

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa/ml e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 e 4 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di α -glucosidasi acida).

Non sono stati determinati i benefici di Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Myozyme deve essere somministrato sotto controllo di un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da malattia di Pompe o da altre patologie metaboliche o neuromuscolari ereditarie.

La dose consigliata di alglucosidasi alfa è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa.

Le infusioni vanno somministrate in modo incrementale. L'iniziale velocità di infusione consigliato è 1 mg/kg/ora, con graduale aumento di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti in assenza di reazioni connesse all'infusione, fino al raggiungimento del tasso massimo di 7 mg/kg/ora. Per una descrizione delle reazioni connesse all'infusione, vedere paragrafo 4.8.

Posologia nei bambini, adolescenti, adulti e anziani:

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme sono state prevalentemente valutate nei bambini, in una fascia d'età compresa tra l'infanzia e l'adolescenza.

Non vi sono prove che dimostrino la necessità di speciali considerazioni al momento di somministrare Myozyme a bambini, adolescenti, adulti o anziani.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Myozyme in pazienti con insufficienza renale o epatica. Pertanto, non è possibile avanzare alcuna raccomandazione in merito alla posologia specifica per questi pazienti.

La risposta dei pazienti al trattamento deve essere controllata regolarmente, basandosi su una valutazione esauriente di tutte le manifestazioni cliniche della patologia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità (reazione anafilattica) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni anafilattiche ad esito potenzialmente fatale, compreso shock anafilattico, sono state osservate in alcuni pazienti nel corso di infusioni di Myozyme (vedere paragrafo 4.8). Alcune di queste si sono verificate in pazienti affetti da malattia di Pompe ad esordio tardivo. A causa del rischio di reazioni severe legate all'infusione, al momento di somministrare Myozyme è necessario poter disporre tempestivamente di idonee misure di supporto medico. Nell'eventualità di reazioni severe o di tipo anafilattico, considerare l'immediata interruzione dell'infusione di Myozyme ed istituire tutto il trattamento medico del caso. Attenersi agli standard clinici correnti per il trattamento di emergenza delle reazioni anafilattiche.

In circa il 39% dei pazienti trattati con Myozyme sono insorte reazioni connesse all'infusione, definite come qualunque evento avverso collegato insorto durante l'infusione o nelle ore successive all'infusione. Talune reazioni sono state di entità severa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con dosi più elevate (40 mg/kg) tendevano a riferire più sintomi se insorgevano reazioni connesse all'infusione. Si raccomanda di seguire da vicino i pazienti e di riferire tutte le reazioni connesse all'infusione, le reazioni tardive e le possibili reazioni immunologiche. I pazienti con grave patologia (es. polmonite, sepsi) al momento dell'infusione con Myozyme sembrano presentare un rischio maggiore di reazioni connesse all'infusione. Prima di somministrare Myozyme è dunque necessario considerare in modo accurato lo stato clinico del paziente.

È necessario procedere con cautela nel somministrare nuovamente Myozyme ai pazienti nei quali insorgono reazioni connesse all'infusione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In presenza di effetti lievi e transitori potrebbe non essere necessario prestare cure mediche o sospendere l'infusione. La riduzione della velocità di infusione, la temporanea sospensione dell'infusione e il pretrattamento dei pazienti, normalmente con antistaminici orali e/o antipiretici e/o corticosteroidi, hanno tutti consentito di gestire con efficacia gran parte delle reazioni avverse. Possono insorgere reazioni legate all'infusione in qualunque momento dell'infusione di Myozyme o generalmente fino a 2 ore dopo, ed esse sono più probabili con velocità di infusione più elevata.

I pazienti affetti da malattia di Pompe a stadio avanzato possono presentare compromissione della funzione cardiaca e respiratoria, con potenziale predisposizione ad un maggiore rischio di gravi complicanze in seguito a reazioni legate all'infusione. Pertanto, questi pazienti devono essere controllati più attentamente durante la somministrazione di Myozyme.

Durante gli studi clinici, gran parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG all'alfa-glucosidasi acida umana ricombinante (rhGAA), solitamente entro 3 mesi dall'inizio della terapia. Per questo motivo si prevede che la maggior parte dei pazienti trattati con Myozyme svilupperà sierconversione. I pazienti trattati con dosi più elevate (40 mg/kg) tendevano a sviluppare maggiori titoli anticorpali. Non sembra esservi correlazione tra l'esordio delle reazioni connesse all'infusione e il tempo della formazione di anticorpi. Uno dei pazienti IgG-positivi valutati è risultato positivo per gli effetti inibitori dopo analisi *in vitro*. Per via della rarità della patologia e della limitata esperienza attuale, non si è ancora stabilito con certezza l'effetto della formazione di anticorpi sulla sicurezza e sull'efficacia. I titoli anticorpali devono essere controllati regolarmente.

