

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myozyme 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 50 mg alfaalglükosidaasi.

Pärast lahustamist sisaldab lahus 5 mg alfaalglükosidaasi* milliliitri kohta ja pärast lahjendamist on lahuse kontsentratsioon 0,5 mg kuni 4 mg/ml.

*Inimese happeline α -glükosidaas on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi valmistamise pulber.

Valge kuni koltunudvalge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Myozyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kellel on diagnoositud Pompe tõi (happelise α -glükosidaasi puudulikkus).

Myozyme on näidustatud täiskasvanutele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Myozyme'iga peab jälgima Pompe tõve või teiste pärilike metaboolsete või neuromuskulaarsete haigustega patsientide ravimise kogemustega arst.

Annustamine

Alfaalglükosidaasi soovituslik annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna üks kord 2 nädala järel.

Patsiendi ravivastust peab rutiinselt hindama haiguse kõikide kliiniliste väljenduste täieliku hinnangu põhjal.

Lapsed ja eakad

Erimeetmete rakendamise vajaduse kohta Myozyme'i manustamisel igas vanuses lastele või eakatele puudub tõestusmaterjal.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Myozyme'i ohtust ja efektiivsust ei ole hinnatud neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ning seetõttu ei ole neile patsientidele võimalik anda soovitusi spetsiifiliseks annustamisskeemiks.

Manustamisviis

Myozyme'i tuleb manustada veenisisesel infusioonina.

Infusioone tuleb manustada astmeliselt. Soovitatav on alustada infusiooni kiirusega 1 mg/kg/h ja suurendada järk-järgult 2 mg/kg/h võrra iga 30 minuti järel kuni maksimaalse infusioonikiiruse, 7 mg/kg/h, saavutamiseni, kui infusiooniga seotud reaktsioonide nähte ei ole. Infusiooniga seotud reaktsioone on kirjeldatud lõigus 4.8.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, kui ravimi uuesti kasutamine ei olnud edukas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus-/anafülaktilised reaktsioonid

Haiguse infantiilse ja hilise algusega patsientidel on Myozyme'i infusiooni ajal kirjeldatud tõsiseid ja eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone, sealhulgas ka anafülaktilist šokki (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud tõsiste reaktsioonide ohu tõttu peavad Myozyme'i manustamise ajal olema kättesaadavad vajalikud meditsiinilised abivahendid, sealhulgas kardiopulmonaalse elustamise vahendid. Tõsiste ülitundlikkus- või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel peab koheselt kaaluma Myozyme'i infusiooni katkestamist ning alustama sobivat ravi. Peab järgima kehtivaid anafülaktiliste reaktsioonide vältimatu ravi standardeid.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ligikaudu pooltel Myozyme'iga ravitud patsientidest infantiilse alguse kliinilistes uuringutes ja 28% Myozyme'iga ravitud patsientidest hilise alguse kliinilistes uuringutes tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid. Neid defineeritakse kui infusiooni ajal või infusioonijärgsete tundide jooksul tekkinud kõrvaltoimeid. Mõned reaktsioonid olid tõsised (vt lõik 4.8). Leiti, et suurema annusega (40 mg/kg) ravitavatel infantiilsetel patsientidel tekib infusiooniga seotud reaktsioonide korral sümptomeid sagedamini. Haiguse infantiilse algusega patsientidel, kellel tekivad IgG antikehade kõrged tiitrid, on tõenäoliselt suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide sagedasemaks tekkimiseks. Ägeda haigusega (näiteks pneumoonia, sepsis) Myozyme'i infusiooni saavatel patsientidel on ilmselt suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks. Enne Myozyme'i manustamist tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt kaaluda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja teatada müügiloo hoidjale kõikidest infusiooniga seotud reaktsioonidest, hilinenud reaktsioonidest ja võimalikest immunoloogilistest reaktsioonidest.

Varem infusiooniga seotud reaktsioone (ja eriti anafülaktilisi reaktsioone) läbi teinud patsientidele tuleb Myozyme'i manustamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Kerged ja mööduvad toimed ei pruugi vajada ravi ega infusiooni katkestamist. Enamike reaktsioonide käsitlemisel on olnud efektiivsed infusioonikiiruse vähendamine, infusiooni ajutine katkestamine või infusiooneelne ravi, üldjuhul suukaudsete antihistamiinsete ja/või antipüreetiliste ravimitega ja/või kortikosteroididega. Infusioonireaktsioonid võivad tekkida kogu Myozyme'i infusiooni vältel ja enamasti kuni 2 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu, ning nende tekke tõenäosus on suurem kõrgemate infusioonikiiruste juures.

Kaugelearenenud Pompe tõvega patsientidel võivad südametegevus ja hingamisfunktsioon olla nõrgestatud, mistõttu võib esineda infusiooniga seotud reaktsioonide tõsiste tüsistuste suurem risk nendel patsientidel olla suurem. Seetõttu peab neid patsiente Myozyme'i manustamise ajal tähelepanelikult jälgima.

Immunogeensus

Kliinilistes katsetes tekkisid enamikul patsientidel 3 ravikuu jooksul IgG antikehad alfaalgükosidaasi vastu. Serokonversioon tekib ilmselt enamikul Myozyme'iga ravitud patsientidel. Leiti, et suurema annusega (40 mg/kg) ravitavatel haiguse infantiilse algusega patsientidel tekib IgG antikehasid suuremas tiitris. Infusiooniga seotud reaktsioonide ja IgG antikehade tekke aja vahel ei näi olevat seost. Piiratud arvu IgG-positiivsete patsientide hindamisel leiti *in vitro* uuringutes inhibitoorseid

efekte. Haiguse madala esinemissageduse ja kogemuste vähesuse tõttu ei ole IgG antikehade moodustumise mõju ravimi kasutamise ohutusele ja tõhususele veel täielikult selge. Halva lõpptulemuse ning IgG antikehade kõrgete ja püsivate tiitrite tekkimise tõenäosus on tõenäoliselt suurem CRIM-negatiivsetel patsientidel ((inglise k *Cross Reactive Immunological Material* – ristireaktiivne immunoloogiline materjal), kellel Western bloti analüüsiga ei leitud endogeenset GAA valku), võrreldes CRIM-positiivsete patsientidega (patsiendid, kellel Western bloti analüüsiga avastati endogeenset GAA valku). Samas esineb ka mõningatel CRIM-positiivsetel patsientidel kõrge ja püsiv IgG antikehade tiiter. Arvatakse, et halva kliinilise tulemuse ning kõrge ja püsiva IgG antikehade tiitri tekkimist põhjustavad mitmed tegurid. IgG antikehade tiitrit tuleb regulaarselt jälgida.

Patsiente, kellel esinevad ülitundlikkusreaktsioonid, võib uurida ka alfaalglükosidaasi vastaste IgE antikehade ja teiste anafülaksia mediaatorite suhtes. Patsientidel, kellel tekivad IgE antikehad alfaalglükosidaasi vastu, on ilmselt suurem infusiooniga seotud reaktsioonide tekke risk, kui Myozyme'i manustatakse uuesti (vt lõik 4.8). Mõnele IgE-positiivsetele patsientidele manustati Myozyme'i uuesti edukalt, kui kasutati aeglasemat infusiooni kiirust väiksema algannusega ja nad on jätkanud Myozyme'i saamist hoolika kliinilise jälgimise all.

