompe efectuat de *International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center* (Olanda) a evaluat impactul Myozyme asupra diferitelor rezultate ale pacienților, colectate anual:

- Myozyme a scăzut semnificativ riscul de a deveni dependent de scaunul cu roțile: în orice moment al perioadei de monitorizare, dependența de scaunul cu roțile a fost mai puțin probabilă la pacienții cu boală Pompe cu debut tardiv tratați, comparativ cu pacienții netratați (risc relativ: 0,36; Î 95%: 0,17, 0,75, într-un studiu efectuat la 198 pacienți eligibili, cu o perioadă mediană de monitorizare de 5 ani). În acest studiu, nu s-a demonstrat niciun efect asupra asistării respirației.
- După 3 ani de tratament cu Myozyme la 163 pacienți adulți, valoarea medie a scorului pe Scala severității fatigabilității (FSS) s-a îmbunătățit semnificativ cu 0,13 puncte per an ( $p < 0,001$ ), ceea ce a indicat faptul că, în acest studiu, tratamentul a ajutat la scăderea fatigabilității. Înaintea tratamentului cu Myozyme (perioada mediană de urmărire de 4 ani), scorul mediu pe scala FSS a fost stabil, la aproximativ 5,3 puncte.

- Myozyme a determinat îmbunătățiri și stabilizare în ceea ce privește calitatea vieții legată de starea de sănătate și participarea la 174 pacienți adulți, cu o perioadă mediană de monitorizare de 4 ani (interval 0,5 – 8 ani), atât înaintea, cât și în timpul tratamentului.
  - După o scădere înaintea tratamentului (-0,73 puncte per an; ÎI 95%: -1,07, -0,39), determinările privind Sumarul componentelor fizice din cadrul chestionarului cu rezultate raportate de pacienți, *Short Form 36* (SF36), s-au îmbunătățit în primii 2 ani de tratament cu Myozyme (1,49 puncte per an; ÎI 95%: 0,76, 2,21) și au rămas stabile ulterior.
  - După o scădere înaintea tratamentului (-0,49 puncte per an; ÎI 95%: -0,64, -0,34), valorile pe scala Rotterdam de determinare a handicapului (RHS) s-au stabilizat sub tratamentul cu Myozyme (-0,02 puncte per an; ÎI 95%: -0,17, 0,13).

În cele din urmă, în studiul prospectiv cu durata de 5 ani, efectuat în Olanda la 102 pacienți adulți cu boală Pompe cu debut tardiv, impactul tratamentului cu Myozyme asupra activităților zilnice a fost măsurat cu ajutorul scalei *Rasch-Built Pompe-Specific Activity* (R-PACT). Comparativ cu valorile la momentul inițial, scorul R-PACT s-a îmbunătățit cu 3,6 puncte procentuale ( $p = 0,004$ ) după 5 ani de tratament, demonstrând un beneficiu al Myozyme la acești pacienți.

### Registru Pompe

Medicii și profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să înregistreze pacienții care sunt diagnosticați cu boala Pompe la [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.com). Datele despre pacienți vor fi colectate în mod anonim în acest Registru. Obiectivele „Registru Pompe” sunt o mai bună înțelegere a bolii Pompe și monitorizarea pacienților și a răspunsului lor la terapia de substituție enzimatică pe parcursul evoluției bolii, cu scopul final de a ameliora rezultatele clinice ale acestor pacienți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Boala Pompe cu debut precoce*

Într-un studiu pivot ce a inclus 18 pacienți, farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost evaluată la 15 pacienți cu boală Pompe cu debut precoce (toți cu vârste sub 6 luni la momentul inițierii tratamentului) cărora li s-au administrat doze de 20 mg/kg sau 40 mg/kg alfa alglucozidază în perfuzie cu durate de aproximativ 4 până la respectiv 6,5 ore.