In un paziente con forma infantile della malattia di Pompe, il quale aveva ricevuto dosi molto frequenti di rhGAA (10 mg/kg 5 volte la settimana) per un lungo periodo di tempo, è insorta sindrome nefrosica transitoria, risolta con la temporanea sospensione della ERT.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmaco-farmaco con alglucosidasi alfa. Poiché si tratta di una proteina umana ricombinante, alglucosidasi alfa è un candidato improbabile per le interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450.

4.6 Gravidanza e allattamento

Myozyme non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. L'alglucosidasi alfa può essere escreta nel latte materno. Poiché non si dispone di dati sugli effetti nei neonati esposti all'alglucosidasi alfa tramite il latte materno, si consiglia di interrompere l'allattamento durante il periodo di assunzione di Myozyme.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari con Myozyme.

4.8 Effetti indesiderati

Gran parte degli eventi avversi riferiti in 39 pazienti con forma infantile della malattia (vedere paragrafo 5.1) trattati con Myozyme per un massimo di oltre un anno (76 settimane) nel corso di due studi clinici, era dovuta a manifestazioni della malattia di Pompe e non era collegata alla somministrazione di Myozyme. La tabella 1 elenca le reazioni avverse collegate al farmaco (ADR) secondo la classificazione sistemico-organica. Le ADR in elenco sono insorte in più di 1 paziente e sono descritte come percentuale dei pazienti affetta dall'ADR in questione, con il numero assoluto di pazienti indicato fra parentesi. Le ADR erano nella maggior parte dei casi di intensità da lieve a moderata e sono insorte pressoché invariabilmente durante l'infusione o nelle 2 ore successive all'infusione (reazioni connesse all'infusione). Tra le reazioni serie connesse all'infusione vi erano orticaria, rantoli, tachicardia, ridotta saturazione di ossigeno, broncospasmo, tachipnea, edema periorbitale e ipertensione. Tutte queste ADR sono insorte in un singolo paziente, fatta eccezione per l'orticaria (riferita in 2 pazienti).

Tabella 1.

Classificazione sistemico- organica	Termine di preferenza	Frequenza (n. di pazienti) N = 39
Disturbi psichiatrici	Agitazione	5% (2 paz.)
Alterazioni del sistema nervoso	Tremiti	5% (2 paz.)
Alterazioni cardiache	Tachicardia	8% (3 paz.)
	Cianosi	5% (2 paz.)
Alterazioni del sistema vascolare	Vampe	13% (5 paz.)
	Ipertensione	5% (2 paz.)
	Pallore	5% (2 paz.)
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Tosse	8% (3 paz.)
	Tachipnea	8% (3 paz.)
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Vomito	5% (2 paz.)
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria	13% (5 paz.)
	Rash	10% (4 paz.)
	Rash maculare	5% (2 paz.)
	Eritema	5% (2 paz.)
	Rash maculo-papulare	5% (2 paz.)

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Piressia	15% (6 paz.)
	Brividi	5% (2 paz.)
Analisi	Ridotta saturazione di ossigeno	8% (3 paz.)
	Innalzata creatina fosfochinasi-MB ematica	- 5% (2 paz.)
	Innalzata pressione arteriosa	5% (2 paz.)

Si è trattato con Myozyme un numero limitato di pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo (vedere paragrafo 5.1). Fra le ADR riferite in 2 dei 9 pazienti con patologia tardiva trattati con Myozyme per 1 anno, nell'ambito di 3 diversi studi, vi erano innalzata frequenza cardiaca, ipertensione, cefalea, freddo alle estremità, parestesia, vampi, dolore nel sito di infusione, reazioni nel sito di infusione, innalzamento della pressione arteriosa e capogiri. I 2 pazienti con esordio tardivo non hanno avuto le stesse ADR. Le ADR erano di lieve intensità e sono state valutate come reazioni connesse all'infusione.

Le reazioni legate all'infusione in un totale di 280 pazienti trattati con Myozyme all'interno di studi clinici e programmi di accesso allargato, e riferite per più di 1 paziente, comprendevano rash, vampi, orticaria, piressia, tosse, tachicardia, ridotta saturazione di ossigeno, vomito, tachipnea, agitazione, aumento della pressione arteriosa, cianosi, ipertensione, irritabilità, pallore, prurito, conati, brividi, tremore, ipotensione, broncospasmo, eritema, edema del viso, sensazione di calore, cefalea, iperidrosi, aumentata lacrimazione, livedo reticularis, nausea, edema periorbitale, irrequietezza e sibilo. Le reazioni legate all'infusione riferite come severe in più di 1 paziente includevano piressia, ridotta saturazione di ossigeno, tachicardia, cianosi e ipotensione. È stato riportato un singolo evento di edema angioneurotico di intensità severa. Reazioni legate all'infusione ad esito potenzialmente fatale, compreso un paziente con shock anafilattico, sono state riferite per 3 dei 280 pazienti (vedere paragrafo 4.4). Quaranta pazienti con reazioni ricorrenti legate all'infusione, in intensità da moderata a severa, sono stati valutati per la presenza di anticorpi IgE specifici per Myozyme; tre di essi hanno dato esito positivo, incluso un paziente che ha manifestato una reazione anafilattica.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Negli studi clinici si sono utilizzate dosi fino a 40 mg/kg di peso corporeo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prodotti – enzimi metabolici e dell'apparato digerente.