Immuunvahendatud reaktsioonid

Alfaalglükosidaasi puhul on teatatud rasketest, võimalik, et immuunvahendatud nahareaktsioonidest, sh haavandilised ja nekrootilised nahakahjustused (vt lõik 4.8). Mõnel Pompe tõvega patsiendil, keda raviti alfaalglükosidaasiga ja kellel olid kõrged IgG antikehade tiitrid (≥ 102400), täheldati nefrootilist sündroomi (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel näitas neerubiopsia immuunkomplekside ladestumist. Pärast ravi katkestamist patsientide seisund paranes. Seetõttu soovitatakse IgG antikehade kõrge tiitriga patsientidel regulaarselt uriinianalüüsi teha. Alfaalglükosidaasi manustamise ajal peab patsiente jälgima immuunvahendatud nahka ja teisi elundeid hõlmavate süsteemsete reaktsioonide tunnuste ja sümptomite tuvastamiseks. Immuunvahendatud reaktsiooni tekkides peab kaaluma alfaalglükosidaasi manustamise katkestamist ja alustada asjakohast ravi. Pärast immuunvahendatud reaktsiooni tuleb kaaluda alfaalglükosidaasi uuesti manustamisega seotud riske ja saadavat kasu. Mõnele patsientidele manustati alfaalglükosidaasi uuesti edukalt ja nad on jätkanud ravi alfaalglükosidaasiga hoolika kliinilise järelevalve all.

Immunomodulatsioon

Pompe tõvega patsientidel on respiratoorse infektsiooni oht, tulenevalt haiguse progresseeruvast mõjust hingamislihastele. Väikesele arvule patsientidele manustati uuringutingimustes immunosupressante eesmärgiga vähendada või vältida antikehade teket alfaalglükosidaasi vastu. Mõnel nendest patsientidest täheldati fataalset või eluohtlikku respiratoorset infektsiooni. Seega võib Pompe tõvega patsientide ravimine immunosupressantidega suurendada raskete respiratoorsete infektsioonide tekkeohtu, mistõttu on soovitatav olla tähelepanelik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta ei ole läbi viidud. Arvestades seda, et tegemist on rekombinantse inimproteiiniga, on alfaalglükosidaasi puhul tsütokroom P450 süsteemi poolt vahendatud ravimite koostoimete teke vähetõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed alfaalglükosidaasi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Myozyme'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Alfaalglükosidaasi võidakse eritada rinnapiima. Andmete puudumise tõttu toimetest vastsündinutele, kes puutusid kokku alfaalglükosidaasiga rinnapiima kaudu, on soovitatav Myozyme'i kasutamise ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Kliinilised andmed alfaalglikosidaasi mõjude kohta fertiilsusele puuduvad. Prekliinilised andmed ei näidanud oluliste kõrvaltoimete olemasolu (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Infusiooniga seotud reaktsioonina on teatatud peeringlusest, mis võib infusioonipäeval mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Infantiilse algusega Pompe tõbi

Kliinilistes uuringutes raviti 39 haiguse infantiilse algusega patsienti Myozyme'iga enam kui kolme aasta jooksul (168 nädalat (mediaan 121 nädalat), vt lõik 5.1). Kõrvaltoimed, millest teatati vähemalt 2 patsiendil, on organsüsteemi klasside kaupa loetletud Tabelis 1. Kõrvaltoimed olid enamasti kerge kuni mõõduka raskusega ja praktiliselt kõik neist tekkisid infusiooni ajal või infusioonijärgse 2 tunni jooksul (infusiooniga seotud reaktsioonid). Rasketest infusioonireaktsioonidest kirjeldati urtikaariat, räginaid, tahhükardiat, hapnikusaturatsiooni langust, bronhospasmi, tahhüpnood, periorbitaalset ödeemi ja hüpertensiooni.

Hilise algusega Pompe tõbi

78 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringus raviti 90 hilise algusega Pompe tõvega patsienti vanuses 10 kuni 70 aastat Myozyme'i või platseeboga, randomiseerimissuhtega 2 : 1 (vt lõik 5.1). Üldiselt oli kõrvaltoimete ja raskete kõrvaltoimetega patsientide arv mõlemas rühmas võrreldav. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid. Infusiooniga seotud reaktsioone esines Myozyme'i rühma patsientidel veidi rohkem kui platseeborühmas (28% versus 23%). Enamik neist reaktsioonidest ei olnud tõsised, vaid kerge kuni mõõduka tugevusega ja möödusid iseenesest. Vähemalt 2 patsiendil esinenud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1. Rasketel kõrvaltoimedel, millest teatati 4-1 Myozyme'iga ravitud patsiendil, olid angioödeem, ebamugavustunne rinnus, pitsitustunne kurgus, mittekardiaalne rinnavalv ja supraventrikulaarne tahhükardia. Neist 2 patsiendil oli tegemist IgE-vahendatud ülitundlikkusreaktsiooniga.

Kõrvaltoimete tabel

Tabel 1. Kõrvaltoimed (teatatud vähemalt 2 patsiendil) ja turustamisjärgselt, laiendatud juurdepääsu programmides ning kontrollimata kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside kaupa, esitatuna sageduskategooriatena: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Väikese patsiendipopulatsiooni tõttu klassifitseeriti 2 patsiendil esinenud kõrvaltoime kui sage. Kõrvaltoimed on esitatud igas sageduskategoorias tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed ⁴
		Infantiilse algusega Pompe tõbi ¹	Hilise algusega Pompe tõbi ²	Infantiilse ja hilise algusega Pompe tõbi
Immuunsüsteemi häired	sage		Ülitundlikkus	
Psühhiaatrilised häired	sage	Agiteeritus		
	teadmata			Agiteeritus Rahutus
Närvisüsteemi häired	sage	Treemor	Pearinglus Paresteesia Peavalu ³	
	teadmata			Treemor Peavalu
Silma kahjustused	teadmata			Konjunktiviit
Südame häired	väga sage	Tahhükardia		
	sage	Tsüanoos		
	teadmata			Südame seiskumine Bradükardia Tahhükardia Tsüanoos
Vaskulaarsed häired	väga sage	Õhetus		
	sage	Hüpertensioon Kahvatus	Õhetus	
	teadmata			Hüpertensioon Hüpotensioon Vasokonstriksioon Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	Tahhüpnöe Kõha		
	sage		Pitsitustunne kurgus	
	teadmata			Hingamise seiskumine Apnoe Respiratoorne distress Bronhospasm Hingeldus Farüingeaalne ödeem Düspnoe Tahhüpnöe Pitsitustunne kurgus Striidor Kõha
Seedetrakti häired	väga sage	Oksendamine		
	sage	Öökimine Iiveldus	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus ³	
	teadmata			Kõhuvalu Öökimine

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed ⁴
		Infantiilse algusega Pompe tõbi ¹	Hilise algusega Pompe tõbi ²	Infantiilse ja hilise algusega Pompe tõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	Urtikaaria Lööve		
	sage	Erüteem Makulopapulaarne lööve Makulaarne lööve Papuloosne lööve Sügelus	Urtikaaria Papuloosne lööve Sügelus Hüperhidroos	
	teadmata			Silmaümbruse tursed <i>Livedo reticularis</i> Suurenenud pisaravool Lööve Erüteem Hüperhidroos
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	sage		Lihaskrambid Lihastõmbused Müalgia	
	teadmata			Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	teadmata			Nefrootiline sündroom Proteinuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	Püreksia		
	sage	Ärritus Külmavärinad	Püreksia Ebamugavustunne rinnus Perifeersed tursed Lokaalsed tursed Kurnatus ³ Kuumatunne	
	teadmata			Valu rindkeres Näo turse Kuumatunne Püreksia Külmavärinad Ebamugavustunne rinnus Ärritus Jäsemete külmus Infusioonikoha valulikkus Infusioonikoha reaktsioon Süstekoha turse Süstekoha tihkestumine Ekstrasvasatsioon süstekohas
Uuringud	väga sage	Hapnikusaturatsioon langenud		

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed ⁴
		Infantiilse algusega Pompe tõbi ¹	Hilise algusega Pompe tõbi ²	Infantiilse ja hilise algusega Pompe tõbi
	sage	Südame löögisageduse suurenemine Vererõhu tõus Kehatemperatuuri tõus	Vererõhu tõus	
	teadmata			Hapnikusaturatsioon langenud Südame löögisageduse kiirenemine

¹ Kahes kliinilises uuringus 39 haiguse infantiilse algusega patsiendil teatatud kõrvaltoimed.