### Distribuție și eliminare

După prima și a șasea perfuzie cu Myozyme, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) s-a încadrat între 178,2 și 263,7  $\mu\text{g/ml}$  pentru grupurile la care s-a administrat doza de 20 mg/kg și respectiv 40 mg/kg. Valoarea medie a ariei de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice ( $ASC_{\infty}$ ) s-a încadrat între 977,5 și 1.872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$  pentru grupurile care au primit doza de 20 mg/kg și respectiv 40 mg/kg. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic (CL) a fost de 21,4 ml/kg și oră, iar valoarea medie a volumului de distribuție la starea de echilibru farmacocinetic ( $V_{ss}$ ) a fost de 66,2 ml/kg pentru ambele grupuri de doze, cu variabilitate scăzută între subiecți, de 15% și respectiv 11%. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) a fost de 2,75 ore pentru cele două grupuri de doze.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica a fost proporțională cu doza și nu s-a modificat în timp.

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost, de asemenea, evaluată într-un studiu separat la 21 de pacienți cu boală Pompe cu debut precoce (toți cu vârste cuprinse între 6 luni și 3,5 ani la momentul inițierii tratamentului) cărora li s-au administrat doze de 20 mg/kg alfa alglucozidază. La 12 pacienți cu date disponibile,  $ASC_{\infty}$  și  $C_{max}$  au fost aproximativ echivalente cu cele observate pentru grupul tratat cu doza de 20 mg/kg din studiul pivot.  $T_{1/2}$  de aproximativ 2-3 ore a fost, de asemenea, similar la acest grup de pacienți.

### *Boala Pompe cu debut tardiv*

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost evaluată într-un studiu la 5 pacienți cu boală Pompe cu debut tardiv, cu vârste cuprinse între 6 și 15 ani, cărora li s-au administrat 20 mg/kg alfa alglucozidază la interval de 2 săptămâni. Nu s-a constatat nicio diferență între profilul farmacocinetic al alfa alglucozidazei la pacienții cu debut juvenil tardiv al bolii, comparativ cu pacienții cu debut precoce al bolii.

Farmacocinetica alfa alglucozidazei a fost studiată în cadrul unei analize populaționale la 32 de pacienți cu boala Pompe cu debut tardiv și vârsta cuprinsă între 21 și 70 de ani, proveniți din studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cărora li s-a administrat Myozyme în doză de 20 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Valorile  $ASC_{\infty}$  și  $C_{max}$  au fost similare la vizitele efectuate în săptămâna 0, 12 și 52, indicând că proprietățile farmacocinetice ale alfa alglucozidazei nu au fost dependente de timp (tabelul 5).

### Distribuție și eliminare

Tabelul 5: proprietățile farmacocinetice ale alfa alglucozidazei după o doză unică și după 12 și respectiv 52 de săptămâni de terapie

| Parametru                                     | Săptămâna 0 | Săptămâna 12 | Săptămâna 52 |
|-----------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| $C_{max}$ (μg/ml)                             | 385 ± 106   | 349 ± 79     | 370 ± 88     |
| $ASC_{\infty}$ (μg•oră/ml)                    | 2672 ± 1140 | 2387 ± 555   | 2700 ± 1000  |
| CL (ml/kg și oră)                             | 8,1 ± 1,8   | 8,9 ± 2,3    | 8,2 ± 2,4    |
| Vss (ml/kg)                                   | 904 ± 1158  | 919 ± 1154   | 896 ± 1154   |
| Timp efectiv de înjumătățire plasmatică (ore) | 2,4 ± 0,4   | 2,4 ± 0,3    | 2,5 ± 0,4    |