Codice ATC: A16AB07 alglucosidasi alfa.

Alglucosidasi alfa è una forma ricombinante della glucosidasi alfa acida umana ed è prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando colture di cellule di ovaio di criceto cinese (CHO).

Malattia di Pompe

La malattia di Pompe è una miopatia metabolica rara, con decorso progressivo e fatale. La sua incidenza globale è stimata in 1 su 40.000 nascite. La malattia di Pompe viene anche denominata malattia da accumulo di glicogeno tipo II (GSD-II), carenza di maltasi acida (AMD) e glicogenosi di tipo II. Appartiene al gruppo di malattie da accumulo lisosomiale, poiché è causata dalla carenza di una idrolasi lisosomiale riscontrata in natura, ossia la α -glucosidasi acida (GAA), che degrada il glicogeno lisosomiale a glucosio. La carenza di questo enzima porta all'accumulo di glicogeno in varie tipologie tissutali – principalmente quelli cardiaci, respiratori e nel muscolo scheletrico – provocando una cardiomiopatia ipertrofica ed un progressivo indebolimento muscolare, inclusa la compromissione della funzione respiratoria.

In termini di presentazione clinica, è possibile caratterizzare la malattia di Pompe come uno spettro patologico che va dalla forma infantile a rapida progressione (con esordio tipico della patologia nel primo anno di vita e un'aspettativa di vita molto breve), a una forma tardiva e a più lenta progressione.

La forma infantile della malattia di Pompe è caratterizzata da un ingente deposito di glicogeno in sede cardiaca e nel muscolo scheletrico, che porta invariabilmente ad una rapida progressione della cardiopatia, generalizzata debolezza muscolare ed ipotonia. Spesso lo sviluppo motorio si interrompe del tutto, o alternativamente dopo il raggiungimento dei principali stadi di sviluppo motorio si ha retrocessione. Normalmente il decesso è dovuto ad insufficienza cardiaca e/o respiratoria, prima del raggiungimento di un anno di età.

In uno studio retrospettivo della storia naturale in pazienti con forma infantile della malattia di Pompe (n=168), l'età mediana di esordio dei sintomi era 2,0 mesi e quella del decesso era 9,0 mesi. I tassi di sopravvivenza di Kaplan-Meier a 12, 24 e 36 mesi erano rispettivamente pari a 26%, 9% e 7%.

È stata descritta una forma atipica della malattia infantile di Pompe, con progressione più lenta, caratterizzata da cardiomiopatia meno severa e dunque da prolungata sopravvivenza.

La forma tardiva della malattia di Pompe si manifesta nella prima infanzia, in età pediatrica, nell'adolescenza o persino nell'età adulta ed ha una progressione molto meno rapida rispetto alla forma infantile. È normalmente caratterizzata da una sufficiente attività residua della GAA tale da precludere l'esordio di cardiomiopatia, ma si è riferito un coinvolgimento cardiaco fino al 4% circa dei pazienti con forma tardiva della patologia.

I pazienti con malattia di Pompe in forma tardiva presentano tipicamente miopatia progressiva, principalmente a carico dei muscoli prossimali della pelvi e del cingolo della spalla, oltre a coinvolgimento respiratorio di vario grado. In ultima analisi questi sintomi sfociano in profonda disabilità e/o nell'esigenza di ricorrere ad un supporto per la ventilazione. I tempi di progressione della patologia sono molto variabili e imprevedibili, con rapido deterioramento della funzione muscolare respiratoria e scheletrica in alcuni pazienti, seguita da perdita della deambulazione ed insufficienza cardiaca, o con progressione meno celere in altri pazienti. Infine, taluni pazienti possono presentare dissociazione nella progressione del coinvolgimento muscolare scheletrico e respiratorio.

Si ipotizza che Myozyme possa ripristinare l'attività della GAA lisosomiale, con conseguente stabilizzazione o ripristino della funzione dei muscoli cardiaci e scheletrici (inclusi quelli respiratori). Per via dell'effetto della barriera ematoencefalica e delle dimensioni enzimatiche, è improbabile la captazione di alglucosidasi alfa nel sistema nervoso centrale.

Forma infantile della malattia di Pompe

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme sono state valutate nell'ambito di uno studio clinico, randomizzato, in aperto e con controllo storico, su 18 pazienti non ventilati con malattia di Pompe infantile sviluppata entro i 6 mesi di vita. La coorte storica non trattata è stata abbinata alla popolazione dello studio, sulla base di uno studio retrospettivo della storia naturale (n=42) in pazienti con forma infantile della malattia di Pompe. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 20 mg/kg oppure 40 mg/kg ogni due settimane, per un totale di 52 settimane.