² Platseebokontrollitud kliinilises uuringus 60 haiguse hilise algusega patsiendil teatatud kõrvaltoimed.

³ Kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini platseeborühmas kui Myozyme'i rühmas haiguse hilise algusega patsientidel.

⁴ Täiendavad kõrvaltoimed turustamisjärgsel kasutamisel, laiendatud juurdepääsu programmides ja kontrollimata kliinilistes uuringutes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgelt tekkis vähestel patsientidel (<1%) Myozyme'i infusiooni ajal anafülaktiline šokk ja/või südameseiskus, mis vajas elupäästvaid meetmeid. Reaktsioonid esinesid üldiselt varsti pärast infusiooni alustamist. Patsientidel esines peamiselt respiratoorsete, kardiovaskulaarsete, ödematoossete ja/või kutaansete sümptomite ja nähtude kompleks (vt lõik 4.4).

Mõnel alfaalglükosidaasiga ravitud patsiendil täheldati infusioonijärgelt korduvalt reaktsioone, mis avaldusid gripisarnase haigusena või kombinatsioonina sellistest nähtudest nagu palavik, külmavärinad, müalgia, artralgia, valu või väsimus, ning püsisid tavaliselt mõne päeva jooksul. Enamikule patsientidest manustati alfaalglükosidaasi edukalt uuesti väiksemas annuses ja/või kasutades premedikatsiooni põletikuvastaste ravimite ja/või kortikosteroididega, ning ravi jätkati hoolika meditsiinilise järeelvalve all.

Patsiente, kellel esinesid mõõdukad kuni tõsised või korduvad infusiooniga seotud reaktsioonid, on uuritud alfaalglükosidaasile spetsiifiliste IgE antikehade suhtes; mõnel patsiendil oli antikehade leid positiivne, sealhulgas mõned, kellel tekkis anafülaktiline reaktsioon.

Alfaalglükosidaasi puhul on teatatud rasketest, võimalik, et immuunvahendatud nahareaktsioonidest ja nefrootilisest sündroomist, sh haavandilised ja nekrootilised nahakahjustused (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfaalglükosidaasi üleannustamise kohta puuduvad kogemused. Kliinilistes katsetes on kasutatud annuseid kuni 40 mg/kg kehakaalu kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud seedetrakti ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid.
ATC-kood: A16AB07.

Pompe tõbi

Pompe tõbi on harv, progressiivne ja letaalselt lõppev metaboolne müopaatia, mille hinnanguliseks esinemissageduseks üle maailma on 1 juht 40000 sünni kohta. Pompe tõve teiste nimede hulka kuuluvad glükogeeni ladestushaigus tüüp II (GSD-II), happelise maltaasi puudulikkus (AMD) ja glükogenoos tüüp II. Pompe tõbi kuulub lüsosomaalsete ladestushaiguste hulka, mille põhjuseks on lüsosomaalse hüdrolaasi, happelise α -glükosidaasi (GAA), mis lammutab lüsoosoomides glükogeeni glükosiks, puudulikkus. Nimetatud ensüümi puudulikkus viib glükogeeni kuhjumiseni mitmetes kudedes, eriti südamelihases ja hingamis- ja skeletilihastes, mis põhjustab hüpertroofilise kardiomüopaatia ja progressiivse lihasnõrkuse, sealhulgas ka hingamisfunktsiooni häire, kujunemise.

Pompe tõve kliinilist avaldumist võib kirjeldada kui haiguste spektrumit, mis varieerub kiiresti-progresseeruvast infantiilse algusega vormist (Pompe tõve sümptomite avaldumine enamasti esimese eluaasta jooksul ja väga lühike eeldatav eluiga) kuni vähem kiire kuluga hilise algusega vormini.

Infantiilse algusega Pompe tõve vormi iseloomustab ulatuslik glükogeeni ladestumine südamesse ja skeletilihastesse, mis alati põhjustab kiirestiprogresseeruva kardiomüopaatia, üldise lihasnõrkuse ja hüpotoonia. Motoorne areng peatub sageli täielikult või kui patsient on juba omandanud motoorse arengu jaoks olulised oskused, siis need aegamööda kaovad. Surm saabub südame- ja/või hingamispuudulikkuse tõttu tavaliselt enne esimese eluaasta lõppu. Ühes infantiilse algusega Pompe tõve loomuliku kulgu käsitlevas retrospektiivses uuringus (n=168) leiti, et keskmine sümptomite ilmnemise vanus oli 2,0 kuud ja keskmine surma aeg 9,0 kuud. Kaplan-Meieri elulemuse näitajad olid 12, 24 ja 36 kuu vanuselt vastavalt 26%, 9% ja 7%.

Kirjeldataud on ka ebatüüpilist aeglasema kuluga infantiilse algusega Pompe tõve vormi, mida iseloomustab mitte nii raske kardiomüopaatia ja seetõttu ka pikem elulemus.

Hilise algusega Pompe tõbi avaldub imikueas, lapsepõlves, noorukieas või isegi täiskasvanueas ja progresseerub palju aeglasemalt kui infantiilse algusega vorm. Enamasti iseloomustab haigust piisava GAA jääkaktiivsuse olemasolu, mis suudab takistada kardiomüopaatia teket, kuigi südame haaratust on kirjeldatud kuni ligikaudu 4% hilise algusega Pompe tõvega patsientidel.

Hilise algusega Pompe tõvega patsientidel kujuneb progressiivne müopaatia, mis eelkõige kahjustab vaagna- ja õlavöötme proksimaalseid lihaseid, kuid võib erineval määral kahjustada ka hingamisfunktsiooni, ning mis lõpuks viib tõsise puude ja/või hingamisaparaadi toe vajaduse tekkeni. Haiguse progresseerumise kestus on väga erinev ja ennustamatu; mõnedel patsientidel esineb kiire skeleti- ja hingamislihaste funktsiooni halvenemine, mis viib kõndimisvõime kaoni ja hingamispuudulikkuse tekkeni, samas kui teistel on haiguse progressioon aeglasem ning kolmandatel toimub skeleti- ja hingamislihaste kahjustuste progresseerumine erineva kiirusega.

Toimemehhanism

Arvatakse, et Myozyme taastab lüsosomaalse GAA aktiivsuse, mis toob kaasa südamelihase ja skeletilihase (sealhulgas ka hingamislihaste) talitluse stabiliseerumise või paranemise. Hematoentsefaalbarjääri olemasolu ja ensüümi suuruse tõttu on alfaalglükosidaasi liikumine kesknärvisüsteemi vähetõenäoline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Infantiilse algusega Pompe tõbi; 6-kuuste ja nooremate patsientide kliiniline uuring

Myozyme'i ohutust ja tõhusust hinnati keskses, juhuslikustatud, avatud, ajaloolise kontrollrühmaga uuringus 18 hingamisaparaadi tuge mittevajaval haiguse infantiilse algusega patsiendil, kes olid ravi alguses 6 kuu vanused või nooremad. Ravimata ajalooline kohort sobitati keskse uuringu populatsiooniga ning koostati infantiilse algusega Pompe tõvega patsientide (n=42) loomuliku haiguskulu retrospektiivse uuringu põhjal. Patsiendid randomiseeriti gruppidesse, kus neile manustati kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel 52 nädala pikkuse ajavahemiku jooksul. Pärast minimaalselt 52 nädalat kaasati 16 patsienti nendest 18 patsiendist laiendatud uuringusse, mille käigus nad said samas annuses jätkuvat ravi kokku kuni kolm aastat (150 nädalat).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes olid elus ega vajanud invasiivset abistavat hingamist. Andmeid elulemuse kohta ilma invasiivse abistava hingamiseta ei olnud ravimata ajaloolises kontrollrühmas siiski salvestatud ning selle tulemusnäitaja võrdlemine ei olnud võimalik. Pärast 52-nädalast ravi olid kõik 18 Myozyme'iga ravitud patsienti elus ning 15 patsienti neist 18 patsiendist olid elus ega vajanud invasiivset abistavat hingamist, samas kui ravimata ajaloolise kontrollrühma 42 patsiendist oli 18 kuu vanuses elus 1 patsient. Kaks patsienti surid ja neid ei kaasatud laiendatud uuringusse. Pärast 104-nädalast ravi olid kõik laiendatud uuringusse kaasatud 16 patsienti elus ja 10 patsienti neist 16 patsiendist ei vajanud invasiivset abistavat hingamist. Uuringu lõpus (patsientide individuaalne ravikestus oli 60 kuni 150 nädalat; keskmine jälgimisperiood 119 nädalat) oli elus 14 patsienti 16-st ning 9 patsienti 16-st oli elus ega vajanud invasiivset abistavat hingamist. Veel üks patsient suri pärast uuringu lõppu ja üks lahkus uuringust.

