

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myozyme 50 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 50 mg alfa alglukozidāzes (*Alglucosidasum alfa*).

Pēc flakona satura izšķīdināšanas 1 mililitrs šķīduma satur 5 mg alfa alglukozidāzes. Pēc atšķaidīšanas koncentrācija ir robežās no 0,5 mg līdz 4 mg/ml.

*Cilvēka skābo α -glikozidāzi iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu kultūrās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Myozyme ir indicēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai (EAT) pacientiem ar apstiprinātu *Pompe* slimības diagnozi (skābās α -glikozidāzes deficīts).

Myozyme indicēts visu vecumu pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Myozyme lietošana jāuzrauga ārstam ar *Pompe* slimības vai citu iedzimtu vielmaiņas vai neiromuskulāru slimību ārstēšanas pieredzi.

Devas

Ieteicamā alfa alglukozidāzes lietošanas shēma ir 20 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi divās nedēļās.

Pacienta atbildes reakcija uz terapiju jāvērtē ierastā veidā, par pamatu izmantojot vispusīgu slimības klīnisko manifestāciju izvērtējumu.

Pediatriiskā populācija un gados vecāki pacienti

Par īpašu apsvērumu nepieciešamību gadījumos, kad Myozyme lieto visu vecumu pediatriem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem, pierādījumu nav.

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Myozyme lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav vērtēta, tādēļ šiem pacientiem specifiskas terapijas shēmas nevar ieteikt.

Lietošanas veids

Myozyme jālieto intravenozas infūzijas veidā.

Infūzijas jāveic ar pieaugošu ātrumu. Ieteicamais infūzijas sākuma ātrums ir 1 mg/kg/h. Ja nenovēro ar infūziju saistītu reakciju (ISR) pazīmes, infūzijas ātrumu pakāpeniski, ar 30 minūšu intervālu, palielina par 2 mg/kg/h, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums – 7 mg/kg/h. ISR ir aprakstītas 4.8. apakšpunktā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja terapijas uzsākšana pēc atcelšanas perioda bijusi neveiksmīga (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības un anafilaktiskās reakcijas

Gan tiem pacientiem, kam slimība attīstījusies zīdaiņa vecumā, gan tiem, kam tā parādījusies vēlīni, Myozyme infūzijas laikā ir ziņots par nopietnām un dzīvībai bīstamām anafilaktiskām reakcijām, tai skaitā anafilaktisko šoku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sakarā ar iespējamām smagām ar infūziju saistītām reakcijām Myozyme ievadīšanas laikā ir jānodrošina viegli pieejami nepieciešamie medicīniskās palīdzības pasākumi, tai skaitā kardiopulmonālās reanimācijas aprīkojums. Parādoties smagām paaugstinātas jutības vai anafilaktiskām reakcijām, ir jāapsver nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Myozyme infūziju un uzsākt atbilstošu terapiju. Ir jāievēro patreizējie medicīniskie standarti, kas attiecas uz pirmo neatliekamo palīdzību anafilaktisku reakciju gadījumā.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Aptuveni pusei pacientu, kuri klīniskajos pētījumos ar zīdaiņa vecumā parādījušos slimību tika ārstēti ar Myozyme, un 28% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos ar slimības vēlīnu parādīšanos tika ārstēti ar Myozyme, attīstījās ar infūziju saistītas reakcijas (ISR). ISR tiek definētas kā jebkāda veida nevēlamas blakusparādības, kas parādās infūzijas laikā vai dažu stundu laikā pēc infūzijas beigām. Dažas reakcijas ir bijušas smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tika novērota tendence, ka pacientiem ar zīdaiņa vecumā parādījušos slimību, kuri saņēma augstāku zāļu devu (40 mg/kg), ISR laikā parādījās vairāk simptomu. Augstāks biežāku ISR attīstības risks ir pacientiem ar zīdaiņa vecumā parādījušos slimību, kuriem izveidojas augsti IgG antivielu titri. Pacientiem ar akūtu slimību (piemēram, pneimoniju vai sepsi) Myozyme infūzijas laikā ISR attīstības risks ir lielāks. Pirms Myozyme nozīmēšanas rūpīgi jāizvērtē pacienta klīniskais stāvoklis. Pacienti ir rūpīgi jānovēro, un par visiem ISR, vēlīnu reakciju un iespējamu imunoloģisko reakciju gadījumiem ir jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam.

Atkārtoti ievadot Myozyme pacientiem, kuriem ir bijušas ISR (un īpaši anafilaktiskas reakcijas), ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Vieglu un pārejošu nevēlamo parādību gadījumā var nebūt nepieciešama medicīniska palīdzība vai infūzijas pārtraukšana. Vairuma nevēlamo reakciju terapijā efektu nodrošina infūzijas ātruma samazināšana, īslaicīga infūzijas pārtraukšana vai premedikācija ar perorāliem antihistamīniem un/vai pretināšanas līdzekļiem, un/vai kortikosteroīdiem. ISR var parādīties jebkurā Myozyme infūzijas laikā vai parasti ne vēlāk kā 2 stundu laikā pēc infūzijas un ir vairāk iespējamas, ja infūzijas ātrums ir liels.

Pacientiem ar progresējošu *Pompe* slimību var būt traucētas sirdsdarbības un elpošanas funkcijas; šādi pacienti var būt predisponēti augstākam ar ISR saistītu smagu komplikāciju riskam. Tādēļ šos pacientus Myozyme infūzijas laikā jāuzrauga rūpīgāk.

Imūngenitāte

Klīnisko pētījumu laikā vairumam pacientu attīstījās IgG tipa antivielas pret alfa alglukozidāzi. Parasti tas notika 3 terapijas mēnešu laikā. Tādēļ lielākajai daļai pacientu, kurus ārstē ar Myozyme, ir gaidāma

serokonversija. Ir novērota tendence, ka pacientiem, kuriem slimība parādās zīdaiņa vecumā un kuri saņem augstāku zāļu devu (40 mg/kg), veidojas augstāki IgG antivielu titri. Korelācijas starp ISR sākumu un IgG antivielu veidošanos nav. Ierobežotam skaitam no vērtētajiem IgG pozitīvajiem pacientiem *in vitro* testos ir novērotas inhibīcijas reakcijas. Tā kā slimība ir reta un pašlaik pieredze ir ierobežota, IgG antivielu veidošanās ietekme uz zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti pagaidām nav pilnīgi noteikta. Šķiet, ka sliktāku iznākumu un augsta un pastāvīga IgG antivielu titra veidošanos biežāk novēro *CRIM* negatīviem pacientiem (*Cross Reactive Immunologic Material* – imunoloģiskais materiāls, kas piedalās krusteniskajās reakcijās; pacientiem, kuriem, veicot *Western blot* analīzi, netiek atklāts endogēnais GAA proteīns) nekā *CRIM* pozitīviem pacientiem (pacientiem, kuriem, veicot *Western blot* analīzi, tiek atklāts endogēnais GAA proteīns). Tomēr augstu un pastāvīgu IgG antivielu titru reizēm novēro arī *CRIM* pozitīviem pacientiem. Tiek uzskatīts, ka slikta klīniskā iznākuma un augsta un pastāvīga IgG antivielu titra veidošanos nosaka vairāki faktori. Regulāri jākontrolē IgG antivielu titri.

Pacientiem, kuriem attīstās paaugstinātas jutības reakcijas, var pārbaudīt arī IgE antivielas pret alfa alglglikozidāzi un citiem anafilakses mediatoriem. Pacientiem, kuriem veidojas IgE antivielas pret alfa alglglikozidāzi, ir augstāks ISR attīstības risks, ievadot Myozyme atkārtoti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ šie pacienti Myozyme ievadīšanas laikā jāuzrauga stingrāk. Dažiem IgE pozitīviem pacientiem Myozyme ievadīšana tika veiksmīgi atsākta pēc atcelšanas perioda, izmantojot lēnāku infūzijas ātrumu un mazāku sākotnējo devu, un viņi turpināja Myozyme lietošanu stingrā klīniskā uzraudzībā.

Imūnmediētas reakcijas

Ir ziņots par alfa alglglikozidāzes izraisītām smagām ādas reakcijām, iespējams, imunoloģiski mediētām reakcijām, tostarp par čūlainiem un nekrotiskiem ādas bojājumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nefrotiskais sindroms tika novērots dažiem *Pompe* pacientiem, kuri saņēma alfa alglglikozidāzi un kuriem bija augsti IgG antivielu titri ($\geq 102,400$) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem nieru biopsija uzrādīja imūnkompleksu nogulsnešanos. Pacientu stāvoklis uzlabojās, kad ārstēšana tika pārtraukta. Tādēļ pacientiem ar augstiem IgG antivielu titriem ir ieteicams veikt periodiskas urīna analīzes.