L'endpoint principale dello studio era il tempo intercorso fra la diagnosi e l'evento (morte e/o ventilazione invasiva). Tuttavia, non si è registrata la sopravvivenza senza ventilazione invasiva fra la popolazione storica e non è possibile procedere a un confronto di questo endpoint. Dopo 52 settimane di trattamento, tutti i 18 pazienti trattati con Myozyme erano in vita e 15 di essi non richiedevano supporto con ventilazione invasiva, mentre 1 dei 42 pazienti nella coorte storica era ancora in vita a 18 mesi di età.

Un confronto fra le curve di sopravvivenza dalla data della diagnosi contro la popolazione di controllo è stato eseguito con analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali. Dopo 52 settimane i pazienti trattati con Myozyme evidenziavano prolungata sopravvivenza rispetto a una coorte storica non trattata (vedere la Tabella 2).

Tabella 2: Risultati per gli endpoint dello studio con il modello di regressione di Cox

Pazienti trattati	Comparatore di riferimento storico	Endpoint	Rapporto tra effetto e rischio del trattamento	Intervallo di confidenza del 95%	Valore p
N=18	N=42	Sopravvivenza	0,01	(0,00, 0,10)	<0,0001

NB: I risultati sono derivati da un'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali, che include il trattamento come co-variabile in funzione del tempo, ed anche l'età della diagnosi e quella dell'esordio dei sintomi. I soggetti nel gruppo di riferimento storico erano i nati dal 1993 in poi.

Gli indici ecocardiografici della cardiomiopatia sono migliorati, come attestato dal calo della massa ventricolare sinistra (LVM). Tutti i 12 pazienti per i quali si disponeva di dati hanno evidenziato un calo della LVM rispetto ai valori basali (riduzione media 57,6%). Tredici pazienti (72,2%) hanno riportato un miglioramento della funzione motoria rispetto ai livelli basali, come attestato dai punteggi della Scala motoria infantile Alberta (AIMS) relativamente alle prestazioni motorie correlate all'età. Fra il 72,2% e il 93,8% dei pazienti mostrava un mantenimento o miglioramento della crescita rispetto ai valori basali dopo 26 settimane di terapia con Myozyme.

Le analisi dell'efficacia non hanno dimostrato differenze fra i gruppi delle 2 dosi in termini di sopravvivenza, sopravvivenza senza ventilazione invasiva e sopravvivenza senza ventilazione, calo della LVM, aumento dei parametri della crescita e raggiungimento di importanti stadi di sviluppo motorio. In base a questi risultati, si raccomanda la posologia di 20 mg/kg a settimane alterne.

Anche un secondo studio clinico in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Myozyme in 21 pazienti con forma prevalentemente atipica della variante infantile della malattia di Pompe, di età compresa fra i 6 mesi ed i 3,5 anni all'inizio del trattamento. Questi pazienti hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme a settimane alterne, per un totale di 52 settimane. La sopravvivenza fra i pazienti trattati è stata rapportata a quella in una coorte simile di soggetti storici non trattati, con l'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali (vedere la Tabella 3).

Tabella 3: Risultati per la sopravvivenza con il modello di regressione di Cox

Pazienti trattati	Comparatore di riferimento storico	Endpoint	Rapporto tra effetto e rischio del trattamento	Intervallo di confidenza del 95%	Valore p
N=21	N=48	Sopravvivenza	0,29	(0,11, 0,81)	<0,018

NB: I risultati sono derivati da un'analisi della regressione di Cox per i rischi proporzionali, che include il trattamento come co-variabile in funzione del tempo, ed anche l'età della diagnosi e quella dell'esordio dei sintomi. I soggetti nel gruppo di riferimento storico erano i nati dal 1995 in poi.

Si sono raccolti ulteriori dati sull'efficacia per i primi 15 pazienti. Nei 10 pazienti che non ricorrevano a supporto con ventilazione invasiva alla visita basale, il 50% ne era ancora esente dopo 52 settimane di trattamento, mentre tutti i 5 pazienti che ricevevano detto supporto alla visita basale continuavano a richiederlo per l'intera durata dello studio (uno era deceduto prima della settimana 26). Tredici dei 15 pazienti (86,6%) con dati di follow-up mostravano miglioramento degli indici ecocardiografici per la cardiomiopatia rispetto ai valori basali, come misurata dal calo della LVM. Nell'80-93,3% dei pazienti si aveva mantenimento o miglioramento dei parametri della crescita. Sei pazienti (40 %) mostravano miglioramento misurabile della funzione motoria, come attestato dall'aumento dei punteggi basali equivalenti all'età nella scala AIMS e/o Peabody Development Motor Scale (PDMS-2).