Elulemuse kõverate võrdlemine mitteravitud anamneesipõhise kohordiga alates diagnoosimise hetkest viidi läbi Coxi proportsionaalse ohtude regressioonanalüüsiga. Myozyme'iga ravitud patsientide elulemus oli mitteravitud anamneesipõhise kohordiga võrreldes pikem (vt tabel 2).

Tabel 2: Elulemuse lõpp-punkti tulemused Coxi regressioonimudeli abil

Ravitud patsiendid	Ajalooline võrdlusrühm	Tulemusnäitaja	Ravitoime riskide suhe	95% usalduspiirid	p-väärtus
N = 18	N = 42	Elulemus	0,05	(0,015; 0,147)	< 0,0001
Märkus: Coxi proportsionaalse ohtude regressioonanalüüsi tulemused, milles on ravi arvestatud ajas muutuva kaasmuutujana, ja mis hõlmab ka diagnoosimise aega ja sümptomite avaldumist. Patsientide vanus ravi alguses oli 6 kuud või vähem Mitteravitud anamneesipõhise kohordi patsiendid on sündinud 1993. aastal või hiljem.					

Kardiomiopaatia ehk kardiograafiliselt hinnatavad indeksid, mõõdetuna vasaku vatsakese suhtelise massi (LVM) vähenemisena, paranesid. Pärast 52-nädalast ravi vähenes LVM, võrreldes algtasemega kõigil 14 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, ja jõudis normi piiridesse 3 patsiendil 14-st. Pärast esimest raviaastat (64 kuni 130 nädalat) vähenes LVM 8 patsiendil veelgi. 104. ravinädalal oli LVM-d võimalik hinnata 8 patsiendil, kellest 5-1 oli väärtus jõudnud normi piiridesse.

Hinnatuna Alberta imikute motoorse skaala (AIMS) eakvivalentse motoorse võimekuse skooriga, paranes uuringu ajal motoorne võimekus 7 patsiendil 18-st ja viimasel uuringu hindamisel kõndisid nad iseseisvalt (patsientide individuaalne ravikestus oli 52 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiood 94 nädalat). Motoorne võimekus paranes uuringu ajal veel 4 patsiendil, kes istusid iseseisvalt viimasel uuringu hindamisel (patsientide individuaalne ravikestus oli 78 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiood 110 nädalat), kuigi oma jalgu nad funktsionaalselt kasutada ei saanud. Ülejäänud 7 patsiendil ei täheldatud kliiniliselt olulist motoorse võimekuse paranemist või ei olnud saavutatud motoorse võimekuse paranemine nende puhul püsiv ja viimasel uuringu hindamisel esinesid neil väga piiratud motoorsed liigutused (patsientide individuaalne ravikestus oli 52 kuni 142 nädalat; keskmine jälgimisperiood 103 nädalat).

Pärast 52-nädalast ravi oli 14 patsiendil 18-st (77,8%) vanusegrupi kehakaalu protsentiil püsinud või paranenud (üle 3. protsentiili), 14 patsienti 15-st (93,3%) olid üle 3. protsentiili pikkuse osas ja

12 patsienti 15-st (80,0%) olid üle 3. protsentiili pea ümbermõõdu osas. Teisel ravიაastal paranes 15 patsiendil 17-st vanusegrupi kehakaalu protsentiil veelgi (patsientide individuaalne ravikestus oli 78 kuni 142 nädalat; keskmine jälgimisperiod 111 nädalat), 10 patsiendil 16-st paranes veelgi protsentiil vanusegrupi pikkuse osas (patsientide individuaalne ravikestus oli 90 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiod 113 nädalat) ja 11 patsiendil 15-st paranes veelgi protsentiil vanusegrupi pea ümbermõõdu osas (patsientide individuaalne ravikestus oli 90 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiod 110 nädalat). 104. ravinädalaks oli kõigil 13 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, vanusegrupi kehakaalu protsentiil säilinud või paranenud (üle 3. protsentiili), 12 patsienti, kelle andmed olid kättesaadavad, olid üle 3. protsentiili pikkuse osas, ja 12 patsienti, kelle andmed olid kättesaadavad, olid üle 3. protsentiili pea ümbermõõdu osas.

Tõhususe analüüs ei näidanud olulisi erinevusi kahe annusegrupi vahel elulemuse, ilma invasiivse abistava hingamiseta elulemuse, mistahes abistava hingamiseta elulemuse, LVM vähenemise, kasvu parameetrite paranemise ega motoorse arengu oluliste oskuste omandamise osas. Nende tulemuste põhjal soovitatakse kasutada annust 20 mg/kg.

Infantiilse algusega Pompe tõbi; 6 kuu kuni 3,5 aasta vanuste patsientide kliiniline uuring

Teine avatud ülesehitusega kliiniline uuring hindas Myozyme'i ohutust ja tõhusust 21 patsiendil, kellel oli valdavalt ebatüüpilise kuluga infantiilse algusega Pompe tõbi ning kelle vanus ravi alguses oli vahemikus 6 kuud kuni 3,5 aastat. Patsientidele manustati 20 mg/kg Myozyme'i üks kord iga kahe nädala järel 52 nädala vältel, välja arvatud 8 patsiendile, kellele manustati 40 mg/kg pärast vähemalt 26 nädala pikkust ravi. 52 nädala möödumisel jätkasid kõik patsiendid ravi kokku rohkem kui kolme aasta jooksul (168 nädalat – keskmiselt 121 nädalat).

Selle keske uuringu esmane tulemusnäitaja oli elus olevate patsientide osakaal. 52-nädalase ravi järel oli elus 16 Myozyme'iga ravitud patsienti 21-st (76,2%). Pärast 104-nädalast ravi oli elus 14 patsienti 21-st (66,7%) ning üks patsient oli küll elus, kuid lahkus uuringust. Need osakaalud püsisid kuni uuringu lõpuni (patsientide individuaalne ravikestus oli 1 kuni 168 nädalat; keskmine jälgimisperiod 109 nädalat). Ajaloolises ravimata kohordis oli 30 kuu (2,5 aasta) vanuses elus 5 patsienti 47-st (10,6%), kelle andmed olid kättesaadavad.

Ravitud patsientide elulemust võrreldi Coxi proportsionaalse ohtude regressioonanalüüsi abil ravi mittesaanud sarnase anamneesipõhise kohordiga (vt tabel 3).

Tabel 3: Elulemuse lõpp-punkti tulemused Coxi regressioonimudeli abil

Ravitud patsiendid	Ajalooline võrdlusrühm	Tulemusnäitaja	Ravitoime riskide suhe	95% usalduspiirid	p-väärtus
N = 21	N = 48	Elulemus	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Märkus: Cox proportsionaalse ohtude regressioonanalüüsi tulemused, milles on ravi arvestatud ajas muutuva kaasmuutujana, ja mis hõlmab ka diagnoosimise aega ja sümptomite avaldumist. Patsientide vanus ravi alguses oli 6 kuud kuni 3,5 aastat. Mitteravitud anamneesipõhise kohordi patsiendid on sündinud 1995. aastal või hiljem.					