Există date limitate că anticorpii de tip IgG față de alfa alglucozidază au influențat proprietățile farmacocinetice. La 5 pacienți cu rezultate pozitive la testul de inhibiție a absorbției celulare a enzimei au fost observate o valoare medie crescută a clearance-ului, o valoare medie crescută a  $ASC_{\infty}$  și o valoare medie scăzută a  $C_{max}$ . Cu toate acestea, nu a existat o legătură aparentă între inhibiția absorbției și criteriile finale principale coroborate de evaluare a eficacității (vezi pct. 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și după doze repetate. Nu au fost observate rezultate adverse semnificative privind dezvoltarea embrionară în cadrul unui studiu embrionar efectuat la șoarece și iepure și, de asemenea, nu s-au observat reacții adverse semnificative asupra fertilității și asupra dezvoltării embrionare precoce într-un studiu efectuat la șoarece. În cadrul studiului privind dezvoltarea embrionară efectuat la iepure, după administrarea de Myozyme (10-40 mg/kg/zi) concomitent cu difenhidramină, s-a observat o creștere a incidenței avorturilor spontane și a nașterilor premature în relație cu tratamentul. Acest efect este atribuit parțial toxicității materne, întrucât s-a observat o scădere semnificativă a consumului de hrană și a creșterii ponderale.

Administrarea intravenoasă a dozei de Myozyme 40 mg/kg la interval de două zile la șoareci concomitent cu difenhidramină în perioada organogenezei până la alăptare a produs o creștere a mortalității puilor în perioada de alăptare. Nu au existat alte efecte asupra niciunui parametru evaluat, inclusiv observațiile clinice sau creșterea în greutate a puilor din generația F1. În plus, la șoarecii din generația F1 nu s-a observat niciun efect asupra maturizării sexuale, învățării sau memoriei sau asupra capacității de a produce o altă generație.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)  
Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339)  
Fosfat de disodiu heptahidrat (E339)  
Polisorbat 80 (E433)

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

50 mg pulbere într-un flacon (sticlă de tip 1) cu un dop (butil siliconat) și un sigiliu (aluminiu) cu un capac „flip-off” (plastic). Mărimi de ambalaj de 1, 10 și 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Myozyme trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrat prin perfuzie intravenoasă. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, în special cu cele referitoare la asepsie.

Din cauza naturii proteice a medicamentului, în soluția reconstituită și în pungile de perfuzie finale se pot forma particule. De aceea, pentru administrare trebuie utilizat un filtru în linie de 0,2 microni, cu legare redusă a proteinelor. S-a demonstrat că utilizarea unui filtru în linie de 0,2 microni îndepărtează particulele vizibile și nu determină o pierdere aparentă de proteine sau activitate.

Stabiliți numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza schemei de tratament individual a pacientului (mg/kg) și scoateți flacoanele necesare din frigider, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Myozyme este destinat unei singure utilizări.

#### Utilizarea tehnicii aseptice

#### Reconstituirea

Reconstituiți fiecare flacon cu 50 mg Myozyme cu 10,3 ml apă pentru preparate injectabile. Adăugați apa pentru preparate injectabile prin picurare lentă pe pereții flaconului și nu direct pe medicamentul

liofilizat. Înclinați și rotiți ușor fiecare flacon. Nu răsturnați, învârtiți sau agitați flaconul. Volumul reconstituit este de 10,5 ml, conține 5 mg/ml și are aspectul unei soluții limpezi, incoloră până la galben pal, care poate conține particule sub formă de benzi albe subțiri sau fibre transparente. Efectuați imediat după reconstituire o verificare a flacoanelor pentru a detecta particule sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă în timpul verificării imediate observați particule străine, altele decât cele descrise mai sus sau modificarea culorii acesteia. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,2.

După reconstituire, este recomandat să diluați imediat soluția din flacoane (vezi mai jos).

#### Diluarea

Când este reconstituită conform indicațiilor de mai sus, soluția reconstituită în flacon conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml. Volumul reconstituit permite extragerea exactă a 10,0 ml (echivalent cu 50 mg) din fiecare flacon. Apoi soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, după cum urmează: Se extrage lent soluția reconstituită din fiecare flacon, până la obținerea volumului corespunzător dozei pacientului. Concentrația finală recomandată a alglucozidazei din pungile de perfuzie se încadrează între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Se elimină aerul din punga de perfuzie. De asemenea, se elimină un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de soluție reconstituită Myozyme cu care va fi înlocuit. Se injectează lent volumul de soluție reconstituită Myozyme direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se răstoarnă sau se masează ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția diluată. A nu se scutura sau agita excesiv punga de perfuzie.