Gran parte dei pazienti con malattia di Pompe infantile trattati con Myozyme dimostra una migliorata funzione cardiaca, oltre alla stabilizzazione o al miglioramento dei parametri della crescita. Nel contempo, le risposte motorie e respiratorie alla terapia sono state più variabili. I pazienti con forma infantile della malattia di Pompe che hanno dimostrato miglioramento motorio erano quelli con funzione motoria più conservata e ridotto tenore di glicogeno nel muscolo quadricipite alla visita basale. È opportuno notare che una maggiore percentuale di pazienti con migliori esiti motori mostra stabilità o miglioramento dei parametri di crescita (peso), mentre gran parte dei pazienti – a prescindere dagli esiti motori o dalle caratteristiche basali – evidenziano inversione della cardiopatia, come attestato dai cambiamenti nel punteggio della LVM.

La totalità dei dati suggerisce che la diagnosi e il trattamento precoci possono rivelarsi critici per conseguire i migliori risultati in questi pazienti con forma infantile della patologia. Forma tardiva della malattia di Pompe

Uno studio clinico in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Myozyme in 5 pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe, di età fra 5 - 15 anni all'inizio del trattamento. Questi pazienti hanno ricevuto 20 mg/kg di Myozyme a settimane alterne, per un totale di 26 settimane. Tutti i pazienti deambulavano liberamente, e tranne uno non richiedevano supporto con ventilazione (nel caso di 1 paziente era necessario ricorrere a ventilazione notturna non invasiva). Dei 3 pazienti con significativo coinvolgimento polmonare alla data di screening/visita basale (con capacità vitale espiratoria forzata da seduti fra 58 e 67%) due mostravano un miglioramento clinicamente significativo della FVC (+11,5% e +16%) da seduti entro la settimana 26. La valutazione della funzione motoria ha dato risultati disparati.

Dieci pazienti con malattia di Pompe tardiva a stadio avanzato (ossia non deambulanti per 10/10 e dipendenti da ventilazione per 9/10) di età compresa fra 9 e 54 anni sono stati trattati con alglucosidasi alfa 20-40 mg/kg ogni 2 settimane, nell'ambito di programmi di accesso allargato di durata fra 6 mesi e 2,5 anni. I benefici polmonari osservati nei pazienti includevano un miglioramento clinicamente significativo della FVC pari al 35% in un paziente e riduzioni significative nel numero di ore di supporto ventilatorio necessarie in 2 pazienti. In alcuni pazienti si sono osservati miglioramenti della funzione motoria con il trattamento, incluso il ripristino di competenze motorie perse. Un solo paziente non era deambulante. In questo gruppo di pazienti si è anche osservata una risposta variabile in termini della funzione motoria.

Registro Pompe

Si incoraggia il personale sanitario ad inserire i pazienti diagnosticati con la malattia di Pompe al sito: www.PompeRegistry.com. Questo registro raccoglierà in via anonima dati su questi pazienti. Il "Pompe Registry" ha l'obiettivo di migliorare la comprensione della malattia di Pompe e di monitorare i pazienti e la loro risposta alla terapia enzimatica sostitutiva nel tempo, con il traguardo ultimo di migliorare gli esiti clinici per questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio su 18 pazienti si è valutata la farmacocinetica di Myozyme in 15 pazienti con forma infantile della malattia di Pompe (tutti di età inferiore a 6 mesi all'inizio del trattamento), con somministrazione di dosi di 20 mg/kg o di 40 mg/kg di alglucosidasi alfa con infusione rispettivamente di durata approssimativa di 4 - 6,5 ore. La farmacocinetica era proporzionale alla dose e non è cambiata nel tempo. Dopo la prima e la sesta infusione di Myozyme, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) erano in media fra 178,2 e 263,7 mg/ml, rispettivamente per la dose di 20 mg/kg e per quella di 40 mg/kg. L'area media sotto la curva di concentrazione-tempo plasmatica (AUC_{∞}) era fra 977,5 e 1.872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ per il gruppo posologico di 20 mg/kg e per quello di 40 mg/kg. La clearance plasmatica media era 21,9 ml/ora/kg, mentre il volume tipico di distribuzione allo *steady-state* (V_{ss}) era pari a 66,2 ml/kg per entrambi i gruppi posologici, con scarsa variabilità fra pazienti (rispettivamente 15% e 11%). L'emivita media di eliminazione plasmatica ($t_{1/2}$) era 2,75 ore per i due gruppi.

Si è valutata la farmacocinetica di Myozyme anche in uno studio separato su 21 pazienti con malattia infantile di Pompe (tutti in età compresa fra 6 mesi e 3,5 anni), con somministrazione di dosi di 20 mg/kg di alglucosidasi alfa. In 12 pazienti per i quali si disponeva di dati, AUC_{∞} e C_{max} erano pressoché pari ai valori riscontrati per la dose di 20 mg/kg nell'ambito dello studio precedente. La $t_{1/2}$ di circa 2-3 ore era anch'essa simile in questo gruppo di pazienti.