Täiendavad tõhususe andmed näitasid, et 16 patsiendist, kes uuringu alguses ei vajanud invasiivset abistavat hingamist, ei vajanud seda pärast 104-nädalast ravi 7 patsienti. Ülejäänud 9 patsienti kas surid (5 patsienti) või vajasis edaspidi invasiivset abistavat hingamist (4 patsienti). Kõik 5 patsienti, kes uuringu alguses vajasis invasiivset abistavat hingamist, vajasis abistavat hingamist ka kogu uuringu vältel (4 patsienti olid elus pärast 104 nädalat ja 1 suri).

Pärast 52-nädalast ravi vähenes LVM võrreldes algtaasemega kõigil 12 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, ja jõudis normi piiridesse 6 patsiendil 12-st. Pärast esimest ravიაastat (58 kuni 168 nädalat) vähenes LVM veelgi 9 patsiendil 12-st, kelle andmed olid kättesaadavad. 104. ravinädalal oli LMV-d võimalik hinnata 10 patsiendil, kellest 9-l oli väärtus jõudnud normi piiridesse.

Hinnatuna Alberta imikute motoorse skaala (AIMS) eakvivalentse motoorse võimekuse skoori ja esialgse skooriga, paranes motoorne võimekus võrreldes algtaasemega pärast 52-nädalast ravi

3 patsiendil 8-st. Motoorne võimekus paranes pärast 52 nädalat veelgi 11 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad (patsientide individuaalne ravikestus oli 58 kuni 168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 121 nädalat), sh 3 patsiendil ambulatoorselt ja 3 patsiendil olid viimaseks uuringuviisidiks ainult istumist võimaldavad funktsionaalsed oskused. Ülejäänud 5 patsiendil ei täheldatud pärast 52. nädalat kliiniliselt olulist motoorse võimekuse paranemist (patsientide individuaalne ravikestus oli 104 kuni 168 nädalat; keskmine jälgimisperiood 140 nädalat), sh 4 patsienti kellel ei olnud märkimisväärseid motoorseid oskusi üheski hinnatud positsioonis, ja 1 patsient, kellel olid viimaseks uuringuviisidiks ainult istumist võimaldavad funktsionaalsed oskused.

Valdaval enamikul infantiilse algusega Pompe tõvega patsientidest, keda raviti Myozyme'iga, nähti südametegevuse paranemist ja kasvu iseloomustavate parameetrite stabiliseerumist või paranemist. Motoorse võimekuse ja hingamisfunktsiooni paranemine ravi käigus on siiski muutlikum. Infantiilse algusega Pompe tõvega patsiendid, kellel kirjeldati motoorse võimekuse paranemist oli motoorne funktsioon ravi alguses enam säilinud ja glükogeeni kogus nelipealihases samal ajal madalam. On märkimisväärne, et suuremal osal parema motoorse vastusega patsientidest nähakse ka kasvu kirjeldavate omaduste (kaal) stabiliseerumist või paranemist, samas kui suurel osal patsientidel, hoolimata nende motoorse funktsiooni muutustest või algsetest kahjustustest, esineb kardiomiopaatia vähenemine mõõdetuna vasaku vatsakese massi indeksi Z-skoori muutustena.

Summaarsed andmed näitavad, et varane diagnoosimine ja ravi haiguse varases staadiumis võivad haiguse infantiilse algusega patsientidel olla parimate tulemuste saavutamisel kriitilise tähtsusega.

Hilise algusega Pompe tõbi; olulise tähtsusega kliiniline uuring

Myozyme'i ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud, topeltpime meetodil platseebokontrolliga uuringus 90 hilise algusega Pompe tõvega patsiendil vanuses 10 kuni 70 aastat ravi alguses ja keegi neist ei olnud varem saanud ensüümasendusravi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 1 ja neile manustati 20 mg/kg Myozyme'i (n = 60) või platseebot (n = 30) üks kord kahe nädala järel 78 nädala jooksul (18 kuud).

Tõhususe esmaste liittulemusnäitajatena hinnati 6 minuti jooksul kõnnitud teepikkust (6 minuti kõndimistest, 6 MWT) ja FVC (forsseeritud vitaalkapatsiteedi) % ennustatavast istuvas asendis. 78 nädala möödudes täheldati Myozyme'iga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes kõnnitud teepikkuse paranemist 6 MWT-ga mõõdetuna ja kopsufunktsiooni stabiliseerumist, mõõdetuna FVC% alusel ennustatavast. 6 minutiga kõnnitud vahemaa mediaan pikenes Myozyme'iga ravitud patsientidel 15,0 meetri võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 7,5 meetri võrra, mis viitab Myozyme'i ravitoime statistiliselt olulisele erinevusele platseeboga võrreldes ($p = 0,0283$). FVC% ennustatavast muutus Myozyme'iga ravitud patsientidel mediaanvärtusena 0,0 võrra ja vähenes platseebot saanud patsientidel 3% võrra, mis viitab statistiliselt olulisele ravitoimele ($p = 0,0026$). Tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Muutus lähteväärtusega võrreldes: tõhususe tulemusnäitajad platseebokontrolliga uuringus

		Myozyme (N = 60)	Platseebo (N = 30)
6 minuti kõndimistesti vahemaa (meetrit)			
Ravieelne lähteväärtus	Keskmine ± SD Mediaan	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78. nädal/viimane mõõtmine	Keskmine ± SD Mediaan	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Muutus esialgsest kuni 78. nädala / viimase mõõtmiseni*	Keskmine ± SD Mediaan	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Manni-Whitney test	p-väärtus	0,0283	
Forsseeritud vitaalkapatsiteet (protsent ennustatavast normist)			
Ravieelne lähteväärtus	Keskmine ± SD Mediaan	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78. nädal/viimane mõõtmine	Keskmine ± SD Mediaan	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Muutus esialgsest kuni 78. nädala / viimase mõõtmiseni	Keskmine ± SD Mediaan	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Manni-Whitney test	p-väärtus	0,0026	
*Üks patsient, kellel kohta puudusid andmed pärast esmast läbivaatust, arvati analüüsist välja.			

Hilise algusega Pompe töbi; muud kliinilised uuringud ja analüüsid

Myozyme'ga on läbi viidud kolm sõltumatut, avatud, ühe ravirühmaga, uurija algatatud uuringut:

- üks uuring Itaalias, milles osales 74 haiguse hilise algusega patsienti, jälgimisperioodiga kuni 48 kuud;
- üks uuring Saksamaal, milles osales 38 haiguse hilise algusega patsienti, jälgimisperioodiga kuni 36 kuud;
- üks uuring Hollandis, milles osales 69 haiguse hilise algusega patsienti, jälgimisperioodi mediaanse kestusega 23 kuud.

Need kolm uuringut Myozyme'iga (jälgimisperioodiga vähemalt 3 aastat kahes uuringus ja mediaanselt 23 kuud kolmandas uuringus) viitasid motoorse talitluse stabiliseerumisele või paranemisele ja kopsutalitluse stabiliseerumisele.

Ülalviidatud uuringus 69 haiguse hilise algusega patsiendiga Hollandis täheldati lihasjõudluse paranemist Myozyme toimel. Lihastalitlus paranes siiski ainult ratastoolist sõltumatutel ja vähem väljendunud lihasnõrkusega patsientidel.

Kahes täiendavas avatud kliinilises uuringus Myozyme'iga, jälgimisperioodiga 24 kuud, täheldati kümnel raskekujulise, hilise algusega Pompe tõvega (mööduka kuni raske motoorse kahjustusega ning abistavat hingamist vajaval) patsiendil varieeruvat ravivastust motoorse talitluse ja kopsutalitluse näitajate osas; enamikul juhtudest oli paranemine möödukas (AGLU03105, AGLU04107).