Jānovēro, vai alfa alglglikozidāzes lietošanas laikā pacientiem nav pazīmju un simptomu sistēmiskām imūnmediētām reakcijām uz ādu un citiem orgāniem. Ja rodas imunoloģiski mediētas reakcijas, jāapsver alfa alglglikozidāzes lietošanas pārtraukšana un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā ārstēšana. Jāizvērtē riski un ieguvumi saistībā ar alfa alglglikozidāzes lietošanas atsākšanu pēc imunoloģiski mediētas reakcijas. Dažiem pacientiem šie sarežģījumi tika veiksmīgi atrisināti, un viņi turpināja saņemt alfa alglglikozidāzi stingras klīniskās uzraudzības apstākļos.

Imunomodulācija

Pacientiem ar *Pompe* slimību pastāv elpošanas sistēmas infekciju risks slimības progresējošās ietekmes dēļ uz elpošanas muskuļiem. Nelielam pacientu daudzumam eksperimentālos apstākļos tika ievadīti imunitāti nomācoši līdzekļi, lai mēģinātu samazināt vai novērst antivielu veidošanos pret alfa alglglikozidāzi. Dažiem no šiem pacientiem tika novērotas letālas un dzīvībai bīstamas elpošanas sistēmas infekcijas. Tāpēc, ārstējot pacientus ar *Pompe* slimību ar imunitāti nomācošiem līdzekļiem, var vēl vairāk palielināt smagu elpošanas sistēmas infekciju attīstības risku, un ir ieteicama piesardzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā alfa alglglikozidāze ir rekombinēts cilvēka proteīns, ir maz ticams, ka tas varētu būt iesaistīts zāļu mijiedarbības reakcijās, kuru mediators ir citohroms P450.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par alfa alglglikozidāzes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Myozyme grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Barošana ar krūti

Alfa alglukozidāze var izdalīties mātes pienā. Tā kā dati par jaundzimušajiem, kuri ir bijuši pakļauti ar mātes pienu saņemtas alfa alglukozidāzes iedarbībai, nav pieejami, Myozyme terapijas laikā bērna barošanu ar krūti ieteicams pārtraukt.

Fertilitāte

Par alfa alglukozidāzes ietekmi uz fertilitāti nav klīnisko pētījumu datu. Pirmsklīnisko pētījumu datu rezultāti nenorāda uz nozīmīgu kaitīgu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Tā kā ir saņemti ziņojumi par reiboni kā par reakciju, kas ir saistīta ar infūziju, tad tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus infūzijas veikšanas dienā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pompe slimība, kas parādās zīdaiņa vecumā

Klīniskajos pētījumos 39 pacienti ar zīdaiņa vecumā parādījušos slimību tika ārstēti ar Myozyme vairāk nekā trīs gadus (168 nedēļas, vidēji – 121 nedēļu; skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 pacientiem, ir norādītas 1. tabulā, atbilstoši orgānu sistēmām. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Gandrīz vienmēr tās parādījās infūzijas laikā vai divu stundu laikā pēc infūzijas beigām (ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)). Ziņots par šādām nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām: nātreņi, trokšņiem plaušās, tahikardiju, asins skābekļa piesātinājuma samazināšanos, bronhu spazmām, paātrinātu elpošanu, periorbitālu tūsku un hipertensiju.

Pompe slimība, kas parādās vēlini

Placebo kontrolētā pētījumā 90 pacienti vecumā no 10 līdz 70 gadiem ar Pompe slimību, kas parādījusies vēlini, 78 nedēļas tika ārstēti ar Myozyme vai placebo, piemērojot randomizācijas attiecību 2:1 (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kopumā pacientu, kuriem attīstījās nevēlamas blakusparādības un nopietnas nevēlamas blakusparādības, skaits bija salīdzināms starp abām grupām. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija ISR. ISR radās nedaudz vairāk pacientiem Myozyme grupā nekā placebo grupā (28% salīdzinājumā ar 23%). Vairums šo blakusparādību nebija nopietnas; tās bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda bez ārstēšanas. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 pacientiem, ir norādītas 1. tabulā. 4 pacientiem, kas ārstēšanā saņēma Myozyme, ziņots par šādām nopietnām blakusparādībām: angioneirotisko tūsku, diskomforta sajūtu krūtīs, saspringuma sajūtu rīklē, nekardiālām sāpēm krūtīs un supraventrikulāro tahikardiju. 2 no šiem pacientiem tās bija IgE mediētas paaugstinātas jutības reakcijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības (par kurām ziņots vismaz 2 pacientiem) un nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots zāļu pēcreģistrācijas periodā, paplašinātas pieejamības programmās un nekontrolētos klīniskos pētījumos, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežuma kategorijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Mazās pacientu populācijas dēļ nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 2 pacientiem, klasificētas kā biežas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības katrā biežuma grupā ir norādītas nopietnības samazināšanās kārtībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (vēlamā termina līmenis)		Papildu nevēlamās blakusparādības ⁴
		<i>Pompe slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā¹</i>	<i>Pompe slimība, kas parādījusies vēlini²</i>	<i>Pompe slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā un vēlini</i>
Imūnās sistēmas traucējumi	bieži		Hipersensitivitāte	
Psihiskie traucējumi	bieži	Uzbudinājums		
	nav zināms			Uzbudinājums Nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	bieži	Trīce	Reibonis Parestēzija Galvassāpes ³	
	nav zināms			Trīce Galvassāpes
Acu bojājumi	nav zināms			Konjunktivīts
Sirds funkcijas traucējumi	ļoti bieži	Tahikardija		
	bieži	Cianoze		
	nav zināms			Sirdsdarbības apstāšanās Bradikardija Tahikardija Cianoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	Pietvīkums		
	bieži	Hipertensija Bālums	Pietvīkums	
	nav zināms			Hipertensija Hipotensija Asinsvadu sašaurināšanās Bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	ļoti bieži	Tahipnoja Klepus		
	bieži		Saspringuma sajūta rīklē	
	nav zināms			Elpošanas aizkavēšanās Elpošanas apstāšanās Apgrūtināta elpošana Bronhu spazmas Sēcoša elpa Rīkles tūska Aizdusa Tahipnoja Saspringuma sajūta rīklē Stridor Klepus

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (vēlamā termina līmenis)		Papildu nevēlamās blakusparādības ⁴
		<i>Pompe slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā¹</i>	<i>Pompe slimība, kas parādījusies vēlīni²</i>	<i>Pompe slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā un vēlīni</i>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	Vemšana		
	bieži	Rīstīšanās Slikta dūša	Caureja Vemšana Slikta dūša ³	
	nav zināms			Sāpes vēderā Rīstīšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	ļoti bieži	Nātrene Izsitumi		
	bieži	Eritēma Makulopapulozi izsitumi Makulozi izsitumi Papulozi izsitumi Nieveze	Nātrene Papulozi izsitumi Nieveze Hiperhidroze	
	nav zināms			Periorbitāla tūska <i>Livedo reticularis</i> Pastiprināta asarošana Izsitumi Eritēma Pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	bieži		Muskuļu spazmas Muskuļu raustīšanās Mialģija	
	nav zināms			Locītavu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	nav zināms			Nefrotiskais sindroms Proteīnūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	ļoti bieži	Drudzis		
	bieži	Kairinājums Drebuļi	Drudzis Diskomforta sajūta krūtīs Perifēra tūska Lokāls pietūkums Nogurums ³ Karstuma sajūta	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (vēlamā termina līmenis)		Papildu nevēlamās blakusparādības ⁴
		<i>Pompe</i> slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā ¹	<i>Pompe</i> slimība, kas parādījusies vēlīni ²	<i>Pompe</i> slimība, kas parādījusies zīdaiņa vecumā un vēlīni
	nav zināms			Sāpes krūtīs Sejas tūska Karstuma sajūta Drudzis Drebuļi Diskomforta sajūta krūtīs Kairinājums Perifēra aukstuma sajūta Sāpes ievadīšanas vietā Reakcija ievadīšanas vietā Pietūkums ievadīšanas vietā Sacietējums ievadīšanas vietā Ekstravazācija ievadīšanas vietā
Izmeklējumi	ļoti bieži	Samazināts skābekļa piesātinājums		
	bieži	Paātrināta sirdsdarbība Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Paaugstināts asinsspiediens	
	nav zināms			Skābekļa piesātinājuma pazemināšanās Paātrināta sirdsdarbība

¹ Par reakcijām ziņots 39 pacientiem, kuriem slimība parādījās zīdaiņa vecumā, 2 klīniskos pētījumos.

² Par reakcijām ziņots 60 pacientiem, kuriem slimība parādījās vēlīni, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā.