Soluția finală pentru perfuzie trebuie administrată cât mai curând posibil după preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

### **8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/333/001-003

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 29 martie 2006  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 februarie 2011

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Genzyme Corporation 45, 51, 55, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Statele Unite ale Americii

Genzyme Flanders, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgia

### Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializată alfa alglucozidaza, toți profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) care se așteaptă să prescrie, să elibereze și să utilizeze alfa alglucozidază primesc următorul pachet educațional pentru diseminare prin intermediul organismelor profesionale:

- Pachet de informații privind siguranța pentru PDS

- Ghid de administrare a perfuziei la domiciliu pentru PDS

**Pachetul cu informații privind siguranța (SIP) pentru profesioniștii din domeniul sănătății include următoarele elemente cheie:**

- Material educațional care oferă PDS sprijin în gestionarea următoarelor preocupări privind siguranța: reacții asociate perfuziei, care includ reacții de hipersensibilitate și reacții anafilactice, cu sau fără dezvoltarea anticorpilor IgG și IgE; reacții mediate imun și imunogenitate care conduc la pierderea răspunsului (titruri persistent ridicate de anticorpi IgG și/sau anticorpi neutralizanți);
- Recomandări de testare:
  - Se recomandă ferm ca proba de ser de referință să fie recoltată la momentul inițial, înainte de prima perfuzie.
  - Titrurile de anticorpi (imunoglobulină G) IgG trebuie monitorizate regulat, iar testarea anticorpilor IgG anti-medicament (AAM) trebuie luată în considerare dacă pacienții nu răspund la tratament.
  - Pacienții tratați pot fi testați pentru depistarea anticorpilor inhibitori dacă prezintă o scădere a beneficiului clinic în pofida tratamentului continuu cu Myozyme.
  - Testarea imunologică determinată de evenimente adverse, care include anticorpi IgG anti-medicament (AAM) și imunoglobulina E (IgE), trebuie luată în considerare pentru pacienții cu risc de reacție alergică.
  - Testarea imunologică determinată de evenimente adverse trebuie luată în considerare și la pacienții care prezintă reacții asociate perfuziei (RAP) moderate/severe sau recurente, sugestive pentru reacții de hipersensibilitate, reacții anafilactice.
- Aspecte practice ale serviciului de testare și datele de contact
  - Descrierea serviciilor de testare: tipuri de testări disponibile, recomandarea testării, tipul probei, frecvența de testare, ora recoltării.
  - Procedura de testare: diagramă care sintetizează principalii pași pentru PDS care solicită servicii de testare de specialitate.

**Ghidul pentru PDS conține următoarele informații cheie privind siguranța pentru a sprijini PDS (care prescrie și/sau administrează Myozyme) în abordarea pacienților care primesc Myozyme la domiciliu:**

- **Informații pentru PDS care prescriu Myozyme:**
  - Necesitatea și organizarea perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamente, premedicație și tratamente de urgență
  - Criterii de determinare a eligibilității pentru administrarea perfuziei la domiciliu
- **Informații pentru PDS care administrează Myozyme:**
  - Evaluarea medicală a pacientului înainte de administrarea perfuziei la domiciliu
  - Cerințele și organizarea perfuziei la domiciliu, inclusiv echipamente, premedicație și tratamente de urgență
  - Detalii privind prepararea și administrarea laronidazei, inclusiv toate etapele de preparare, reconstituire, diluare și administrare

- Informații privind semnele și simptomele aferente reacțiilor asociate perfuziei și acțiunile recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse la medicament (RAM) atunci când apar simptome

### **Ghid de administrare a perfuziei la domiciliu pentru pacient/persoana care are grijă de pacient**

Ghidul pacientului/persoanei care are grijă de pacient conține următoarele informații cheie privind siguranța:

- Informații privind riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv semnele și simptomele de hipersensibilitate și acțiunile recomandate atunci când apar simptome
- Un jurnal al perfuziilor care poate fi utilizat pentru a înregistra perfuziile și pentru a documenta orice reacții asociate perfuziei (RAP) asociate medicamentului, inclusiv reacții de hipersensibilitate de tip alergic înainte de, în timpul sau după perfuzie.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Alfa alglucozidază

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține alfa alglucozidază 50 mg.