Ühes avatud disainiga kliinilises uuringus hinnati Myozyme'i ohutust ja tõhusust 5 hilise algusega Pompe tõvega patsiendil, kes ravi alguses olid 5 kuni 15 aastat vanad (AGLU02804). Patsientidele manustati 20 mg/kg Myozyme'i üks kord iga kahe nädala järel 26 nädala vältel. Kõiki patsiente sai probleemideta ravida ambulatoorselt ja kõik peale ühe patsiendi hingasid iseseisvalt ilma hingamisaparaadi toeta (1 patsient vajab õist mitteinvasiivset hingamisaparaati). 3 patsiendist, kellel enne ravi esines märkimisväärne kopsude haaratus (protsentuaalne osakaal eeldatavast istuvas asendis määratud forsseeritud vitaalkapatsiteedist vahemikus 58-67%), kahel kujunes 26. ravinädalaks kliiniliselt oluline istuvas asendis määratud FVC paranemine (+11,5% ja +16,0%) Motoorse funktsiooni hindamine andis lahknevaid tulemusi.

Kümme kaugelearenenud, hilise algusega Pompe tõvega patsienti (10 patsienti 10-st olid ratastoolis ja 9 patsienti 10-st olid hingamisaparaadist sõltuvad), vanuses 9-54 aastat, raviti laiendatud ligipääsuga programmi raames alfaalglükosidaasiga annuses 20-40 mg/ml üks kord iga kahe nädala järel erineva aja vältel alates 6 kuust kuni 2,5 aastani. Patsientidel leitud soodsate kopsutoimete hulgas kirjeldati kliiniliselt olulist FVC paranemist 35% võrra ühel patsiendil ja 2 patsiendil olulist tundide arvu vähenemist, mil patsient vajas hingamisaparaadi tuge. Mõnel patsiendil kirjeldati ravi soodsaid toimeid motoorsele funktsioonile, sealhulgas ka kadunud mootorsete oskuste taastekkimist. Vaid üks patsient vabanes ratastoolist. Motoorse funktsiooni osas on selles patsientide grupis kirjeldatud erinevaid ravivastuseid.

Pompe register

Tervishoiutöötajail soovitatakse Pompe tõve diagnoosiga patsiendid registreerida veebileheküljel www.PompeRegistry.com. Nimetatud register kogub patsientide andmeid anonüümselt. Pompe tõve registri eesmärkideks on täiendada arusaamist Pompe tõvest ja jälgida aja jooksul patsiente ning nende reaktsiooni ensüümasendusravile, kusjuures registri peamiseks sihiks on nende patsientide tervisliku seisundi parandamine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Infantiilse algusega Pompe tõbi

18 patsienti hõlmanud keskses uuringus hinnati alfaalglükosidaasi farmakokineetikat 15 infantiilse algusega Pompe tõvega patsiendil (kõik ravi alguses nooremad kui 6 kuud), kellele manustati 20 mg/kg või 40 mg/kg Myozyme'i vastavalt umbes 4- kuni 6,5-tunnise infusioonina.

Jaotumine ja eritumine

Esimese ja kuuenda alfaalglükosidaasi infusiooni järgselt oli keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 20 mg/kg ja 40 mg/kg annuste gruppides vastavalt 178,2 ja 263,7 µg/ml. Keskmine graafikualune pindala (AUC_{∞}) oli 20 mg/kg ja 40 mg/kg annuste gruppides vastavalt 977,5 ja 1872,5 µg•h/ml. Keskmine plasmakliirens (CL) oli mõlema annusegrupi puhul 21,4 ml/h/kg ja keskmine stabiilse faasi jaotusruumala (V_{ss}) 66,2 ml/kg, seejuures esines väike patsientidevaheline erinevus, vastavalt 15% ja 11%. Keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli mõlema annustamisgrupi puhul 2,75 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Farmakokineetika oli annusest sõltuv ega muutunud aja jooksul.

Alfaalglükosidaasi farmakokineetikat hinnati ka eraldi uuringus 21 infantiilse algusega Pompe tõvega patsiendil (kõik ravi alguses vanuses 6 kuud kuni 3,5 aastat), kellele alfaalglükosidaasi manustati annuses 20 mg/kg kehakaalu kohta. 12 patsiendil, kelle kohta andmed on saadaval, olid AUC_{∞} ja C_{max} väärtused praktiliselt võrdsed andmetega, mis saadi esmase uuringu 20 mg/kg annustamisgrupis. Ka 2–3 tunni pikkune $t_{1/2}$ oli sarnane nimetatud patsientidegrupis saadud andmetega.

Hilise algusega Pompe tõbi

Alfaalglükosidaasi farmakokineetikat hinnati uuringus 5 hilise algusega Pompe tõvega patsiendil vanuses 6-15 aastat, kellele manustati 20 mg/kg alfaalglükosidaasi üks kord iga kahe nädala järel. Alfaalglükosidaasi farmakokineetilises profiilis ei olnud nende juveniilsete haiguse hilise algusega ja infantiilse algusega patsientide vahel erinevusi.

Alfaalglükosidaasi farmakokineetikat uuriti 32 hilise algusega Pompe tõvega patsiendi populatsioonianalüüsil. Patsiendid osalesid randomiseeritud topeltblindas platseebokontrollitud uuringus, nende vanus oli 21 kuni 70 aastat ja nad said Myozyme'i 20 mg/kg iga kahe nädala tagant. AUC_{∞} ja C_{max} olid sarnased 0., 12. ja 52. nädala visiitidel, mis viitab sellele, et alfaalglükosidaasi farmakokineetika ei ole ajast sõltuv (Tabel 5).

Jaotumine ja eritumine

Tabel 5. Alfaalglükosidaasi farmakokineetika pärast ühekordset annust ning 12- ja 52-nädalast ravi

Parameeter	0. nädal	12. nädal	52. nädal
C _{max} (µg/ml)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC _∞ (µg•h/ml)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
V _{ss} (ml/kg)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
Efekttiivne poolväärtusaeg (h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Puudusid tõendid, et alfaalglükosidaasi vastased IgG antikehad mõjutaksid farmakokineetikat. 5 patsiendil, kelle analüüsid näitasid ensüümi rakulise omastamise pärssimist, täheldati kiirenenud keskmist puhastumist, madalamat keskmist AUC_∞-d ja madalamat keskmist C_{max}-i. Rakulise omastamise pärssimise ja tõhususe liitlõõmusnäitajate vahel puudus siiski ilmne seos (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, üksikannuse ja korduvannuste toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel ja küülikutel läbi viidud embrüofetaalses uuringus olulisi kõrvaltoimeid embrüofetaalsele arengule ei leitud ning mingeid märkimisväärsed kõrvaltoimeid ei ilmnenud ka hiirtega tehtud viljakuse ja varase embrüonaalse arengu katses. Küülikute embrüofetaalse arengu uuringus täheldati pärast Myozyme'i (10...40 mg/kg ööpäevas) manustamist koos difenhüdramiiniga abortide ja enneaegsete sünnituste raviga seotud esinemissageduse tõusu. See toime oli osaliselt seostatav toksilise toimega emasloomale, sest neil täheldati märkimisväärsed toidutarbimise ja kehakaalu tõusu vähenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Naatriumdiveinikfosfaadi monohüdraat (E339)
Dinaatriumfosfaadi heptahüdraat (E339)
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist soovitatakse ravim koheselt ära kasutada. Siiski on valmislahuse keemilise ja füüsikalise stabiilsuse püsimine tõestatud 24 h jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C, kui ravimit säilitada valguse eest varjatult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg pulbrit sulguri (silikoniseeritud butüül) ja kinnitusega (alumiinium) klõpsuga korgiga (plastmass) viaalis (I tüübi klaas). Pakendis on 1, 10 või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks käsitlemiseks

Myozyme'i peab kasutamiseks süsteveega lahustama, seejärel lahjendama naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ning manustama veenisisesse infusioonina. Toote lahustamisel ja lahjendamisel peab kasutama heade tegevustavade, eriti aseptika reegleid.

Toote valgulist koostist arvestades võivad lahustatud ravimis ja infusioonikotis moodustuda agregeerunud valguosakesed. Ravimi manustamisel tuleb infusioonisüsteemis seetõttu kasutada valke siduvat 0,2-mikronilist madala tihedusega filtrit. 0,2-mikronilise filtri kasutamise korral infusioonisüsteemis on tõestatud nähtavate osakeste eemaldamine, mis ei põhjusta ilmset valgukadu ja ravimi toime vähenemist.

Arvutage välja lahustatavate viaalide arv konkreetse patsiendi annustamisskeemi alusel (mg/kg) ja võtke nõutud arv viaale külmkapist välja, et need soojeneksid toatemperatuurile (ligikaudu 30 minutit). Iga Myozyme'i viaali võib kasutada ainult üks kord.

Järgige aseptika reegleid

Lahustamine

Lahustage Myozyme'i 50 mg viaal 10,3 ml süsteveega. Süstevesi lisage viaali aeglaselt piiskhaaval ning viaali külgi mööda, mitte otse lüofiliseeritud aine keskele. Kallutage ja rullige iga viaali õrnalt. Ärge pöörake, keerutage ega raputage viaali. Lahustunud aine maht on 10,5 ml ja see sisaldab 5 mg/ml toimeainet, lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane ning selle sees võivad ujuda väikesed valged niitjad või läbipaistvad kiulised osakesed. Lahustatud viaale peab koheselt kontrollima tahkete aineosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes. Kui lahuses esineb teistsuguseid osakesi, kui eelnevalt kirjeldatud, või kui lahuse värv on muutunud, siis ärge seda lahust kasutage. Lahustatud lahuse pH on umbes 6,2.

Pärast lahustamist on viaalid soovitatav kohe lahjendada (vaata edaspidi).

Lahjendamine

Ravimi lahustamisel ülaltoodud kirjelduse järgi, sisaldab lahustatud ainega viaal 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitri kohta. Lahustamise maht võimaldab igast viaalist võtta täpselt 10,0 ml (võrdne 50 mg toimeainega) lahust. Seda tuleb seejärel edasi lahjendada järgnevalt: Tõmmake igast viaalist aeglaselt välja lahustatud lahus kuni patsiendile vajaliku annuse saavutamiseni. Alglükosidaasi soovituslik lõppkontsentratsioon infusioonikottides on 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml. Eemaldage infusioonikoti õhuruum. Eemaldage ka sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, mille asemele te panete lahustatud Myozyme'i. Lahustatud Myozyme süstige aeglaselt otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse. Pöörake või mudige lahjendatud lahuse segamiseks õrnalt infusioonikotti. Ärge raputage ega liigutage infusioonikotti liialt.

Lõpplahus tuleb manustada võimalikult kiiresti pärast selle valmistamist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/333/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 29/03/2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29/03/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Genzyme Corp. 45, 51, 76, 74 ja 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, Ameerika Ühendriigid
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgia

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myozyme 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Alglucosidasum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 50 mg alfaalglükosidaasi.

Pärast lahjendamist sisaldab lahus 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitris ja pärast lahjendamist on lahuse kontsentratsioon 0,5 mg kuni 4 mg/ml.

3. ABIAINED

Abiained:

Mannitool (E421)

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat (E339)

Dinaatriumfosfaadi heptahüdraat (E339)

Polüsorbaat 80 (E433)

Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

infusioonilahuse kontsentraadi pulber

10 viaali

infusioonilahuse kontsentraadi pulber

25 viaali

infusioonilahuse kontsentraadi pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Ravim on soovitatav kohe pärast lahendamist ära kasutada. Kasutusvalmis ravimi keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb minema visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Myozyme 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Alglucosidasum alfa
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKU JÄRGI

50 mg

6. MUU

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Genzyme Europe B.V.- NL

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Myozyme 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Alfaalglükosidaas (Alglucosidasum alfa)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myozyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Myozyme'i
3. Kuidas Myozyme'i teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myozyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myozyme ja milleks seda kasutatakse

Myozyme'i kasutatakse Pompe tõve kinnitatud diagnoosiga täiskasvanute, igas vanuses laste ja noorukite raviks.

Pompe tõvega inimestel on alfaalglükosidaasi nimelise ensüümi madal tase. See ensüüm aitab organismil kontrollida glükogeeni (teatud süsivesik) taset. Glükogeen varustab keha energiaga, kuid Pompe tõve korral võib glükogeeni tase tõusta liiga kõrgele.

Myozyme sisaldab kunstlikku ensüümi, mida nimetatakse alfaalglükosidaasiks – see võib asendada Pompe tõve korral puuduvat loomulikku ensüümi.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Myozyme'i

Ärge kasutage Myozyme'i:

kui teil on olnud eluohtlikke allergilisi (ülitundlikkuse) reaktsioone alfaalglükosidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes ning ravimi taasmanustamine ei olnud edukas. Eluohtlike allergiliste reaktsioonide hulka kuuluvad muu hulgas madal vererõhk, väga kiire südame löögisagedus, hingamisraskused, oksendamine, näoturse, nõgestõbi või lööve.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teid ravitakse Myozyme'iga, võib teil tekkida infusiooniga seotud reaktsioon ravimi manustamise või sellele järgnevate tundide jooksul. See reaktsioon hõlmab erinevaid sümptomeid, nagu madal vererõhk, ebamugavustunne rinnus, pitsitustunne kurgus, näo, huulte või keele turse (angioödeem), nõgestõbi (urtikaaria), pearinglus, lööve, nahasügelus, iiveldus, oksendamine, köha ja bronhospasm (kõikide infusiooniga seotud reaktsioonide ülevaadet vt lõik 4). Infusiooniga seotud reaktsioon võib mõnikord osutada väga tõsiseks. Kui teil tekib selline reaktsioon, siis **teatage sellest viivitamatult oma arstile**. Te võite vajada eelravi allergilise reaktsiooni vältimiseks (nt antihistamiinikuid ja/või kortikosteroide) või palaviku alandamiseks (antipüreetikuid).

Uuringutes on arstid kasutanud ravimeid immuunsüsteemi pärssimiseks, vähendamaks antikehade teket. Pompe tõve tõttu on teil oht hingamisteede või kopsude raske infektsiooni tekkeks.

Immuunsüsteemi pärssivate ravimite kasutamine võib seda ohtu veelgi suurendada.

Kui teie nahal ilmnevad rasked haavandilised kahjustused, teavitage sellest oma arsti. Kui teil tekivad tursed alajäsematel või üle kogu keha, teavitage sellest oma arsti. Teie arst peab kaaluma Myozyme'i

manustamise katkestamist ning alustama asjakohast ravi. Teie arst peab kaaluma Myozyme'i manustamise taasalustamisega seotud riske ja võimalikku kasu.

Muud ravimid ja Myozyme

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Myozyme'i kasutamise kohta rasedatel puuduvad kogemused. Myozyme'i ei tohi teile raseduse ajal manustada, kui see ei ole hädavajalik. Myozyme'i manustamise ajal soovitatakse imetamine katkestada. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vahetult pärast Myozyme'i infusiooni peate olema ettevaatlik autojuhtimisel või mistahes tööriistade või masinate käsitlemisel, sest teil võib tekkida pearinglus.

Myozyme sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, st see on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Myozyme'i teile manustatakse

Myozyme'i manustatakse teile ainult Pompe tõve ravialaste kogemustega arsti järelevalve all.

Teile manustatav annus põhineb teie kehakaalul. Myozyme'i soovituslik annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta. Seda manustatakse teile üks kord iga 2 nädala järel.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Myozyme'i soovituslik annus lastele ja noorukitele on sama mis täiskasvanute puhul.

Juhised õigeks kasutamiseks

Myozyme'i manustatakse veeni tilgutades (veenisisese infusioonina). Seda turustatakse pulbrina, mis segatakse enne manustamist steriilse veega.

Kui te kasutate Myozyme'i rohkem kui ette nähtud

Myozyme'i üleannustamise kohta puuduvad kogemused.

Kui te unustate Myozyme'i kasutada

Kui teil jääb infusioon vahele, siis palun võtke ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed ilmnesid peamiselt patsientidele ravimi manustamise ajal või vahetult pärast seda („infusiooniga seotud toimed”). Mõned neist infusiooniga seotud kõrvaltoimetest olid raskekujulised või eluohtlikud. Mõnedel patsientidel on teatatud eluohtlikest reaktsioonidest, sh väga rasketest üldistest allergilistest reaktsioonidest ja anafülaktilisest šokist. Selliste reaktsioonide sümptomite hulka kuuluvad madal vererõhk, väga kiire südamelöögisagedus, hingamisraskused, oksendamine, näo, huulte või keele turse, nõgestõbi või lööve. Mõned patsiendid on kogunud infusiooniga seotud kõrvaltoimeid gripisarnaste sümptomitena, mis püsisid paar päeva pärast infusiooni lõpetamist.

Ükskõik millise sellelaadse reaktsiooni tekkimisel **teatage sellest viivitamatult oma arstile**. Te võite vajada eelravi allergilise reaktsiooni vältimiseks (nt antihistamiinikuid ja/või kortikosteroide) või palaviku alandamiseks (antipüreetikuid).

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Lööve
- Nõgestõbi
- Südame tõusnud löögisagedus
- (Näo)õhetus
- Palavik või tõusnud kehatemperatuur
- Köha
- Suurenenud hingamissagedus
- Oksendamine
- Madal hapnikutase veres

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Kahvatus
- Tõusnud või kõrge vereõhk
- Naha sinakaks muutumine
- Külma värinad
- Ärritatus
- Värisemine
- Peavalu
- Kihelus
- Valu või kohalik reaktsioon tilgutuskohal
- Pearinglus
- Ärrituvus
- Sügelev nahk
- Öökimine
- Näo turse, kõri turse või raske kombineeritud näo, kõri ja keele turse allergilise reaktsiooni tõttu
- Käte ja jalgade turse
- Iiveldus
- Ebamugavustunne rinnus
- Pitsitustunne kurgus
- Kõhulahtisus
- Väsimus
- Lihavalu
- Lihaskrambid
- Rasked haavandilised nahakahjustused
- Nahapunetus

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Paistetud silmade ümber
- Ebanormaalsete helidega hingamine, kaasa arvatud vilistav heli
- Hingamisraskused (sh hingeldus)
- Jäsemete (nt käte, jalgade) jahtumine
- Madal vererõhk
- Veresoonte ahenemine, mis põhjustab verevoolu vähenemist
- Bronhide äkiline ahenemine, mis takistab õhul kopsudesse ja sealt välja liikuda (bronhospasm)
- Kuumatunne
- Suurenenud higistamine
- Silmad jooksevad vett
- Plekiline nahk
- Rahutus

- Hingeldus
- Südame langenus löögisagedus
- Südameseiskus
- Valu rindkeres (mitte südames)
- Silmamuna ja silmalaugu katva membraani põletik
- Kõhuvalu
- Liigesvalu
- Hingamise ajutine peatumine või äkiline katkemine
- Valgukaotus uriinis
- Nefrootiline sündroom: alajäsemete tursed, tursed üle kogu keha ja valgukaotus uriinis
- Nahaturse ja tihkestumine süstekohas, juhul kui ravim lekib soonest välja

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myozyme'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“/“EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ravim on soovitatav kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kasutusvalmis ravimi keemiline ja füüsikaline stabiilsus on siiski tõestatud 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myozyme sisaldab

- Toimeaine on alfaalglükosidaas. Üks viaal sisaldab 50 mg alfaalglükosidaasi. Pärast lahustamist sisaldab lahus 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitri kohta ja pärast lahjendamist on lahuse kontsentratsioon 0,5 mg kuni 4 mg/ml.
- Abiained on
 - mannitool (E421);
 - naatriumdiveinikfosfaadi monohüdraat (E339);
 - dinaatriumfosfaadi heptahüdraat (E339);
 - polüsorbaat 80 (E433).

Kuidas Myozyme välja näeb ja missugune on pakendi sisu

Myozyme on viaalis olev infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber (50 mg viaali kohta). Iga pakend sisaldab 1, 10 või 25 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pulber on valge kuni koltunudvalge. Pärast lahustamist on aine selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille sees võib olla tahkeid osakesi. Lahustatud lahust tuleb kasutamiseks täiendavalt lahjendada.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233086 111

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd

Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 35 699 1200

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 7013

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel. +372 6 273 488

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 1600

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamishüend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine

Myozyme tuleb süstevees lahustada, lahjendada seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja manustada intravenoosse infusioonina. Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb järgida heade tavade reegleid, eriti aseptika osas.

Seoses preparaadi valgulise iseloomuga võivad manustamiskõlblikuks muudetud lahuses ja infusioonikottides moodustuda osakesed. Ravimi manustamisel tuleb infusioonisüsteemis seetõttu kasutada valke siduvat 0,2-mikronilist madala tihedusega filtrit. On tõestatud, et 0,2-mikronilise filtri kasutamine eemaldab nähtavad osakesed ja ei põhjusta ilmset valgukadu ega ravimi toime vähenemist

Arvutage välja lahustatavate viaalide arv konkreetse patsiendi annustamisskeemi (mg/kg) alusel ja võtke nõutud arv viaale külmkapist välja, et need soojeneksid toatemperatuurile (ligikaudu 30 minutit). Iga Myozyme'i viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Järgige aseptika reegleid**• Lahustamine**

Lahustage Myozyme'i 50 mg viaal 10,3 ml süsteveega, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole suurem kui 20. Süstevesi lisage viaali aeglaselt piiskhaaval ning viaali külgi mööda, mitte otse lüofiliseeritud aine keskele. Kallutage ja rullige iga viaali õrnalt. Ärge pöörake, keerutage ega raputage viaali. Lahustunud aine maht on 10,5 ml ja see sisaldab 5 mg ensüümi milliliitris, lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane ning selle sees võivad ujuda väikesed valged niitjad või läbipaistvad kiulised osakesed. Lahustatud viaale peab koheselt kontrollima tahkete aineosakeste esinemise ja värvuse muutuste suhtes. Kui lahuses esineb ülalkirjeldatud muutustest teistsuguseid osakesi või kui lahuse värv on muutunud, siis ärge seda lahust kasutage. Lahustatud lahuse pH on umbes 6,2.

Pärast lahustamist on viaalid soovitatav kohe lahjendada (vt edaspidi).

- **Lahjendamine**

Kui ravim lahustada ülaltoodud juhiste järgi, siis sisaldab viaalis olev lahus 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitri kohta. Lahustamise maht võimaldab igast viaalist võtta täpselt 10,0 ml (võrdne 50 mg toimeainega) lahust. Saadud lahust tuleb edasi lahjendada järgnevalt: Tõmmake igast viaalist aeglaselt välja lahustatud lahus kuni patsiendile vajaliku annuse saavutamiseni, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole suurem kui 20. Alglükosidaasi soovituslik lõppkontsentratsioon infusioonikottides on 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml. Eemaldage infusioonikoti õhuruum ja sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, mis asendatakse lahustatud Myozyme'iga. Lahustatud Myozyme süstige aeglaselt otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse. Pöörake või mudige lahjendatud lahuse segamiseks õrnalt infusioonikotti. Ärge raputage ega liigutage infusioonikotti liialt.

Lõpplahus tuleb manustada võimalikult kiiresti pärast selle valmistamist.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

- **Manustamine**

Lahjendatud lahuse manustamist on soovitatav alustada kolme tunni jooksul. Aeg lahustamise ja infusiooni lõpetamise vahel ei tohiks ületada 24 tundi.

Myozyme'i soovituslik annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna üks kord 2 nädala järel veenisisesel infusioonina.

Infusioone tuleb teostada suureneva manustamiskiirusega. Infusiooni on soovitatav alustada kiirusega 1 mg/kg/h ja infusiooniga seotud reaktsioonide puudumisel järkjärgult iga 30 minuti järel suurendada 2 mg/kg/h võrra maksimaalse infusioonikiiruse, 7 mg/kg/h, saavutamiseni. si.