³ Par reakcijām biežāk ziņots placebo grupā salīdzinājumā ar Myozyme grupu pacientiem, kuriem slimība parādījās vēlīni.

⁴ Papildu nevēlamās reakcijas, par kurām ir ziņots zāļu pēcreģistrācijas periodā, paplašinātas pieejamības programmās un nekontrolētos klīniskos pētījumos

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Nelielam skaitam pacientu (< 1 %) klīniskajos pētījumos un zāļu pēcreģistrācijas periodā Myozyme infūzijas laikā attīstījās anafilaktiskais šoks un/vai sirds apstāšanās, kam bija nepieciešami pasākumi dzīvības uzturēšanai. Reakcijas parasti attīstījās neilgi pēc infūzijas uzsākšanas. Pacientiem novēroja pazīmju un simptomu kopumu, galvenokārt respiratoras, kardiovaskulāras parādības, tūskas un/vai ādas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa alglukozidāzi, tika novērotas recidivējošas reakcijas ar gripai līdzīgiem simptomiem vai tādu simptomu kombināciju kā drudzis, drebuļi, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, sāpes vai nogurums, kas radās pēc infūzijas un parasti ilga dažas dienas. Lielākajai daļai pacientu veiksmīgi tika veikta atkārtota mazāku alfa alglukozidāzes devu ievadīšana un/vai iepriekšēja ārstēšana ar pretiekaisuma zālēm un/vai kortikosteroīdiem, un stingrā klīniskā uzraudzībā turpināta ārstēšana.

Pacientiem ar vidēji smagām līdz smagām vai recidivējošām ISR tika noteiktas specifiskas IgE antivielas pret alfa alglukozidāzi; dažiem pacientiem tests bija pozitīvs, ieskaitot dažus pacientus, kuriem tika novērota anafilaktiska reakcija.

Ir ziņots par alfa alglukozidāzes izraisītu nefrotisko sindromu, kā arī smagām, iespējams, imūnmediētām reakcijām uz ādas, tostarp par čūlainiem un nekrotiskiem ādas bojājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par alfa alglukozidāzes pārdozēšanas gadījumiem. Klīnisko pētījumu laikā ir lietotas devas, kas nepārsniedz 40 mg/kg ķermeņa masas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gastrointestinālā trakta un metabolisma produkti, enzīmi.

ATĶ kods: A16AB07.

Pompe slimība

Pompe slimība ir reta, progresējoša un letāla metaboliska miopātija; tās aptuvenais kopējais sastopamības biežums ir 1 gadījums uz 40 000 jaundzimušo. Citi *Pompe* slimības nosaukumi ir “II tipa glikogēna nogulsnešanās slimība” (GSD-II), “skābās maltāzes deficīts” (AMD) un “II tipa glikogenoze”. *Pompe* slimība pieder pie lizosomu nogulsnešanās traucējumiem, jo to izraisa dabīgās lizosomu hidrolāzes – skābās α -glukozidāzes (GAA), kas lizosomu glikogēnu sašķeļ glikozē, deficīts. Šī enzīma deficīts izraisa glikogēna akumulācija dažādos, jo īpaši sirds, elpošanas orgānu un skeleta muskuļu audos, izraisot hipertrofiskas kardiomiopātijas attīstību un progresējošu muskuļu vājumu, tai skaitā arī elpošanas funkcijas traucējumus.

Pompe slimības klīniskās izpausmes ir plašas – no strauji progresējošas slimības formas, kad slimība parādās zīdaiņa vecumā (parasti *Pompe* slimības simptomi parādās pirmā dzīves gada laikā un dzīvildze ir neliela), līdz lēnāk progresējošai vēlinai slimības formai.

Gadījumi, kad *Pompe* slimība parādās zīdaiņa vecumā, ir raksturīgi ar to, ka bērna sirds un skeleta muskuļos masīvi uzkrājas glikogēns, kā rezultātā strauji attīstās kardiomiopātija, vispārējs muskuļu vājums un hipotonija. Motorās funkcijas attīstība bieži ir pilnīgi bloķēta vai, ja tomēr zināmi sasniegumi ir bijuši, tie pēc tam izzūd. Nāve sakarā ar sirds un/vai elpošanas sistēmas mazspēju parasti iestājas līdz gada vecumam.

Retrospektīva pētījuma laikā, caurskatot anamnēzi pacientiem (n = 168), kuriem *Pompe* slimība ir parādījusies zīdaiņa vecumā, tika konstatēts, ka vidējais vecums, kurā parādījušies slimības simptomi, ir

2,0 mēneši, un vidējais slimnieka vecums, kad iestājas nāve, ir 9,0 mēneši. Dzīvildze atbilstoši *Kaplan-Meier* analīzes datiem 12, 24 un 36 mēnešu vecumā ir attiecīgi 26 %, 9 % un 7 %.

Ir aprakstīta netipiska, daudz lēnāk progresējoša *Pompe* slimības forma, kas parādās zīdaiņa vecumā. Šai slimības formai ir raksturīga vieglāka kardiomiopātija, kā rezultātā dzīvildze pieaug.

Vēlīnās *Pompe* slimības formas parādās agrīnā bērnībā, bērnībā, pusaudža vecumā vai pat tad, kad pacients jau ir pieaudzis, un tās progresē daudz lēnāk nekā slimība, kas parādās zīdaiņa vecumā. Parasti šīs slimības formas gadījumā atlikusī GAA aktivitāte ir pietiekama, lai tiktu kavēta kardiomiopātijas attīstība, tomēr dažas sirds patoloģijas ir aprakstītas līdz pat aptuveni 4 % pacientu, kuriem *Pompe* slimība ir attīstījusies vēlīni.

Pacientiem, kuriem *Pompe* slimība ir attīstījusies vēlīni, parasti novēro progresējošu miopātiju (galvenokārt proksimālajos iegurnā un plecu joslas muskuļos) un dažādas smaguma pakāpes elpošanas sistēmas patoloģijas, kuru rezultātā iestājas pilnīga invaliditāte un/vai ir nepieciešams nodrošināt mākslīgu elpināšanu. Slimības progresēšana laika gaitā ir ārkārtīgi atšķirīga un nav paredzama – dažiem pacientiem ir novērota strauja skeleta un elpošanas sistēmas muskuļu funkcijas pasliktināšanās, kā rezultātā tiek zaudēta pārvietošanās spēja un iestājas respiratora mazspēja, kamēr citiem pacientiem slimība progresē lēnāk. Vēl citiem pacientiem novēro turpmāku skeleta un elpošanas sistēmas patoloģiju attīstību.

Darbības mehānisms

Pastāv pieņēmums, ka Myozyme atjauno lizosomu GAA aktivitāti, kā rezultātā stabilizējas vai atjaunojas sirds un skeleta muskuļu funkcija (tai skaitā arī elpošanas muskuļu funkcija). Hematoencefāliskās barjeras un enzīma izmēra dēļ iespēja, ka alfa alglukozidāze absorbēties centrālajā nervu sistēmā, ir maz ticama.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacienti, kuriem Pompe slimība ir parādījusies zīdaiņa vecumā; klīniskais pētījums 6 mēnešus veciem vai jaunākiem pacientiem

Myozyme lietošanas drošums un efektivitāte ir vērtēta pivotālā, randomizētā, atvērta tipa vēsturiski kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā tika iekļauti 18 neventilēti pacienti, kuriem slimība parādījās zīdaiņa vecumā un kas terapijas sākumā bija sešus mēnešus veci vai jaunāki. Vēsturiskā pacientu grupa, kura terapiju nesaņēma, tika piemērota pacientu populācijai, ko iekļāva pivotālajā pētījumā, kā arī tika piemērota datiem, kas retrospektīvā pētījuma laikā iegūti par 42 pacientiem, kuriem *Pompe* slimība ir parādījusies zīdaiņa vecumā. Pacienti 52 nedēļas reizi divās nedēļās pēc nejaušības principa saņēma 20 mg/kg vai 40 mg/kg devu. Pēc ne mazāk kā 52 nedēļām 16 no šiem 18 pacientiem tika iekļauti pētījuma pagarinājumā, kurā tika turpināta ārstēšana ar to pašu devu ar kopējo ilgumu līdz trim gadiem (150 nedēļām).