După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază 5 mg/ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:

Manitol (E421)

Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339)

Fosfat de disodiu heptahidrat (E339)

Polisorbat 80 (E433)

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 flacon

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 flacoane

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

25 flacoane

pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

#### **5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Destinat unei singure administrări

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (la 2°C-8°C).

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice cantitate de medicament neutilizat trebuie aruncată.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|-----------------------------------------------------------|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Alfa alglucozidază  
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, PE VOLUM SAU PE UNITATEA DE DOZAJ**

50 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se păstra la frigider (la 2°C-8°C).  
Sanofi B.V.-NL

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Myozyme 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă** Alfa alglucozidază

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Myozyme și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myozyme
3. Cum se administrează Myozyme
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Myozyme
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Myozyme și pentru ce se utilizează**

Myozyme este utilizat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor indiferent de vârstă, cu diagnostic confirmat de boală Pompe.

Persoanele cu boală Pompe au în cantitate scăzută o enzimă numită alfa-glucozidază. Această enzimă ajută organismul să țină sub control cantitatea de glicogen (un tip de carbohidrat). Glicogenul furnizează energie corpului, însă, în cazul bolii Pompe, cantitatea de glicogen poate crește prea mult.

Myozyme conține o enzimă artificială, numită alfa alglucozidază – aceasta poate înlocui enzima naturală, care lipsește în cazul bolii Pompe.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Myozyme**

##### **Nu utilizați Myozyme:**

Dacă ați manifestat reacții alergice (de hipersensibilitate) la alfa alglucozidază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), care v-au pus viața în pericol și dacă reluarea administrării medicamentului nu a reușit. Simptomele reacțiilor alergice care vă pot pune viața în pericol includ, dar nu se limitează la, tensiune arterială scăzută, frecvență foarte crescută a bătăilor inimii, dificultate la respirație, vărsături, umflare a feței, blânde (urticarie) sau erupții trecătoare pe piele.

##### **Atenționări și precauții**

Dacă sunteți tratat cu Myozyme, puteți prezenta o reacție asociată perfuziei în timp ce vi se administrează medicamentul sau în următoarele ore după perfuzie. O astfel de reacție implică diferite simptome, cum sunt tensiunea arterială scăzută, disconfort toracic, senzație de constricție la nivelul gâtului, umflare a feței, buzelor sau limbii (angioedem), blânde (urticarie), amețeli, erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, greață, vărsături, tuse și bronhospasm (vezi pct. 4 pentru o prezentare generală a tuturor reacțiilor asociate perfuziei). O reacție asociată perfuziei poate fi câteodată foarte severă. Dacă manifestați o astfel de reacție, trebuie **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**. Este posibil să vi se administreze tratament prealabil cu medicamente pentru prevenirea unei reacții alergice (de exemplu antihistaminice și/sau corticosteroizi) sau pentru a reduce febra (antipiretice).

În studii, medicii au utilizat medicamente pentru a suprima sistemul imunitar în vederea reducerii formării de anticorpi. Deoarece aveți boala Pompe, prezentați un risc de a face o infecție severă a căilor respiratorii sau a plămânilor. Utilizarea acestor medicamente pentru suprimarea sistemului imunitar poate crește suplimentar acest risc.