La farmacocinetica di Myozyme è stata inoltre valutata in uno studio su 5 pazienti con malattia di Pompe tardiva, di età compresa fra 6 e 15 anni, i quali hanno ricevuto 20 mg/kg di alglucosidasi alfa ogni 2 settimane. Non sono emerse differenze nel profilo farmacocinetico di Myozyme nei pazienti affetti dalla forma tardiva della patologia, rispetto a quelli affetti dalla sua forma infantile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacotossicologia a dosi singole e ripetute. Non sono emersi risultati avversi di rilievo da uno studio embriofetale nei topi. I dati relativi a uno studio della fertilità e dei primi stadi di sviluppo embrionico nei topi non sono stati conclusivi. Non si sono caratterizzati pienamente i potenziali effetti sulle funzioni riproduttive e di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare immediatamente il prodotto. Tuttavia, si è dimostrata stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2°C – 8°C, se il medicinale viene protetto dalla luce.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il frigorifero (2°C – 8°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 mg di polvere in un flaconcino (vetro trasparente Tipo 1) con tappo (in butile siliconato) e sigillo (in alluminio), con copertura ad apertura a scatto (in plastica). Confezioni da 1, 10 o 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Myozyme deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio e infine somministrato con infusione endovenosa. Procedere alla ricostituzione e alla diluizione nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

Per via della natura proteica del prodotto potranno formarsi particelle nella soluzione ricostituita e nelle sacche destinate all'infusione. Pertanto, nella somministrazione utilizzare un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 micron. Si è dimostrato che l'uso di un filtro in linea di 0,2 micron rimuove le particelle macroscopiche e non porta a perdita apparente di proteine o di attività.

Determinare il numero di flaconcini da ricostituire in base al regime posologico per il paziente (mg/kg) e prelevare il numero necessario di flaconcini dal frigorifero per farli pervenire a temperatura ambiente (circa 30 minuti). Poiché Myozyme non contiene conservanti, ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Attenersi ad una tecnica asettica

Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino di Myozyme da 50 mg con 10,3 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino, e non direttamente sul medicinale solido liofilizzato. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo. Il volume ricostituito è pari a 10,5 ml contenenti 5 mg/ml ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo pallido, che può contenere particelle sotto forma di sottili filamenti bianchi o fibre traslucide. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Se l'ispezione rivela particelle estranee diverse da quanto descritto sopra, oppure se la soluzione è scolorita, non utilizzare il prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è pari a circa 6,2.

Dopo la ricostituzione si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini (vedere sotto).

Diluizione

Se il medicinale è ricostituito in base alla procedura sopra descritta, ciascun flaconcino conterrà 5 mg di alglucosidasi alfa per ogni ml. Il volume ricostituito consente l'accurata aspirazione di 10,0 ml (pari a 50 mg) da ciascun flaconcino. In seguito, diluire ulteriormente il volume aspirato come segue: aspirare lentamente la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, fino ad ottenere un volume pari alla dose per il paziente. La concentrazione finale di alglucosidasi consigliata all'interno delle sacche per infusione va da 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Eliminare l'aria all'interno delle sacche e inoltre asportare un volume equivalente di cloruro di sodio 0,9%, da sostituire con Myozyme ricostituito. Iniettare lentamente il Myozyme ricostituito direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9%. Capovolgere e frizionare delicatamente la sacca di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare né scuotere in maniera eccessiva la sacca di infusione.

Somministrare non appena possibile la soluzione finale per infusione endovenosa.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/333/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Genzyme Corp., 500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, Stati Uniti
Genzyme Corp. 45, 51, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Stati Uniti
{Nome ed indirizzo}>

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire ai medici materiale didattico in merito alle reazioni connesse all'infusione, allo sviluppo degli anticorpi e alla gravidanza.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che si sia istituito un sistema di farmacovigilanza e che esso sia funzionante prima di commercializzare il medicinale.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad eseguire le attività di farmacovigilanza descritte nel Programma di farmacovigilanza.

È necessario fornire un Programma aggiornato per la gestione del rischio, come disposto dalla Linea guida CHMP per i Sistemi di gestione del rischio destinati ai medicinali per uso nell'uomo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa.
Alglucosidasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa.

Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa/ml e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 e 4 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Polisorbato 80

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa (50 mg in confezioni da 1, 10 o 25 flaconcini)
1 flaconcino (10, 25 flaconcini) di 50 mg di alglucosidasi alfa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Esclusivamente monouso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a 2°C-8°C (in frigorifero)

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

{NATURA/TIPO}

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa
Alglucosidasi alfa

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg per flaconcino

6. ALTRO

Conservare a 2°C-8°C (in frigorifero)
Genzyme Europe B.V.-NL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Myozyme 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa Alglucosidasi alfa

Legga attentamente questo foglio prima usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Myozyme e a che cosa serve
2. Prima di usare Myozyme
3. Come usare Myozyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Myozyme
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MYOZYME E A CHE COSA SERVE

L'alglucosidasi alfa è una forma dell'enzima umano α -glucosidasi acida prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante. L'alglucosidasi alfa è usato quale terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Pompe, dove il livello di attività dell'enzima α -glucosidasi è assente o inferiore alla norma. Se lei soffre della malattia di Pompe, il glicogeno non viene eliminato dalle cellule del suo organismo e si accumula al loro interno.