Primārais mērķa kritērijs bija izdzīvojušo pacientu proporcija, kuriem nebija nepieciešama invazīva plaušu ventilācija. Tomēr neārstētajai vēsturiskajai grupai netika fiksēta dzīvildze bez invazīvas ventilācijas, un tādēļ šo mērķa kritēriju nav iespējams salīdzināt. Pēc 52 terapijas nedēļām no 18 pacientiem, kurus ārstēja ar Myozyme, nebija miris neviens, turklāt 15 no šiem pacientiem nebija nepieciešama arī invazīva plaušu ventilācija, kamēr neārstētajā vēsturiskajā grupā no 42 slimniekiem 18 mēnešu vecumā bija izdzīvojis tikai viens. Divi pacienti nomira un netika iekļauti pētījuma pagarinājumā. Pēc 104 terapijas nedēļām bija izdzīvojuši visi 16 pacienti, kas tika iekļauti pētījuma pagarinājumā, un 10 no šiem 16 pacientiem nebija nepieciešama invazīvā plaušu ventilācija. Pētījuma beigās (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 60 līdz 150 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 119 nedēļas) 14 no 16 pacientiem bija dzīvi, un 9 no 16 pacientiem bija dzīvi un viņiem nebija nepieciešama invazīvā plaušu ventilācija. Viens pacients nomira pēc pētījuma beigām un vēl viens – pēc izstāšanās no pētījuma.

Salīdzinot līknes, kas attēlo dzīvildzi no diagnozes uzstādīšanas brīža, ar neārstēto vēsturisko grupu tika izmantoti Cox proporcionālā riska regresijas analīzes dati. Ir pierādīts, ka pacientu, kuri saņēma Myozyme terapiju, dzīvildze, salīdzinot ar dzīvildzi vēsturiskajā neārstētajā grupā, pieaug (skatīt 2. tabulu).

2. tabula: Pēc Cox regresijas modeļa iegūtie mērķa kritērija dzīvildzes rezultāti

Ārstēto pacientu skaits	Vēsturiskās, salīdzināmās pacientu grupas lielums	Mērķa kritērijs	Terapijas efektivitātes un riska attiecība	95 % ticamības intervāls	p vērtība
N = 18	N = 42	Dzīvildze	0,05	(0,015; 0,147)	< 0,0001

Piezīme: Rezultāti iegūti, veicot Cox proporcionālā riska regresijas analīzi, kurā ārstēšana ietverta kā no laika atkarīgais mainīgais, kā arī ietverts vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī un vecums simptomu parādīšanās brīdī.
Pētījuma dalībnieki ārstēšanas uzsākšanas brīdī bija 6 mēnešus veci vai jaunāki.
Pētījuma dalībnieki neārstētajā vēsturiskajā grupā bija dzimuši 1993. gadā vai vēlāk.

Ehokardiogrāfiskie kardiomiopātijas rādītāji uzlabojās, vērtējot sirds kreisā kambara masas (LVM – *left ventricular mass*) samazinājumu. Pēc 52 terapijas nedēļām visiem 14 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, LVM samazinājās, salīdzinot ar sākotnējām vērtībām, un 3 no 14 pacientiem vērtības samazinājās līdz normas līmenim. Pēc pirmā terapijas gada (64 līdz 130 nedēļām) LVM vērtības turpināja samazināties 8 pacientiem. 104 terapijas nedēļā LVM vērtības tika noteiktas 8 pacientiem; 5 no tiem tās bija samazinājušās līdz normas līmenim.

Septiņiem no 18 pacientiem pētījuma laikā uzlabojās motorā funkcija, kas tika noteikta, izmantojot vecumam atbilstošo motoro spēju punktu skaitu Alberta zīdaiņu motoro spēju skalā (AIMS); līdz pēdējam pētījuma novērtējumam (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 52 līdz 130 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 94 nedēļas) viņi staigāja patstāvīgi. Vēl 4 pacientiem pētījuma laikā uzlabojās motorā funkcija, un līdz pēdējam pētījuma novērtējumam (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 78 līdz 130 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 110 nedēļas) viņi sēdēja pastāvīgi, lai gan viņu kājas nefunkcionēja. Pārējiem 7 pacientiem nenovēroja klīniski būtisku motorās funkcijas uzlabošanu vai arī šis uzlabojums nesaglabājās, un līdz pēdējam pētījuma novērtējumam (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 52 līdz 142 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 103 nedēļas) šo pacientu motorā funkcija bija ļoti ierobežota.

Pēc 52 terapijas nedēļām 14 no 18 pacientiem (77,8 %) vecumam atbilstošā svara procentīles bija saglabājušās iepriekšējā līmenī vai uzlabojušās (lielākas nekā 3. procentīle), 14 no 15 pacientiem (93,3 %) auguma procentīle pārsniedza 3. procentīli un 12 no 15 pacientiem (80,0 %) galvas apkārtmēra procentīle bija lielāka nekā 3. procentīle. Otrajā terapijas gadā 15 no 17 pacientiem vēl vairāk uzlabojās vecumam atbilstošā svara procentīle (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 78 līdz 142 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 111 nedēļas), 10 no 16 pacientiem vēl vairāk uzlabojās vecumam atbilstošā auguma procentīle (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 90 līdz 130 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 113 nedēļas), un 11 no 15 pacientiem vēl vairāk uzlabojās vecumam atbilstošā galvas apkārtmēra procentīle (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 90 līdz 130 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 110 nedēļas). 104. terapijas nedēļā visiem 13 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, vecumam atbilstošā svara procentīles bija saglabājušās iepriekšējā līmenī vai uzlabojušās (lielākas nekā 3. procentīle), visiem 12 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, auguma procentīle bija lielāka nekā 3. procentīle, un visiem 12 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, galvas apkārtmēra procentīle bija lielāka nekā 3. procentīle.

Efektivitātes analīzes rezultāti attiecībā uz dzīvildzi, dzīvildzi bez invazīvas ventilācijas, dzīvildzi bez jebkāda veida ventilācijas, LVM samazinājumu, augšanas parametru uzlabošanu, kā arī motorās

funkcijas uzlabošanas abās devu grupās būtiski neatšķiras. Tādēļ, ievērojot šos rezultātus, ieteicamā zāļu deva ir 20 mg/kg reizi divās nedēļās.

Pacienti, kuriem Pompe slimība ir parādījusies zīdaiņa vecumā; klīniskais pētījums 6 mēnešus līdz 3,5 gadus veciem pacientiem

Otra atvērtā klīniskā pētījuma laikā arī tika vērtēta Myozyme lietošanas drošums un efektivitāte. Pētījumā tika iekļauts 21 pacients, kam Pompe slimība parādījās zīdaiņa vecumā un izpaudās netipiskā formā. Terapijas sākumā pacientu vecums bija robežās no 6 mēnešiem līdz 3,5 gadiem. Pacienti 52 nedēļas reizi divās nedēļās saņēma 20 mg/kg Myozyme, izņemot 8 pacientus, kuri saņēma 40 mg/kg pēc vismaz 26 nedēļas ilgas ārstēšanas. Pēc 52 nedēļām visiem pacientiem tika turpināta ārstēšana kopumā ilgāk nekā 3 gadus (168 nedēļas, vidēji 121 nedēļu).

Galvenā pētījuma primārais mērķa kritērijs bija izdzīvojušo pacientu proporcija. Pēc 52 terapijas nedēļām 16 no 21 pacienta (76,2 %), kas ārstēšanā saņēma Myozyme, bija dzīvi. Pēc 104 terapijas nedēļām 14 no 21 pacienta (66,7 %) bija dzīvi, un dzīvs bija vēl viens pacients, bet viņš bija izstājies no pētījuma. Šāda attiecība saglabājās līdz pētījuma beigām (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 1 līdz 168 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 109 nedēļas). Neārstētajā vēsturiskajā grupā 30 mēnešu (2,5 gadu) vecumā dzīvi bija 5 no 47 pacientiem (10,6 %), par kuriem bija pieejami dati.

Ārstēto pacientu dzīvildzi, izmantojot Cox proporcionālā riska regresijas analīzi, salīdzināja ar līdzīgu vēsturisko pacientu grupu, kurā iekļautie pacienti terapiju nesaņēma (skatīt 3. tabulu).

3. tabula: Pēc Cox regresijas modeļa iegūtie mērķa kritērija dzīvildzes rezultāti

Ārstēto pacientu skaits	Vēsturiskās, salīdzināmās pacientu grupas lielums	Mērķa kritērijs	Terapijas efektivitātes un riska attiecība	95 % ticamības intervāls	p vērtība
N = 21	N = 48	Dzīvildze	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166

Piezīme: Rezultāti iegūti, veicot Cox proporcionālā riska regresijas analīzi, kurā ārstēšana ietverta kā no laika atkarīgais mainīgais, kā arī ietverts vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī un vecums simptomu parādīšanās brīdī

Pētījuma dalībnieki ārstēšanas uzsākšanas brīdī bija vecumā no 6 mēnešiem līdz 3,5 gadiem.

Pētījuma dalībnieki neārstētajā vēsturiskajā grupā bija dzimuši 1995. gadā vai vēlāk.