Dacă vă apar leziuni ulceroase severe pe piele, informați medicul dumneavoastră. Dacă vă apar edeme la nivelul membrelor inferioare sau aveți edem generalizat, informați medicul dumneavoastră. Medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea administrării Myozyme și inițierea tratamentului medical corespunzător. Medicul dumneavoastră trebuie să evalueze riscurile și beneficiile reluării administrării de Myozyme.

### **Myozyme împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Există o experiență limitată cu privire la utilizarea Myozyme la gravide. Nu trebuie să utilizați Myozyme în timpul sarcinii, decât dacă este absolut necesar. Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă alăptați. Există o experiență limitată care sugerează că Myozyme trece în laptele matern în cantități foarte mici. Nu a fost raportat niciun efect asupra sugarului alăptat. Prin urmare, poate fi luată în considerare alăptarea în timpul tratamentului. Cu toate acestea, puteți discuta cu medicul dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți alăptarea, ca măsură de precauție, în primele 24 de ore după administrarea fiecărei doze de Myozyme. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Aveți grijă când conduceți vehicule sau utilizați unelte sau utilaje la puțin timp după perfuzia de Myozyme, deoarece puteți avea amețeli, somnolență, tremurături și/sau tensiune arterială mică.

### **Myozyme conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum se administrează Myozyme**

Myozyme vi se va administra sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Pompe.

Doza care vi se va administra este determinată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Doza de Myozyme recomandată este de 20 mg pe kg de greutate corporală. Vi se va administra o dată la două săptămâni.

### **Administrarea perfuziei la domiciliu**

Medicul dumneavoastră poate considera că puteți face perfuzia cu Myozyme la domiciliu, dacă acest lucru este sigur și convenabil. Dacă manifestați o reacție adversă în timpul unei perfuzii cu Myozyme, profesionistul din domeniul sănătății care vă administrează perfuzia poate opri perfuzia și începe tratamentul medical adecvat.

### **Utilizarea la copii și adolescenți**

Doza de Myozyme recomandată pentru copii și adolescenți este aceeași ca și în cazul adulților.

### **Instrucțiuni pentru utilizare corespunzătoare**

Myozyme este administrat prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă). Este furnizat sub formă de pulbere care va fi amestecată cu apă pentru preparate injectabile, înainte de administrare.

### **Dacă vi se administrează mai mult Myozyme decât trebuie**

Dacă vi se administrează Myozyme la o doză sau la o viteză de perfuzare mai mare decât cea recomandată, este posibil să manifestați reacții asociate perfuziei. O astfel de reacție poate include simptome precum:

- pielea și buzele devin albastre, din cauza lipsei de oxigen în țesuturile corpului, bătăi rapide ale inimii, palpitații
- dificultăți la respirație, tuse
- amețelă, dureri de cap, tulburări ale gustului
- tensiune arterială mare, bufeuri
- umflare a limbii, vărsături, diaree, greață (senzație de rău)
- durere în piept, disconfort toracic, senzație de constricție în gât, febră, frisoane, senzație de frig, înroșire la locul perfuziei
- dureri musculare
- înroșire a pielii

Dacă manifestați o astfel de reacție, trebuie să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2). Viteza perfuziei dumneavoastră va fi redusă sau perfuzia va fi întreruptă și, după caz, vi se poate administra un tratament corectiv.

#### **Dacă uitați să utilizați Myozyme**

Dacă ați omis o perfuzie, vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse au fost observate, mai ales, în timp ce pacienților le era administrat medicamentul sau la scurt timp după aceea („reacții asociate perfuziei”). Unele dintre aceste reacții adverse asociate perfuziei au fost grave sau au pus viața în pericol. La anumiți pacienți, au fost raportate reacții care au pus viața în pericol, inclusiv reacții alergice generalizate foarte severe și șoc anafilactic. Simptomele unor astfel de reacții includ tensiune arterială scăzută, frecvență foarte crescută a bătăilor inimii, dificultate la respirație, vărsături, umflare a feței, buzelor sau limbii, blânde (urticarie) sau erupții trecătoare pe piele. Anumiți pacienți au prezentat reacții adverse asociate perfuziei sub formă de simptome asemănătoare gripei, care au durat câteva zile după terminarea perfuziei.