Myozyme è indicato per l'uso come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe. Non si sono stabiliti i benefici di Myozyme per i pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe.

2. PRIMA DI USARE MYOZYME

Non usi Myozyme

Se è allergico (ipersensibile) all'alglucosidasi alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Myozyme.

Faccia attenzione con Myozyme soprattutto

Se le viene somministrato Myozyme potrebbe soffrire di reazioni associate all'infusione. Per reazione associata all'infusione si intende qualunque effetto indesiderato collegato, insorto durante l'infusione o nelle ore successive all'infusione. (Vedere paragrafo 4. "Possibili effetti indesiderati"). Alcune reazioni sono serie o persino potenzialmente fatali. Quando soffre una reazione di questo tipo dopo la somministrazione di Myozyme, contatti immediatamente il medico, il quale potrà prescrivere altri medicinali, come antistaminici, corticosteroidi e paracetamolo, per cercare di prevenire reazioni di tipo allergico.

Vari gruppi di pazienti che usano Myozyme

Non vi sono prove che indicano la necessità di speciali considerazioni per il trattamento con Myozyme nei diversi gruppi di pazienti, come bambini, adolescenti, adulti o anziani.

Uso di Myozyme con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Non vi è esperienza dell'uso di Myozyme da parte di donne in stato di gravidanza. Myozyme non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

3. COME USARE MYOZYME

Istruzioni per l'uso corretto

La polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa deve essere ricostituita e diluita prima della somministrazione con infusione endovenosa. L'uso di questo medicinale deve avvenire sotto il controllo di un medico specializzato e competente nella gestione della malattia di Pompe. Al momento di somministrare Myozyme è necessario disporre tempestivamente di idonee misure di supporto medico. La dose raccomandata di Myozyme è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane con infusione endovenosa.

Se usa più Myozyme di quanto deve

Non sono noti casi di sovradosaggio.

Se dimentica di usare Myozyme

Se viene saltata un'infusione, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Myozyme può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati riferiti in un totale di 39 pazienti con forma infantile della malattia di Pompe e trattati per oltre un anno (76 settimane) erano di intensità da lieve a moderata e quasi tutti sono insorti durante l'infusione o poco dopo (entro 2 ore) (reazioni associate all'infusione). Gli effetti indesiderati riferiti da due pazienti o più (5% o più) includevano orticaria, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, vampi al viso, aumento della pressione del sangue/pressione alta, pallore, calo della concentrazione di ossigeno nel sangue, alti valori di creatinina fosfochinasi-MB nel sangue, febbre, brividi, tosse, accelerazione della frequenza respiratoria, vomito, aumento della frequenza cardiaca, colorazione bluastra della pelle per via della scarsità di ossigeno nel sangue, agitazione, tremiti. Alcune delle reazioni connesse all'infusione riferite si sono aggravate. Le reazioni serie comprendevano orticaria, rumori anormali durante la respirazione, alta frequenza cardiaca, ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue, difficoltà respiratorie, ritmo respiratorio accelerato, gonfiore della zona attorno agli occhi e pressione alta. Tutti gli effetti sono stati riferiti da singoli pazienti, fatta eccezione per l'orticaria (che si è verificata in 2 pazienti).

Gli effetti indesiderati riferiti da 9 pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe e trattati fino a 1 anno includevano frequenza cardiaca accelerata, aumento della pressione, mal di testa, freddo delle estremità, formicolio, vampi al viso, dolore nel punto dell'infusione, reazioni nel punto dell'infusione e capogiri. Tutti questi effetti sono stati riferiti da singoli pazienti, durante l'infusione o poco dopo (entro 2 ore).

Le reazioni legate all'infusione in un totale di 280 pazienti trattati con Myozyme e riferite per più di 1 paziente, comprendevano eruzione cutanea, vampi, orticaria, ipertensione, tosse, tachicardia, frequenza cardiaca accelerata, calo della concentrazione di ossigeno nel sangue, vomito, respirazione affannosa,

agitazione, aumento della pressione del sangue, pelle bluastra a causa della mancanza di ossigeno nel sangue, ipertensione, irritabilità, pallore, prurito della pelle, conati, brividi, ipotensione, broncospasmo, pelle arrossata, gonfiore del viso, sensazione di calore, mal di testa, aumento della sudorazione, occhi lacrimosi, chiazze sulla pelle, nausea, gonfiore del contorno occhi, irrequietezza e sibilo. Le reazioni legate all'infusione riferite come severe in più di 1 paziente includevano febbre, calo della concentrazione di ossigeno, aumento della frequenza cardiaca, pelle bluastra a causa della mancanza di ossigeno nel sangue e ipotensione. È stato riportato un singolo evento di gonfiore della lingua a causa di una reazione allergica di intensità severa. Reazioni legate all'infusione ad esito potenzialmente fatale, compreso un paziente con shock anafilattico, sono state riferite per 3 dei 280 pazienti.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MYOZYME

Tenere Myozyme fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non usi Myozyme dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo 'Scad.'.

Dopo la diluizione si consiglia di usare immediatamente il medicinale. Tuttavia, si è dimostrata la stabilità chimica e fisica per 24 ore a 2°C – 8°C (se conservato al riparo dalla luce).

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Myozyme

- Il principio attivo è alglucosidasi alfa 50 mg. Un flaconcino contiene 50 mg di alglucosidasi alfa. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 5 mg di alglucosidasi alfa/ml e a seguito della diluizione la concentrazione varia fra 0,5 mg e 4 mg/ml.
- Gli eccipienti sono
 - mannitolo
 - sodio fosfato monobasico monoidrato
 - sodio fosfato dibasico eptaidrato
 - polisorbato 80

Descrizione dell'aspetto di Myozyme e contenuto della confezione

Myozyme 50 mg si presenta come polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa (in flaconcino – confezioni da 1, 10 o 25 flaconcini).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Euro B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Paesi Bassi

Produttore

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**

Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien),
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Italia/Malta

Genzyme Srl (Italia/Italja),
Tel: +39 059 349811

**Česká republika/Slovenská Republika/
Slovenija**

Genzyme Europe B.V. organizační složka
(Česká republika, Republika Česka),
Tel: +420 227 133 665

Magyarország

Genzyme Europe B.V. Képviselő,
Tel: +36 1 309 6689

**Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/
Ísland**

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Sími: + 45 32712600

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 6991200

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Ελλάδα/Κύπρος

Genzyme Hellas Ltd. (Ελλάδα),
Τηλ: ++30 210 9949270

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme Polska Sp. z o.o.
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: +48 22 516 24 30

España

Genzyme, S.L.,
Tel: +34 91 6591670

Portugal

Genzyme Portugal,
Tel: +351 21 422 0100

France

Genzyme S.A.S.,
Tél: + 33 (0) 825 825 863

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics (United Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.eu.int/>. Inoltre sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o al personale sanitario:

Istruzioni per l'uso – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Determinare il numero di flaconcini che occorre ricostituire, sulla base del peso del singolo paziente, quindi togliere dal frigorifero il necessario numero di flaconcini, affinché raggiungano la temperatura ambiente. Myozyme non deve essere mescolato con altri prodotti nell'ambito della stessa infusione.

Attenersi ad una tecnica asettica

• Ricostituzione

Ricostituire ciascun flaconcino di Myozyme da 50 mg con 10,3 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino, e non direttamente sul medicinale solido liofilizzato. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo. Il volume ricostituito è pari a 10,5 ml contenenti 5 mg/ml ed ha l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo pallido, che può contenere particelle sotto forma di sottili filamenti bianchi o fibre traslucide. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Se l'ispezione rivela particelle estranee diverse da quanto descritto sopra, oppure se la soluzione è scolorita, non utilizzare il prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è pari a circa 6,2.

Dopo la ricostituzione si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini (vedere sotto).

• Diluizione

Se il medicinale è ricostituito in base alla procedura sopra descritta, la soluzione ricostituita all'interno del flaconcino conterrà 5 mg di alglucosidasi alfa per ogni ml. Il volume ricostituito consente l'accurata aspirazione di 10,0 ml (pari a 50 mg) da ciascun flaconcino. In seguito, diluire ulteriormente come segue: aspirare lentamente la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, fino ad ottenere un volume pari alla dose per il paziente. La concentrazione finale di alglucosidasi consigliata all'interno delle sacche per infusione va da 0,5 mg/ml a 4 mg/ml. Eliminare l'aria all'interno delle sacche e inoltre asportare un volume equivalente di cloruro di sodio 0,9%, da sostituire con Myozyme ricostituito. Iniettare lentamente il Myozyme ricostituito direttamente nella soluzione di cloruro di sodio 0,9%. Capovolgere e frizionare delicatamente la sacca di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare né scuotere in maniera eccessiva la sacca di infusione.

Somministrare non appena possibile la soluzione finale per infusione. Il prodotto diluito in soluzione endovenosa di cloruro di sodio 0,9% si manterrà chimicamente stabile con conservazione fino a 24 ore a 2°C – 8°C, purché protetto dalla luce. Tuttavia, la sicurezza microbiologica dipenderà dall'esecuzione in condizioni asettiche delle fasi di ricostituzione e diluizione.

Myozyme non contiene conservanti. Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

• Somministrazione

Si consiglia di iniziare a somministrare la soluzione diluita entro tre ore. Il tempo totale fra la ricostituzione e il termine dell'infusione non deve superare 24 ore.

La posologia consigliata per Myozyme è 20 mg/kg di peso corporeo, somministrati una volta ogni 2 settimane come infusione endovenosa.

Somministrare le infusioni in modo incrementale. Si consiglia una velocità iniziale di infusione di 1 mg/kg/ora, con aumento graduale di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti, in assenza di reazioni associate all'infusione, fino a raggiungere la velocità massima di 7 mg/kg/ora.