Zāļu lietošanas efektivitātes papildu dati parādīja, ka no 16 pacientiem, kuriem terapijas sākumā nebija nepieciešama invazīva plaušu ventilācija, pēc 104 terapijas nedēļām šāds stāvoklis saglabājās 7 pacientiem. No pārējiem 9 pacientiem 5 pacienti nomira un 4 pacientiem bija jāuzsāk invazīvā plaušu ventilācija. Visiem 5 pacientiem, kuriem terapijas sākumā bija nepieciešama invazīva ventilācija, visa pētījuma laikā tā joprojām bija nepieciešama (4 pacienti izdzīvoja ilgāk par 104 nedēļām, un viens pacients nomira).

Pēc 52 terapijas nedēļām visiem 12 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, LVM vērtības samazinājās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, un 6 no 12 pacientiem šīs vērtības sasniedza normas līmeni. Pēc pirmā terapijas gada (58 līdz 168 nedēļām) LVM vēl vairāk samazinājās 9 no 12 pacientiem, kuriem bija pieejami dati. 104. terapijas nedēļā LVM novērtējums tika veikts 10 pacientiem, 9 no tiem tā vērtības bija samazinājušās līdz normas līmenim.

Pēc 52 terapijas nedēļām 3 no 8 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, uzlabojās motorā funkcija salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli; motorā funkcija tika noteikta, izmantojot AIMS skalas neapstrādāto punktu skaitu un vecumam atbilstošo punktu skaitu sākotnējā stāvoklī. Sešiem no 11 pacientiem, kuriem bija pieejami dati, motorā funkcija turpināja uzlaboties pēc 52. nedēļas (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 58 līdz 168 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 121 nedēļa), 3 no tiem ārstējās ambulatori un 3 pacientiem līdz pēdējai pētījuma vizītei novēroja tikai sēdēšanas prasmes. Pārējiem 5 pacientiem nenovēroja būtisku motorās funkcijas uzlabošanu pēc 52. terapijas

nedēļas (individuālais pacienta ārstēšanas ilgums bija diapazonā no 104 līdz 168 nedēļām; vidējais novērošanas periods – 140 nedēļas), tai skaitā 4 pacientiem nenovēroja nekādas būtiskas kustību prasmes nevienā izvērtēšanas pozīcijā, un 1 pacientam līdz pēdējai pētījuma vizītei novēroja tikai sēdēšanas prasmes.

Vairumam pacientu, kuriem zīdaiņa vecumā ir parādījusies *Pompe* slimība un kuri ir ārstēti ar Myozyme, ir konstatēts sirds funkcijas uzlabojums, kā arī augšanas ātruma parametru stabilizācija vai pieaugums. Tomēr motorās un respiratorās funkcijas atbildes reakcija uz terapiju variē vairāk. Pacientiem, kuriem *Pompe* slimība parādījās zīdaiņa vecumā un kuriem konstatēja motorās spējas uzlabošanu, sākotnējā stāvoklī bija vairāk saglabātas motorās spējas un zemāka glikogēna koncentrācija augšstilba četrgalvu muskulī. Vērā ņemams ir fakts, ka lielākai daļai pacientu ar labāku motorās funkcijas iznākumu augšanas parametri (svars) nemainījās vai uzlabojās, turpretim vairumam pacientu, neatkarīgi no viņu motorās funkcijas iznākuma vai sākotnējā stāvokļa parametriem, novēroja kardiomiopātijas regresiju, atbilstoši izmaiņām LVM Z-punktu skaitā.

Iegūto datu kopums liecina, ka agrīni noteikta slimības diagnoze un terapija, kas uzsākta agrīnās slimības stadijās, var būt būtiskāki faktori, kas nosaka panākumus, ārstējot pacientus, kuriem *Pompe* slimība parādījusies zīdaiņa vecumā.

Pacienti, kuriem Pompe slimība ir parādījusies vēlīni; pivotāls klīniskais pētījums

Myozyme drošums un efektivitāte tika izvērtēta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā 90 pacientiem, kuriem *Pompe* slimība parādījās vēlīni un kuri ārstēšanas uzsākšanas brīdī bija vecumā no 10 līdz 70 gadiem, un no kuriem neviens nebija saņēmis enzīmu aizstājterapiju. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 un saņēma 20 mg/kg Myozyme (n=60) vai placebo (n=30) reizi divās nedēļās 78 nedēļas ilgi (18 mēnešus).

Līdzvērtīgi primārās efektivitātes iznākuma novērtējumi bija 6 minūtēs noietais attālums (metros) (6 minūšu iešanas tests, 6MWT) un FVC (forsētā vitālā kapacitāte) % no normas sēdus stāvoklī. Pēc 78 nedēļām pacientiem, kuri tika ārstēti ar Myozyme, konstatēja noietā attāluma palielināšanos, veicot 6MWT, un plaušu funkcijas stabilizēšanos, nosakot FVC % no normas, salīdzinājumā ar placebo grupas pacientiem. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Myozyme, 6 minūtēs noietā attāluma palielināšanās mediāna bija 15,0 metri, bet pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma placebo, noietā attāluma samazinājuma mediāna bija 7,5 metri, liecinot par statistiski ticamu Myozyme terapijas ietekmi salīdzinājumā ar placebo (p=0,0283). Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Myozyme, FVC % no normas izmaiņu mediāna bija 0,0, bet pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma placebo, šī rādītāja samazinājuma mediāna bija 3%, liecinot par statistiski ticamu ārstēšanas ietekmi (p=0,0026). Rezultāti attēloti 4. tabulā.

4. tabula. Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli: efektivitātes rezultāti placebo kontrolētā pētījumā

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
6 minūšu iešanas testā noietais attālums (metros)			
Sākotnējais stāvoklis pirms ārstēšanas	Vidējais ± SD Mediāna	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. nedēļa/pēdējā kontrole	Vidējais ± SD Mediāna	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Izmaiņas, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 78. nedēļu/pēdējo kontroli*	Vidējais ± SD Mediāna	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
<i>Wilcoxon-Mann-Whitney</i> tests	p vērtība	0,0283	
Forsētā vitālā kapacitāte (procentuālā attiecība no normas)			
Sākotnējais stāvoklis pirms ārstēšanas	Vidējais ± SD Mediāna	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0

		Myozyme (N = 60)	Placebo (N = 30)
78. nedēļa/pēdējā kontrole	Vidējais ± SD Mediāna	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Izmaiņas, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 78. nedēļu/pēdējo kontroli*	Vidējais ± SD Mediāna	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
<i>Wilcoxon-Mann-Whitney tests</i>	p vērtība	0,0026	
*Viens pacients, kuram netika iegūti dati pēc sākotnējā stāvokļa, tika izslēgts no analīzēm.			

Vēlīni sākusies Pompe slimība; citi klīniskie pētījumi un analīzes

Tika veikti trīs neatkarīgi, atklāti, vienas grupas, pētnieka uzsākti Myozyme pētījumi:

- viens pētījums Itālijā ar 74 pacientiem ar vēlīni sākušos slimību un sekojošu kontroli līdz 48 mēnešiem;
- viens pētījums Vācijā ar 38 pacientiem ar vēlīni sākušos slimību un sekojošu kontroli 36 mēnešus;
- viens pētījums Nīderlandē ar 69 pacientiem ar vēlīni sākušos slimību un sekojošas kontroles mediāno ilgumu 23 mēneši.

Šie trīs Myozyme pētījumi (ar sekojošu 3 gadus ilgu kontroli divos pētījumos un mediāno kontroles ilgumu 23 mēneši citā pētījumā) liecināja par motorās funkcijas uzlabošanu un pulmonālās funkcijas stabilizēšanu.

Iepriekš aprakstītajā pētījumā Nīderlandē ar 69 pacientiem ar vēlīni sākušos slimību Myozyme uzlaboja muskuļu spēku. Tomēr muskuļu funkcija uzlabojās tikai pie ratiņkrēsla nepiesaistītiem pacientiem un pacientiem ar mazāk izteiktu muskuļu vājumu.

Divos atklātos Myozyme papildu klīniskajos pētījumos ar sekojošu 24 mēnešu kontroli desmit pacientiem ar smagu, vēlīni sākušos *Pompe* slimību (vidēji smagi vai smagi kustību traucējumi un plaušu palīgventilācija) motorās funkcijas un elpošanas funkcijas mērījumos konstatēja mainīgu atbildes reakciju, galvenokārt neliela uzlabojuma veidā (AGLU03105, AGLU04107).