Dacă manifestați o astfel de reacție, vă rugăm **să vă adresați imediat medicului dumneavoastră**. Este posibil să vi se administreze tratament prealabil cu medicamente pentru prevenirea unei reacții alergice (de exemplu antihistaminice și/sau corticosteroizi) sau pentru a reduce febra (antipiretice).

##### **Foarte frecvente: pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane**

- Urticarie
- Erupții trecătoare pe piele
- Creștere a frecvenței bătăilor inimii
- Înroșire a feței
- Febră sau temperatură ridicată a corpului
- Tuse
- Creștere a frecvenței respiratorii
- Vărsături
- Cantitate scăzută de oxigen în sânge

##### **Frecvente: pot apărea la 1 din 10 persoane**

- Paloare
- Creștere a tensiunii arteriale sau tensiune arterială mare

- Colorație albăstruie a pielii
- Frisoane
- Agitație
- Tremor
- Durere de cap
- Furnicături
- Durere sau reacții locale la locul de administrare a perfuziei
- Amețeli
- Iritabilitate
- Mâncărimi ale pielii
- Senzație de a vărsa
- Umflare a feței, umflare a gâtului sau asocierea severă a umflării feței, gâtului și limbii, din cauza unei reacții alergice severe
- Umflare a brațelor și picioarelor
- Greață
- Disconfort toracic
- Senzație de constricție la nivelul gâtului
- Diaree
- Oboseală
- Dureri musculare
- Spasme musculare
- Leziuni ulceroase severe ale pielii
- Înrășire a pielii

**Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile**

- Umflare a zonei din jurul ochilor
- Astm bronșic
- Sunete respiratorii anormale, inclusiv șuierături
- Dificultate la respirație (inclusiv senzație de lipsă de aer)
- Extremități reci (de exemplu mâini, picioare)
- Tensiune arterială mică
- Îngustare a vaselor de sânge, care determină diminuarea fluxului sanguin
- Constricție bruscă a bronhiilor, care limitează intrarea și ieșirea aerului din plămâni (bronhospasm)
- Senzație de căldură
- Senzație de frig
- Stare generală de rău (maleză)
- Senzație de slăbiciune
- Somnolență
- Leșin
- Senzație de arsură
- Transpirație abundentă
- Lăcrimare
- Piele marmorată
- Neliniște
- Respirație șuierătoare
- Senzație de iritație la nivelul gâtului
- Valori mici ale concentrației oxigenului în țesuturile corpului
- Scădere a frecvenței bătăilor inimii
- Stop cardiac
- Bătăi puternice ale inimii, care pot fi rapide sau neregulate (palpitații)
- Dureri în piept (dar nu la nivelul inimii)
- Inflamația membranei care acoperă ochiul și pleoapa
- Dureri abdominale
- Indigestie

- Dificultăți la înghițire
- Dureri articulare
- Întreruperea temporară sau oprirea bruscă a respirației
- Pierdere de proteine prin urină
- Sindrom nefrotic: edeme la nivelul membrelor inferioare, edem generalizat și pierdere de proteine prin urină
- Umflarea și îngroșarea pielii la locul de administrare a perfuziei, în caz de scurgere a medicamentului în afara vaselor de sânge
- Întroșire a palmelor
- Decolorare tranzitorie a pielii
- Întroșire la locul de administrare a perfuziei
- Urticarie (erupție cutanată) la locul de administrare a perfuziei
- Mâncărime la locul de administrare a perfuziei
- Vezicule

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Myozyme**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După diluare, este recomandată utilizarea imediată. Totuși, stabilitatea fizică și chimică după diluare a fost demonstrată timp de 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2 și 8°C, când soluția este păstrată protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Myozyme**

- Substanța activă este alfa alglucozidază. Un flacon conține alfa alglucozidază 50 mg. După reconstituire, soluția conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml și după diluare, concentrația variază între 0,5 mg și 4 mg/ml.
- Celelalte componente sunt
  - manitol (E421),
  - dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat (E339),
  - fosfat de disodiu heptahidrat (E339),
  - polisorbit 80 (E433).