Myozyme lietošanas drošums un efektivitāte atklātā pētījumā vērtēta pieciem pacientiem, kuriem *Pompe* slimība parādījās vēlīni un kuru vecums terapijas sākumā bija no 5 līdz 15 gadiem (AGLU02804). Pacienti 26 nedēļas reizi divās nedēļās saņēma 20 mg/kg Myozyme. Visi pacienti tika ārstēti ambulatori un nevienam no pacientiem (izņemot vienu) nebija nepieciešama nekāda veida palīdzība plaušu ventilācijā (vienam pacientam nakts laikā bija nepieciešama neinvazīva plaušu ventilācija). No trim pacientiem ar nozīmīgiem plaušu bojājumiem skrīninga laikā un terapijas sākumā (forsētās vitālās kapacitātes (FVC) procentuālā attiecība sēdus stāvoklī bija no 58 % līdz 67 % no normas), diviem līdz terapijas 26. nedēļai tika pierādīts klīniski nozīmīgs FVC uzlabojums sēdus stāvoklī (+11,5 % un +16,0 %). Pacientu motorās funkcijas analīzes rezultāti būtiski atšķīrās.

Desmit 9 līdz 54 gadus veci pacienti ar progresējošu vēlīni parādījušos *Pompe* slimību (t.i., visi 10 pacienti pārvietojās ratiņkrēslā un 9 no tiem bija nepieciešama plaušu ventilācija) tika ārstēti ar 20 līdz 40 mg/kg lielām alfa alglukozidāzes devām, ko 6 mēnešus līdz 2,5 gadus ilgas programmas ietvaros ievadīja reizi divās nedēļās. Pacientiem novērotais klīniski nozīmīgais ieguvums, kas attiecas uz plaušu funkciju, vienam pacientam izpaudās kā FVC uzlabošanās par 35 %, diviem pacientiem – kā nozīmīgs nepieciešamā plaušu ventilācijas laika saīsinājums. Terapeitiskais ieguvums, kas attiecas uz motoro funkciju, tai skaitā zaudētās motorās funkcijas atgūšana, tika novērots dažiem pacientiem. No ratiņkrēsla varēja atteikties tikai viens pacients. Arī šajā pacientu grupā ir novērotas atšķirīgas motorās funkcijas reakcijas.

Pompe slimības reģistrs

Medicīnas un veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti pacientus, kuriem diagnosticēta *Pompe* slimība, reģistrēt “*Pompe* slimības reģistrā” www.PompeRegistry.com. Šajā reģistrā tiks anonīmi apkopoti dati par pacientiem. “*Pompe* slimības reģistra” mērķis ir uzlabot izpratni par *Pompe* slimību, kā arī laika

gaitā kontrolēt pacientus un reakciju uz enzīmu aizstājterapiju. Tālākais reģistra mērķis ir uzlabot pacientu klīniskos rezultātus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacienti, kuriem Pompe slimība parādījies zīdaiņa vecumā

Pivotālā pētījumā, kurā tika iekļauti 18 pacienti, alfa alglukozidāzes farmakokinētika tika vērtēta 15 pacientiem, kuriem Pompe slimība parādījies zīdaiņa vecumā (visi pacienti terapijas sākumā bija jaunāki par 6 mēnešiem) un kuriem attiecīgi aptuveni 4 līdz 6,5 stundu ilgas infūzijas veidā ievadīja 20 mg/kg vai 40 mg/kg lielas alfa alglukozidāzes devas.

Izkliede un eliminācija

Pēc pirmās un sestās Myozyme infūzijas vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija robežās no 178,2 līdz 263,7 $\mu\text{g/ml}$ attiecīgi 20 mg/kg un 40 mg/kg devu grupās. Vidējais laukums zem laika un koncentrācijas plazmā attiecības līknes (AUC_{∞}) bija robežās no 977,5 līdz 1 872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ attiecīgi 20 mg/kg un 40 mg/kg devu grupās. Abās devu grupās vidējais plazmas klīrenss (CL) bija 21,4 ml/h/kg, bet vidējais izkļiedes tilpums (V_{ss}) stabilas koncentrācijas apstākļos – 66,2 ml/kg. Šo lielumu individuālās variācijas ir nelielas – attiecīgi 15 % un 11 %. Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) abās devu grupās bija 2,75 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Farmakokinētieki parametri bija proporcionāli devai un laika gaitā nemainījās.

Alfa alglukozidāzes farmakokinētika ir vērtēta arī cita pētījuma laikā, kurā tika iekļauts 21 pacients, kam Pompe slimība parādījies zīdaiņa vecumā (visu pacientu vecums terapijas sākumā bija no 6 mēnešiem līdz 3,5 gadiem). Pacientiem ievadīja 20 mg/kg lielas alfa alglukozidāzes devas.

12 pacientiem, par kuriem ir pieejami dati, konstatētās AUC_{∞} un C_{max} vērtības aptuveni atbilda tām, kas tika novērotas pivotālā pētījumā pacientu grupā, kura saņēma 20 mg/kg devu. Plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$), kas ilga aptuveni 2 līdz 3 stundas, arī bija līdzīgs minētajā pacientu grupā novērotajam.

Pacienti, kuriem Pompe slimība parādījies vēlini

Alfa alglukozidāzes farmakokinētika ir vērtēta arī pētījumā ar 5 pacientiem, kuriem Pompe slimība ir parādījies vēlini. Šo pacientu vecums bija no 6 līdz 15 gadiem un tie reizi divās nedēļās saņēma 20 mg/kg lielas alfa alglukozidāzes devas. Pacientiem, kuriem slimība parādījies pusaudža vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kuriem slimība parādījies zīdaiņa vecumā, alfa alglukozidāzes farmakokinētiskā profila atšķirības nav konstatētas.

Alfa alglukozidāzes farmakokinētika tika pētīta, analizējot 32 pacientu, kuriem Pompe slimība parādījās vēlini, populāciju no randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta pētījuma, kurā piedalījās pacienti vecumā no 21 līdz 70 gadiem, kas saņēma Myozyme 20 mg/kg reizi divās nedēļās. 0., 12. un 52. nedēļas vizītē AUC_{∞} un C_{max} bija līdzīgi, liecinot par no laika neatkarīgu alfa alglukozidāzes farmakokinētiku (5. tabula).

Izkliede un eliminācija

5. tabula. Alfa alglukozidāzes farmakokinētika pēc vienreizējas devas un pēc 12 un 52 terapijas nedēļām

Parametrs	0. nedēļa	12. nedēļa	52. nedēļa
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2 672 ± 1 140	2 387 ± 555	2 700 ± 1 000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
Vss (ml/kg)	904 ± 1 158	919 ± 1 154	896 ± 1 154
Efektīvais pusizvades periods (st)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Netika atrasti pierādījumi, ka IgG antivielas pret alfa alglukozidāzi ietekmē farmakokinētiku. 5 pacientiem, kuriem bija pozitīvs enzīma šūnās uzņemšanas inhibīcijas tests, tika konstatēts augstāks vidējais klīrenss, zemāks vidējais AUC_{∞} un zemāks vidējais C_{max} . Tomēr netika konstatēta acīmredzama saistība starp uzņemšanas inhibīciju un līdzvērtīgajiem, primārajiem mērķa kritērijiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos ar peļu un trušu embrijiem netika konstatēta nozīmīga nevēlama ietekme uz embrija/augļa attīstību, un auglības un agrīnas embrionālās attīstības pētījumā pelēm netika konstatēta nozīmīga nevēlama ietekme. Embrija/augļa attīstības pētījumā trušiem pēc vienlaicīgas Myozyme (10-40 mg/kg/dienā) un difenhidramīna lietošanas tika konstatēts ar ārstēšanu saistīts abortu un agrīnas atnešanās gadījumu pieaugums. Šī iedarbība bija daļēji izskaidrojama ar toksisko ietekmi uz māti, jo tika novērota būtiska barības patēriņa un ķermeņa masas pieauguma samazināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)
Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas zāles ieteicams izlietot nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā un sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 mg pulvera flakonā (I tipa stikls) ar aizbāzni (silikonēta butilgumija) un uznavu (alumīnijs) ar noņemamu vāciņu (plastmasa). Iepakojuma lielumi: 1, 10 vai 25 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Myozyme jāizšķīdina ūdenī injekcijām un pēc tam jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Pēc tam iegūto šķīdumu ievada intravenozas infūzijas veidā. Izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic atbilstoši labas ražošanas prakses prasībām. Īpaši tas attiecas uz aseptikas prasībām.

Sakarā ar zāļu proteīnu izcelsmi izšķīdinātajā šķīdumā un infūzijas maisos ar lietošanai gatavu šķīdumu var notikt daļiņu veidošanās. Tādēļ to ievadīšanai ir jāizmanto caurulītes ar integrētu 0,2 mikronu filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju. Ir pierādīts, ka integrēts 0,2 mikronu filtrs atbrīvo šķīdumu no redzamajām daļiņām un neizraisa redzamus proteīnu daudzuma vai to aktivitātes zudumus.

Ievērojot attiecīgajam pacientam nepieciešamo devu (mg/kg), nosakiet, cik flakonu saturs jāizšķīdina. Nepieciešamo flakonu skaitu izņem no ledusskapja, lai ļautu flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (aptuveni 30 minūtes). Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Jāstrādā aseptiskos apstākļos.

Izšķīdināšana

Katra Myozyme 50 mg flakona saturu izšķīdina 10,3 ml ūdens injekcijām. Ūdeni injekcijām flakona saturam lēni, pa pilienam pievieno gar flakona sienu, bet ne tieši uz liofilizāta Flakonu vieglām kustībām pieliec un groza. Flakonu nedrīkst apgāzt, strauji grozīt vai kratīt. Izšķīdinātā šķīduma tilpums ir 10,5 ml. Tas satur 5 mg/ml vielas, ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens. Šķīdums var saturēt daļiņas, kurām ir baltu dzīslīņu vai caurspīdīgu šķiedru forma. Pēc šķīdināšanas ir jāveic tūlītēja šķīduma pārbaude attiecībā uz krāsas maiņu un daļiņu klātbūtni. Ja tūlītējā pārbaudē tiek konstatēta svešu daļiņu (kas atšķiras no iepriekš aprakstītajām) klātbūtne, vai arī ja šķīdums ir mainījis krāsu, to lietot nav atļauts. Izšķīdinātā šķīduma pH ir aptuveni 6,2.

Pēc flakonu satura izšķīdināšanas šķīdumu ieteicams tūlīt atšķaidīt (skatīt turpmāk).

Atšķaidīšana

Pēc iepriekš aprakstītās izšķīdināšanas procedūras iegūtais šķīdums satur 5 mg alfa alglikozidāzes mililitrā. Šķīduma tilpums no viena flakona ļauj paņemt tieši 10,0 ml (atbilst 50 mg vielas). Šis daudzums tālāk jāatšķaida, kā aprakstīts turpmāk: no visiem flakoniem lēni jāatvelk iegūtais šķīdums, līdz iegūst tilpumu, kas atbilst pacientam nepieciešamajai devai. Ieteicamā alglikozidāzes galīgā koncentrācija infūzijas maisos ir robežās no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml. No infūzijas maisa izvada gaisu. Izvada arī atbilstošu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, kas tiks aizvietots ar izšķīdināto Myozyme šķīdumu. Izšķīdināto Myozyme šķīdumu lēni injicē tieši 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maisu apgāž vai vieglām kustībām paspauda. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārāk spēcīgi saskalot.

Gatavais infūzijas šķīdums jāievada iespējami drīz pēc pagatavošanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/333/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 29. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 29. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, ASV
Genzyme Flanders bvba, Cípalstraat 8, 2440 Geel, Beļģija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Lielbritānija
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Īrija

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Myozyme 50 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Alglucosidasum alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 50 mg alfa alglukozidāzes.

Pēc flakona satura izšķīdināšanas 1 mililitrs šķīduma satur 5 mg alfa alglukozidāzes. Pēc atšķaidīšanas koncentrācija ir robežās no 0,5 līdz 4 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Mannīts (E421)

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)

Polisorbāts 80 (E433)

Papildu informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons

pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

10 flakoni

pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

25 flakoni

pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Pēc atšķaidīšanas zāles ieteicams izlietot nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā un sargājot no gaismas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Myozyme 50 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Alglucosidasum alfa
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Genzyme Europe B.V.-NL

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Myozyme 50 mg pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Alfa alglukozidāze (*Alglucosidasum alfa*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Myozyme un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Myozyme ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts Myozyme
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Myozyme
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Myozyme un kādam nolūkam to lieto

Myozyme lieto visu vecumu pieaugušo, bērnu un pusaudžu ārstēšanai, kuriem ir apstiprināta *Pompe* slimības diagnoze.

Cilvēkiem, kuri slimo ar *Pompe* slimību, ir pazeminātas enzīma alfa-glikozidāzes koncentrācijas. Šis enzīms palīdz kontrolēt glikogēna (ogļhidrāta veida) koncentrācijas organismā. Glikogēns nodrošina organismu ar enerģiju, bet *Pompe* slimības gadījumā šis glikogēna koncentrācijas var kļūt pārāk augstas.

Myozyme satur mākslīgā veidā iegūtu enzīmu ar nosaukumu alfa alglukozidāze – šis enzīms var aizstāt dabiskā enzīma trūkumu *Pompe* slimības gadījumā.

2. Kas Jums jāzina pirms Myozyme ievadīšanas

Nelietojiet Myozyme šādos gadījumos:

Ja Jums ir bijušas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pret alfa alglukozidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, un zāļu atkārtota lietošana nav bijusi sekmīga. Dzīvībai bīstamu alerģisku reakciju simptomi ietver, bet neaprobežojas ar zemu asinsspiedienu, ļoti ātru sirdsdarbību, apgrūtinātu elpošanu, vemšanu, sejas pietūkumu, nātreni vai izsitumiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Jūs ārstē ar Myozyme, Jums ir iespējamās ar infūziju saistītās reakcijas zāļu ievadīšanas laikā vai dažu stundu laikā pēc infūzijas beigām. Šādā reakcijā ietilpst dažādi simptomi, piem., zems asinsspiediens, diskomforta sajūta krūtīs, spiediena sajūta rīklē, sejas, lūpu vai mēles pietūkums (angioneirotiskā tūska), nātrene, reibonis, izsitumi, ādas nieze, slikta dūša, vemšana, klepus un bronhu spazmas (pārskatu par visām ar infūziju saistītām reakcijām skatiet 4. punktā). Ar infūzijām saistītās reakcijas dažreiz var būt ļoti smagas. Ja Jums parādās šādas reakcijas, nepieciešams **nekavējoties par tām pastāstīt savam ārstam**. Jums var būt nepieciešams lietot pirmsārstēšanas zāles alerģisko reakciju novēršanai (piemēram, antihistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus) vai temperatūru pazeminošus līdzekļus (antipirētiskus līdzekļus).

Pētījumos ārsti ir izmantojuši zāles, lai nomāktu imūnsistēmu antivielu veidošanās samazināšanai. Tā kā Jums ir *Pompe* slimība, pastāv smagas elpceļu vai plaušu slimības risks. Šo zāļu lietošana imūnsistēmas nomākšanai var vēl vairāk paaugstināt šo risku.

Ja Jums rodas smagi čūlaini ādas bojājumi, lūdzu, informējiet savu ārstu. Ja Jums rodas apakšējo ekstremitāšu tūska vai vispārēja tūska, lūdzu, informējiet savu ārstu. Jūsu ārstam ir jāapsver Myozyme lietošanas pārtraukšana un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Jūsu ārstam jāapsver Myozyme atkārtotas lietošanas riski un ieguvumi.

Citas zāles un Myozyme

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Par Myozyme lietošanu grūtniecēm nav pieredzes. Izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus, grūtniecības laikā Myozyme ievadīšana nav atļauta. Myozyme ievadīšanas laikā Jums ir ieteicams pārtraukt bērna barošanu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Esiet uzmanīgs, vadot transportlīdzekli vai lietojot ierīces vai mehānismus īsi pēc Myozyme infūzijas, jo Jums var būt reibonis.

Myozyme satur nātriju

Šo zāļu vienā flakonā ir mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), t.i., būtībā tas nesatur nātriju.

3. Kā tiek ievadīts Myozyme

Myozyme lietojams tikai ārsta, kuram ir pieredze *Pompe* slimības ārstēšanā, uzraudzībā.

Deva, kādu Jūs saņemat, ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā Myozyme deva ir 20 mg/kg ķermeņa masas. Tā Jums tiks ievadīta reizi divās nedēļās.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Myozyme ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Pareizas lietošanas instrukcija

Myozyme ievadāms pilienvēdā vēnā (intravenozas infūzijas veidā). Šīs zāles tiek piegādātas pulvera formā, kuru pirms lietošanas nepieciešams samaisīt ar sterilu ūdeni.

Ja Myozyme Jums ir ievadīts vairāk nekā noteikts

Nav pieredzes par Myozyme pārdozēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Myozyme

Ja infūzija ir izlaista, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības galvenokārt novēro pacientiem zāļu ievadīšanas laikā vai arī drīz pēc tam (ar infūziju saistītās reakcijas). Dažas no šīm ar infūziju saistītajām reakcijām bija nopietnas vai dzīvībai bīstamas. Ziņots par dažiem pacientiem novērotām dzīvību apdraudošām reakcijām, to skaitā ļoti smagām vispārējām alerģiskām reakcijām un anafilaktisko šoku. Šādu reakciju simptomi ir, piemēram, zems

asinsspiediens, ļoti ātra sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, vemšana, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, nātrene vai izsitumi. Dažiem pacientiem ar infūziju saistītas blakusparādības izpaužas gripai līdzīgu simptomu veidā, kas turpinās dažas dienas pēc infūzijas pabeigšanas.

Ja Jums parādās jebkura no šīm reakcijām, lūdzu, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam**. Jums var būt nepieciešams lietot pirms ārstēšanas zāles alerģisko reakciju novēršanai (piemēram, antihistamīna līdzekļus un/vai kortikosteroīdus) vai temperatūru pazeminošus līdzekļus (antipirētiķus).

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- Nātrene
- Izsitumi
- Paātrināta sirdsdarbība
- (Sejas) pietūkums
- Drudzis vai paaugstināta ķermeņa temperatūra
- Klepus
- Paātrināta elpošana
- Vemšana
- Zems skābekļa līmenis asinīs

Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 lietotājiem

- Bālums
- Paaugstināts vai augsts asinsspiediens
- Āda ar zilu nokrāsu
- Drebuļi
- Paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība
- Uzbudinājums
- Trīce
- Galvassāpes
- Džinkstēšana ausīs
- Sāpes vai vietēja reakcija ievadīšanas vietā
- Reibonis
- Kairinājums
- Ādas nieze
- Rīstīšanās
- Sejas tūska, rīkles pietūkums vai smaga kombinēta sejas, rīkles un mēles tūska smagas alerģiskas reakcijas dēļ
- Roku un kāju tūska
- Slikta dūša
- Diskomforta sajūta krūtīs
- Saspringuma sajūta rīklē
- Caureja
- Nogurums
- Muskuļu sāpes
- Muskuļu spazmas
- Smagi čūlaini ādas bojājumi
- Ādas apsārtums

Nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Pietūkums ap acīm
- Patoloģiskas elpošanas skaņas, tostarp svilpjošas skaņas
- Īslaicīga apgrūtināta elpošana vai pēkšņa elpošanas apstāšanās
- Aukstas ekstremitātes (piemēram, plaukstas, pēdas)
- Zems asinsspiediens
- Asinsvadu sašaurināšanās, izraisot asins plūsmas samazināšanos

- Pēkšņa bronhu saraušanās, ierobežojot gaisa ieplūdi un izplūdi plaušās (bronhu spazmas)
- Karstuma sajūta
- Pastiprināta svīšana
- Acu asarošana
- Plankumveida izsitumi
- Nemiers
- Sēcoša elpošana
- Palēnināta sirdsdarbība
- Sirdsdarbības apstāšanās
- Sāpes krūtīs (ne sirdī)
- Acs ābola vai acs plakstiņa apvalka iekaisums
- Sāpes vēderā
- Locītavu sāpes
- Īslaicīga apgrūtināta elpošana vai pēkšņa elpošanas apstāšanās
- Olbaltumvielu zudums ar urīnu
- Nefrotiskais sindroms: apakšējo ekstremitāšu tūska, vispārēja tūska un olbaltumvielu zudums ar urīnu
- Pietūkums un ādas sabiezējums ievadīšanas vietā gadījumā, ja zāles izplūst no asinsvadiem

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Myozyme

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pēc atšķaidīšanas zāles ieteicams izlietot nekavējoties. Tomēr ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 24 stundas, uzglabājot 2°C – 8°C temperatūrā un sargājot no gaismas.

Nemetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Myozyme satur

- Aktīvā viela ir alfa alglukozidāze. Vienā flakonā ir 50 mg alfa alglukozidāzes. Pēc flakona satura izšķīdināšanas 1 mililitrs šķīduma satur 5 mg alfa alglukozidāzes. Pēc atšķaidīšanas koncentrācija ir robežās no 0,5 mg līdz 4 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir
 - mannīts (E421),
 - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (E339)
 - nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (E339)

- polisorbāts 80 (E433).

Myozyme ārējais izskats un iepakojums

Myozyme ir pulveris infūzijas šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā (50 mg flakonā). Katrā iepakojumā ir 1, 10 vai 25 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts. Pēc pulvera izšķīdināšanas tiek iegūts dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums, kas var saturēt daļiņas. Izšķīdinātais šķīdums ir tālāk jāatšķaida.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD, Naarden, Nīderlande

Ražotājs

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

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 7013

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

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

Malta
Sanofi-Aventis Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Sverige

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lietošanas instrukcija – izšķīdināšana, atšķaidīšana un ievadīšana

Myozyme nepieciešams izšķīdināt injekciju ūdenī, tad atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām un tad ievadīt intravenozas infūzijas veidā. Izšķīdināšanu un atšķaidīšanu nepieciešams veikt atbilstoši labas prakses noteikumiem, īpaši ievērojot aseptiku.

Sakarā ar produkta proteīnu struktūru, gan izšķīdinātajā šķīdumā, gan arī infūzijas maisā ar galīgās koncentrācijas šķīdumu var veidoties daļiņas. Tādēļ, ievadot zāles, nepieciešams izmantot integrētu 0,2 mikronu filtru ar zemu proteīnu piesaistes spēju. Tika demonstrēts, ka 0,2 mikronu integrētais filtrs nodala redzamās daļiņas un neizraisa acīmredzamu proteīna vai aktivitātes zudumu.

Izšķīdināšanai nepieciešamo flakonu skaitu nosaka, pamatojoties uz individuālo pacienta devu (mg/kg), un tad nepieciešamo flakonu skaitu izņem no ledusskapja, lai ļautu flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 30 minūtes). Katrs Myozyme flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Jāstrādā aseptiskos apstākļos**• Izšķīdināšana**

Katra Myozyme 50 mg flakona saturu izšķīdina 10,3 ml ūdens injekcijām, lietojot šļirci ar adatas diametru, kas nav lielāks par 20. kalibru. Ūdeni injekcijām flakona saturam lēni, pa pilienam pievieno gar flakona sienu, bet ne tieši uz liofilizāta. Flakonu vieglām kustībām pieliec un groza. Flakonu nedrīkst apgāzt, strauji grozīt vai kratīt. Izšķīdinātā šķīduma tilpums ir 10,5 ml. Tas satur 5 mg/ml vielas, ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens. Šķīdums var saturēt daļiņas, kurām ir baltu dzīslīņu vai caurspīdīgu šķiedru forma. Pēc izšķīdināšanas ir jāveic tūlītēja šķīduma pārbaude attiecībā uz krāsas maiņu un daļiņu klātbūtni. Ja tūlītējā pārbaudē tiek konstatēta svešu daļiņu klātbūtne (izņemot iepriekš aprakstītās), vai arī, ja šķīdums ir mainījies krāsu, to lietot nav atļauts. Šķīduma pH ir aptuveni 6,2.

Pēc flakonu satura izšķīdināšanas šķīdumu ieteicams tūlīt atšķaidīt (skatīt turpmāk).

• Atšķaidīšana

Izšķīdinātais šķīdums satur 5 mg alfa alglikozidāzes mililitrā. Izšķīdinātā šķīduma tilpums no viena flakona ļauj atvilkt tieši 10,0 ml (atbilst 50 mg vielas). Turpmāk to atšķaida šādi: no visiem flakoniem lēni atvelk izšķīdināto šķīdumu, lietojot šļirci ar adatas diametru, kas nav lielāks par 20 kalibru, līdz iegūst tilpumu, kas atbilst pacientam nepieciešamajai devai. Ieteicamā alglikozidāzes koncentrācija

infūzijas maisos ir robežās no 0,5 līdz 4 mg mililitrā. No infūzijas maisa izvada gaisu. Izvada arī atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, kas tiks aizstāts ar atbilstošu izšķīdinātā Myozyme šķīduma daudzumu. Izšķīdināto Myozyme šķīdumu lēni injicē tieši 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā injekcijām. Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, infūzijas maisu apgāž vai vieglām kustībām paspauda. Infūzijas maisu nedrīkst kratīt vai pārāk spēcīgi saskalot.

Gatavais infūzijas šķīdums jāievada iespējami drīz pēc pagatavošanas.

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

- **Ievadīšana**

Atšķaidītā šķīduma ievadīšanu ieteicams uzsākt 3 stundu laikā pēc tā pagatavošanas. Laika posms starp zāļu izšķīdināšanu un infūzijas beigām nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām.

Ieteicamā Myozyme lietošanas shēma ir 20 mg/ķermeņa masas kg reizi divās nedēļās. Devu ievada intravenozi.

Infūzija jāveic ar pieaugošu ātrumu. Ieteicamais infūzijas sākuma ātrums ir 1 mg/kg/st. Ja nenovēro ar infūziju saistītu reakciju (ISR) pazīmes, infūzijas ātrumu pakāpeniski, ar 30 minūšu intervālu palielina par 2 mg/kg/st, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums – 7 mg/kg/st.