### **Cum arată Myozyme și conținutul ambalajului**

Myozyme se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon (50 mg/flacon). Fiecare ambalaj conține: 1, 10 sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Pulberea este albă până la aproape albă. După reconstituire, este o soluție limpede, incoloră până la galben pal, care poate conține particule. Soluția reconstituită trebuie apoi diluată.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Țările de Jos

#### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 s.r.o.  
Tel: +420 233086 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 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

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**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.r.l.

Tel: 800536389

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## **Instrucțiuni pentru utilizare – reconstituire, diluare și administrare**

Myozyme trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și apoi administrat prin perfuzie intravenoasă. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, în special cu cele referitoare la aseptie.

Din cauza naturii proteice a medicamentului, în soluția reconstituită și în pungile de perfuzie finale se pot forma particule. De aceea, pentru administrare trebuie utilizat un filtru în linie de 0,2 microni, cu legare redusă a proteinelor. S-a demonstrat că utilizarea unui filtru în linie de 0,2 microni îndepărtează particulele vizibile și nu determină o pierdere aparentă de proteine sau activitate.

Stabiliți numărul de flacoane care trebuie reconstituite pe baza schemei de tratament individual a pacientului (mg/kg) și scoateți flacoanele necesare din frigider, pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Fiecare flacon de Myozyme este destinat unei singure utilizări.

### **Utilizarea tehnicii aseptice**

#### **• Reconstituire**

Reconstituiți fiecare flacon cu 50 mg Myozyme cu 10,3 ml de apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac al cărui diametru nu trebuie să depășească mărimea 20G. Adăugați apa pentru preparate injectabile prin picurare lentă pe peretele flaconului și nu direct pe medicamentul liofilizat. Înclinați și rotiți ușor fiecare flacon. Nu răsturnați, învârtiți sau agitați flaconul. Volumul reconstituit este de 10,5 ml, conține 5 mg enzimă/ml și are aspectul unei soluții limpezi, incoloră până la galben pal, care poate conține particule sub formă de benzi albe subțiri sau fibre transparente. Efectuați imediat după reconstituire o verificare a flacoanelor pentru a detecta particule sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă în timpul verificării imediate observați particule străine altele decât cele descrise mai sus, sau modificarea culorii acesteia. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,2.

După reconstituire, este recomandat să diluați imediat soluția din flacoane (vezi mai jos).

#### **• Diluare**

Când este reconstituită conform indicațiilor de mai sus, soluția reconstituită în flacon conține alfa alglucozidază 5 mg pe ml. Volumul reconstituit permite extragerea exactă a 10,0 ml (echivalent cu 50 mg) din fiecare flacon. Apoi soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, după cum urmează: Extrageți lent soluția reconstituită din fiecare flacon, până la obținerea volumului corespunzător dozei pacientului, utilizând o seringă prevăzută cu un ac al cărui diametru nu trebuie să depășească mărimea 20G. Concentrația finală recomandată de alfa alglucozidază în pungile de perfuzie se încadrează între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Eliminați aerul din punga de perfuzie. De asemenea, eliminați un volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de soluție reconstituită Myozyme cu care va fi înlocuit. Injectați lent volumul de soluție reconstituită Myozyme direct în soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Răsturnați sau masați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția diluată. Nu scuturați sau agitați excesiv punga de perfuzie.

Soluția finală pentru perfuzie trebuie administrată cât mai curând posibil după preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **• Administrare**

Este recomandată începerea administrării soluției diluate în interval de trei ore. Timpul total dintre reconstituire și finalizarea perfuziei nu trebuie să depășească 24 de ore.

Doza de Myozyme recomandată este de 20 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la interval de 2 săptămâni.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră.