

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Myozyme 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 50 mg algliukozidazės alfa.

Ištirpinus miltelius 1 ml tirpalo yra 5 mg algliukozidazės alfa\*, o po praskiedimo koncentracija svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml.

\* Žmogaus rūgštinė  $\alpha$  gliukozidazė gaminama rekombinantinės DNR technologijos būdu kuniškų žiurkėnų kiaušidžių ląstelėse (CHO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.  
Baltos arba beveik baltos spalvos milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Myozyme yra skirtas ilgalaikiai pakaitinei fermentų terapijai (PFT) pacientams su patvirtinta Pompe ligos diagnoze (esant rūgštinės  $\alpha$ -gliukozidazės nepakankamumui).

Myozyme yra skirtas suaugusiesiems ir visokio amžiaus vaikams.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Myozyme preparatu turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties dirbant su pacientais, sergančiais Pompe liga ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ar nervų ir raumenų ligomis.

#### Dozavimas

Rekomenduojamas algliukozidazės alfa dozavimo režimas yra 20 mg/kg kūno svorio dozė, suleidžiama kartą kas 2 savaites.

Pacientų atsakas į gydymą turi būti pastoviai stebimas išsamiai vertinant visus klinikinius ligos pasireiškimo simptomus.

#### *Vaikams ir vyresnio amžiaus žmonėms*

Nerasta jokių specialių susirūpinimą keliančių požymių Myozyme naudojant visokio amžiaus vaikams ar vyresnio amžiaus žmonėms.

#### *Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi*

Myozyme preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams su inkstų ar kepenų pakenkimu nebuvo vertinamas, todėl šiems pacientams specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Myozyme leidžiamas į veną infuzijos būdu.

Infuzijos turi būti taikomos didėjančia seka. Infuzijas rekomenduojama pradėti nuo 1 mg/kg/val. ir palaipsniui didinti po 2 mg/kg/val. kas 30 minučių, jei nėra jokių su infuzija susijusių reakcijų (ISR) požymių, kol pasiekiamas didžiausias infuzijos greitis 7 mg/kg/val. ISR apibūdinamos 4.8 skyriuje.

Nurodymai, kaip paruošti ir praskiesti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant pateikti 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

Gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas (anafilaksinė reakcija) veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kai pakartotinis vartojimas buvo nesėkmingas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Padidėjusio jautrumo ir anafilaksinės reakcijos

Pacientams, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje ar sergantiems vėlyvąja ligos stadija, Myozyme infuzijų metu nustatytos sunkios ir pavojingos gyvybei anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilaksinį šoką (žr. 4.8 skyrių). Dėl galimų sunkių su infuzija susijusių reakcijų Myozyme skyrimo metu būtina turėti pasiruošus reikiamų medicininių pagalbos priemonių, įskaitant ir širdies bei plaučių gaivinimo įrangą. Pasireiškus sunkioms padidėjusio jautrumo ar anafilaksinėms reakcijoms, reikia nedelsiant nutraukti Myozyme infuziją ir pradėti atitinkamą gydymą.. Skubus, neatidėliotinas anafilaksinių reakcijų gydymas turi būti atliekamas prisilaikant dabartinių reikalavimų.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Apie pusę Myozyme preparatu gydytų pacientų, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje, ir 28 % Myozyme preparatu gydytų pacientų, kuriems liga pasireiškė vėliau, klinikinių tyrimų metu išsivystė su infuzija susijusios reakcijos (ISR). ISR yra apibūdinamos kaip bet koks su vaistu susijęs neigiamas poveikis, pasireiškiantis infuzijos metu arba per kelias valandas po infuzijos. Kai kurios reakcijos buvo sunkios (žr. 4.8 skyrių). Ši tendencija buvo pastebėta pacientams, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje, gydytiems didesne doze (40 mg/kg), jiems pasireiškė daugiau simptomų vystantis ISR. Pacientams, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje ir kurių IgG antikūnų titrai yra aukšti, yra didesnė rizika dažniau išsivystyti ISR. Pacientai, sergantys ūminėmis ligomis (pvz., pneumonija, sepsiu) Myozyme preparato infuzijos metu turi didesnę ISR riziką. Prieš vartojant Myozyme preparatą reikia atidžiai apsvarstyti paciento klinikinę būklę. Pacientus reikia atidžiai stebėti, apie visus ISR atvejus, uždelstas reakcijas ir galimas imunines reakcijas reikia pranešti rinkodaros teisės turėtojui.

Pacientai, kuriems pasireiškė ISR (ir ypač anafilaksinės reakcijos), pakartotinai vartojant Myozyme, turi būti atidžiai gydomi (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Dėl lengvo ir trumpalaikio poveikio skirti gydymo ar nutraukti infuziją nebūtina. Daugelį reakcijų galima veiksmingai sukontroliuoti sumažinus infuzijos greitį, laikinai nutraukus infuziją arba prieš gydymą paskyrus geriamųjų antihistamininių ir (arba) antipiretinių vaistų ir (arba) kortikosteroidų. ISR gali pasireikšti bet kuriuo Myozyme infuzijos metu arba paprastai per dvi valandas po infuzijos, gali būti, kad jos dažnesnės esant didesniai infuzijos greičiui.

Pacientams, sergantiems pažengusia Pompe liga, gali būti sutrikusi širdies arba kvėpavimo funkcija, todėl su infuzija susijusios reakcijos jiems gali kelti didesnę pavojų. Tokius ligonius Myozyme infuzijos metu būtina atidžiau prižiūrėti.

### Imunogeniškas

Atliekant klinikinius tyrimus, daugumai pacientų susiformavo IgG antikūnai prieš algliukozidazę alfa, dažniausiai per 3 gydymo mėnesius. Todėl tikėtina, kad šie imunologiniai pokyčiai atsiranda daugumai Myozyme gydomų pacientų. Pastebėta, kad pacientams, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje ir gydytiems didesne doze (40 mg/kg), IgG antikūnų titrai būna didesni. Atrodo, kad sąsajos, tarp ISR pasireiškimo pradžios ir IgG antikūnų formavimosi laiko, nėra. Ribotam skaičiui vertinamų pacientų, turinčių IgG, atlikus *in vitro* tyrimus nustatytas inhibitorių poveikis buvo teigiamas. Kadangi būklė yra reta ir kol kas nėra pakankamai patirties, IgG antikūnų formavimosi poveikis saugumui ir veiksmingumui šiuo metu nėra visiškai žinomas. Blogos baigties ir aukštų bei ilgalaikių IgG antikūnų titrų atsiradimo tikimybė didesnė pacientams, kurių KRIM yra neigiamas (kryžmiškai reaguojančios imunologinės medžiagos; pacientams, kuriems Western Blot analizės būdu nenustatytas endogeninis GAA baltymas), nei pacientams, kurių KRIM yra teigiamas (pacientams, kuriems Western Blot analizės būdu nustatytas endogeninis GAA baltymas). Vis dėlto aukšti bei ilgalaikiai IgG antikūnų titrai taip pat pasitaiko kai kuriems pacientams, kurių KRIM yra teigiamas. Manoma, kad prastas klinikinis rezultatas ir dideli bei ilgalaikiai IgG antikūnų titrai atsiranda dėl įvairių priežasčių. IgG antikūnų titrus reikia reguliariai tikrinti.

Pacientus, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, taip pat galima tirti dėl prieš algliukozidazę alfa susiformavusių IgE antikūnų ir kitų anafilaksijos mediatorių. Pacientams, kuriems susiformavo IgE antikūnų prieš algliukozidazę alfa, pakartotinai vartojant Myozyme yra didesnė ISR atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Todėl tokie pacientai Myozyme vartojimo metu, turi būti stebimi atidžiau. Kai kuriems pacientams, kuriems susiformavo IgE antikūnai, pasirinkus lėtesnę infuzijos greitį ir mažesnes pradines dozes, pavyko sėkmingai vėl skirti Myozyme ir tęsti jo vartojimą, tokius pacientus atidžiai stebint.

### Imuninės sistemos sukeltos reakcijos

Nustatyta atvejų, kai algliukozidazę alfa sukėlė sunkias odos, tikėtina dėl imuninės sistemos pasireiškusias, reakcijas, įskaitant opinius ir nekrozinis odos pažeidimus (žr. 4.8 skyrių). Nefrozinis sindromas diagnozuotas keliems Pompe liga sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi algliukozidaze alfa ir kurių IgG antikūnų titrai buvo aukšti ( $\geq 102\ 400$ ) (žr. 4.8 skyrių). Šių pacientų inkstų biopsija parodė imuninių kompleksų nusėdimą. Pacientų būklė pagerėjo laikinai nutraukus gydymą, todėl tiems pacientams, kurių IgG antikūnų titrai yra aukšti, rekomenduojama periodiškai atlikti šlapimo analizę.

Vartojant algliukozidazę alfa pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia sisteminiai imuninės sistemos sukeltų reakcijų požymiai ir simptomai, įskaitant odą ir kitus organus. Jei pasireiškia imuninės sistemos sukeltos reakcijos, būtina spręsti dėl algliukozidazės alfa vartojimo nutraukimo ir pradėti tinkamą gydymą. Pasireiškus imuninės sistemos sukeltai reakcijai, būtina apsvarstyti algliukozidazės alfa pakartotinio vartojimo riziką ir naudą. Keletą pacientų pavyko sėkmingai gydyti pakartotinai, kai atidžiai stebimi gydytojo, jie toliau vartoto algliukozidazę alfa.

### Imunomoduliacija

Pompe liga sergantiems pacientams dėl progresuojančio ligos poveikio kvėpavimo raumenims yra kvėpavimo takų infekcijų rizika. Eksperimento tvarka nedideliame skaičiui pacientų buvo duota imunitetą slopinančių medžiagų, siekiant sumažinti algliukozidazės alfa antikūnų atsiradimą arba visai jo išvengti. Kai kuriems šių pacientų pasireiškė mirtinos ar pavojingos gyvybei kvėpavimo takų infekcijos. Todėl Pompe liga sergančius pacientus gydant imunitetą slopinančiomis medžiagomis, gali papildomai padidėti sunkių kvėpavimo takų infekcijų atsiradimo rizika, taigi, rekomenduojama būti atsargiems.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistinais preparatais ir kitokia sąveika**

Jokių sąveikos tyrimų atlikta nebuvo. Kadangi algliukozidazę alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, nėra tikėtina, kad jis sąveikautų su vaistais, darančiais poveikį citochromui P450.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie algliukozidazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Myozyme preparato nereikėtų vartoti nėštumo metu, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

##### Žindymas

Algliukozidazė alfa gali išsiskirti į motinos pieną. Kadangi apie poveikį naujagimiams, paveiktiems algliukozidaze alfa per krūties pieną, duomenų nėra, gydymo Myozyme metu žindymą rekomenduojama nutraukti.

##### Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie algliukozidazės alfa įtaką vaisingumui nėra. Iki klinikinių tyrimų duomenys jokio reikšmingo neigiamo poveikio neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad svaigulys yra su infuzija susijusi reakcija, kuri infuzijos dieną gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo duomenų santrauka

##### Pompe liga pasireiškusi kūdikystėje

Klinikinių tyrimų metu Myozyme preparatu daugiau nei tris metus (168 savaites, vidutiniškai – 121 savaitę; žr. 5.1 skyrių) buvo gydyti 39 pacientai, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje.

Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė mažiausiai 2 pacientams, sąrašas pateikiamas 1 lentelėje pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamos reakcijos daugiausia buvo nedidelio arba vidutinio intensyvumo bei beveik visada pasireiškė infuzijos metu arba per 2 valandas po infuzijos (su infuzija susijusios reakcijos, ISR). Pasireiškė sunkios infuzijos reakcijos: dilgėlinė, karkalai, tachikardija, sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi, bronchų spazmai, tachipnėja, vokų edema ir padidėjęs kraujospūdis.

##### Pompe liga pasireiškusi vėliau

78 savaites trukusio placebo kontroliuojamo tyrimo metu 90 pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau ir kurių amžius 10-70 metų, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti santykiu 2:1 į gydomų Myozyme ir vartojančių placebo grupes (žr. 5.1 skyrių). Abiejose grupėse buvo lyginamas skaičius pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujamos reakcijos ir sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo ISR. Jos pasireiškė šiek tiek didesniai skaičiui pacientų, gydytų Myozyme, negu pacientų, kurie vartojo placebo (atitinkamai 28 % ir 23 %). Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios, nuo nedidelio iki vidutinio intensyvumo ir išnyko savaime. Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė mažiausiai 2 pacientams, sąrašas pateikiamas 1 lentelėje. 4 pacientams, gydytiems Myozyme, pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos: angioedema, diskomfortas krūtinės srityje, gerklės veržimas, ne širdies kilmės krūtinės skausmas ir supraventrikulinė tachikardija. 2 iš šių pacientų reakcijos buvo su IgE antikūnais susiję padidėjusio jautrumo reakcijos.

## Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų (nustatytų mažiausiai 2 pacientams) ir nepageidaujamų reakcijų, pastebėtų vaistui esant rinkoje, išplėstinės prieigos programose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, atvejai pagal organų sistemų klases, pateikiami suskirstyti į dažnio kategorijas: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Dėl nedidelės pacientų populiacijos nepageidaujamos reakcijos atvejo pasireiškimas 2 pacientams laikomas dažnu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (Visų pripažintas terminas)		Papildomos nepageidaujamos reakcijos <sup>4</sup>
		Pompe liga, pasireiškusi kūdikystėje <sup>1</sup>	Pompe liga, pasireiškusi vėliau <sup>2</sup>	Pompe liga, pasireiškusi kūdikystėje ir vėliau
Imuninės sistemos sutrikimai	dažni		Padidėjęs jautrumas	
Psichikos sutrikimai	dažni	Susijaudinimas		
	nežinomi			Susijaudinimas Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	dažni	Drebulys	Svaigulys Parestezija Galvos skausmas <sup>3</sup>	
	dažnis nežinomas			Drebulys Galvos skausmas
Akių sutrikimai	nežinomi			Konjunktyvitas
Širdies sutrikimai	labai dažni	Tachikardija		
	dažni	Cianozė		
	dažnis nežinomas			Širdies sustojimas Bradikardija Tachikardija Cianozė
Kraujagyslių sutrikimai	labai dažni	Staigus veido paraudimas		
	dažni	Hipertenzija Blyškumas	Staigus veido paraudimas	
	dažnis nežinomas			Hipertenzija Hipotenzija Vazokonstrikcija Blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažni	Tachipnėja Kosulys		
	dažni		Gerklės veržimas	
	dažnis nežinomas			Kvėpavimo sustojimas Apnėja Respiracinio distreso sindromas Bronchų spazmai Švokštimas Ryklės edema Dusulys Dažnas kvėpavimas Gerklės veržimas Stridoras Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažni	Vėmimas		
	dažni	Žiaukčiojimas Pykinimas	Viduriavimas Vėmimas Pykinimas <sup>3</sup>	

	dažnis nežinomas			Pilvo skausmas Žiaukčiojimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	labai dažni	Urtikarija Bėrimas		
	dažni	Eritema Bėrimas dėmėmis ir papulėmis Bėrimas dėmėmis Bėrimas papulėmis Niežulys	Urtikarija Papulinis bėrimas Niežulys Hiperhidrozė	
	dažnis nežinomas			Vokų edema Livedo reticularis (rausvos dėmės odoje) Padidėjęs ašarojimas Bėrimas Eritema Hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	dažni		Raumenų spazmai Raumenų trūkčiojimas Raumenų skausmas	
	dažnis nežinomas			Šnarių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dažnis nežinomas			Nefrozinis sindromas Proteinurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	labai dažni	Karščiavimas		
	dažni	Dirglumas Šaltkrėtis	Karščiavimas Diskomfortas krūtinės srityje Periferinė edema Vietinis tinimas Nuovargis <sup>3</sup> Karščio pojūtis	
	dažnis nežinomas			Krūtinės skausmas Veido edema Karščio pojūtis Karščiavimas Šaltkrėtis Diskomfortas krūtinės srityje Dirglumas Periferinis šaltumas Infuzijos vietos skausmas Infuzijos vietos reakcija Infuzijos vietos patinimas Infuzijos vietos



				sukietėjimas Ekstravazacija infuzijos vietoje
Tyrimai	labai dažni	Sumažėjęs įsotinimas deguonimi		
	dažni	Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis Padidėjęs kraujo spaudimas Pakilusi kūno temperatūra	Padidėjęs kraujo spaudimas	
	dažnis nežinomas			Sumažėjęs įsotinimas deguonimi Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis

<sup>1</sup> Reakcijos nustatytos 39 pacientams, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje, 2 klinikinių tyrimų metu.

<sup>2</sup> Reakcijos nustatytos 60 pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu.

<sup>3</sup> Reakcijos nustatytos dažniau placebo grupėje nei Myozyme gydomų pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau, grupėje.

<sup>4</sup> Papildomos nepageidaujamos reakcijos vaistui esant rinkoje, išplėstinės prieigos programose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu ir vaistui pasirodžius prekyboje, Myozyme infuzijos metu keliems pacientams (<1%) išsivystė anafilaksinis šokas ir (arba) sustojo širdis, dėl kurio reikėjo panaudoti gyvybės palaikymo priemones. Bendrai reakcijos atsirado per trumpą laiką nuo infuzijos pradžios. Pacientams pasireiškė daug požymių ir simptomų, pirmiausiai kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemose, išsivystė edemų ir (arba) odos pažeidimų (žr. 4.4 skyrių).

Kai kuriems algliukozidaze alfa gydytiems pacientams pastebėta pasikartojančių gripą primenančių reakcijų arba derinys tokių reiškinių, kaip karščiavimas, drebulys, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skausmas arba nuovargis, pasireiškiantys po infuzijos ir paprastai trunkantys keletą dienų. Dauguma pacientų sėkmingai pakartotinai išbandė algliukozidazę alfa, skiriant jos mažesnę dozę ir (arba) prieš tai taikant gydymą vaistais nuo uždegimo ir (arba) kortikosteroidais, bei toliau tęsė gydymą atidžiai stebint gydytojui.

Pacientams, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo ir sunkios arba pasikartojančios su ISR, atlikti algliukozidazės alfa specifinių IgE antikūnų tyrimai; keliems pacientams, įskaitant kelis, patyrusius anafilaksinę reakciją, šių antikūnų buvo rasta.

Nustatyta atvejų, kai algliukozidazė alfa sukėlė nefrozinį sindromą ir sunkias odos, tikėtina dėl imuninės sistemos pasireiškusias, reakcijas, įskaitant opinius ir nekrozinis odos pažeidimus (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų vartojant algliukozidazę alfa nenustatyta. Atliekant klinikinius tyrimus buvo naudojamos dozės iki 40 mg/kg kūno svorio.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, fermentai.  
ATC kodas: A16AB07.

#### Pompe liga

Pompe liga yra reta, progresuojanti ir mirtina medžiagų apykaitos miopatija, kuri pasaulyje pasireiškia 1 iš 40000 gimdymų. Kiti Pompe ligos pavadinimai: II tipo glikogeno kaupimosi liga (GSD-II), rūgštinės maltazės nepakankamumas (AMD) ir II tipo glikogenozė. Pompe liga priklauso prie lizosominių kaupimosi sutrikimų, nes ją sukelia natūraliai esančios lizosomų hidrolazės, rūgštinės  $\alpha$ -gliukozidazės (GAA), kuri lizosomų glikogeną suskaido į gliukozę, nepakankamumas. Šio fermento nepakankamumas sukelia glikogeno kaupimąsi įvairiuose audiniuose, ypač širdies, kvėpavimo ir griaučių raumenyse, sukeltantį hipertrofinės kardiomiopatijos ir progresuojančio raumenų silpnumo vystymąsi, įskaitant kvėpavimo funkcijos pablogėjimą.

Klinikinį Pompe ligos pasireiškimą galima apibūdinti kaip ligos spektrą, svyruojantį nuo greitai progresuojančios ligos, prasidėjusios kūdikystėje, formos (Pompe ligos simptomų pasirodymo tipiška per pirmuosius gyvenimo metus ir labai trumpos tikėtinos gyvenimo trukmės) iki lėčiau progresuojančios vėliau pasireiškusios ligos formos.

Pompe ligos forma, pasireiškusi vaikystėje, charakterizuojama masyviu glikogeno nusėdimu širdyje ir griaučių raumenyse, o tai visada sukelia progresuojančią kardiomiopatiją, bendrą raumenų silpnumą ir hipotoniją. Motorinis vystymasis dažnai visiškai sustabdytas arba pradžioje vyksta pagal motorines gaires, o vėliau nuo jų atsilieka. Paprastai mirties priežastis būna širdies ir/arba kvėpavimo takų susilpnėjimas iki vienerių metų amžiuje.

Retrospektyviniame įprastomis sąlygomis pacientų su Pompe liga, pasireiškusia vaikystėje (n=168) tyrime vidutinis simptomų pasireiškimo amžius buvo 2,0 mėn., o vidutinis mirties amžius – 9,0 mėn. Kaplan-Meier išgyvenamumo dažnis 12, 24 ir 36 mėn. amžiaus atitinkamai buvo 26 %, 9 % ir 7 %.

Aprašoma netipinė, lėčiau progresuojanti Pompe ligos, pasireiškusios kūdikystėje, forma, kuri charakterizuojama žymesne kardiomiopatija ir todėl ilgesniu išgyvenamumu.

Vėliau pasireiškianti Pompe liga pasireiškia kūdikystėje, vaikystėje, paauglystėje ar net pilnametystėje ir progresuoja žymiai lėčiau nei forma, pasireiškianti kūdikystėje. Paprastai ji charakterizuojama pakankamu liekamuoju GAA aktyvumu, užkertančiu kelią kardiomiopatijai, tačiau kažkiek širdis paveikiama iki maždaug 4 % pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau.

Pacientams, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau, paprastai pasireiškia progresuojanti miopatija, daugiausia proksimaliniuose raumenyse dubens ir pečių juostose, bei įvairaus laipsnio kvėpavimo takų pakenkimai, galiausiai progresuojantys iki visiškos negalios ir/arba kvėpavimo palaikymo dirbtine plaučių ventiliacija reikmės. Ligos progresavimo laiko eiga yra itin kintama ir nenuspėjama, o kai kurie pacientai patiria greitą griaučių ir kvėpavimo raumenų funkcijos pablogėjimą, kuris paskatina vaikščiojimo funkcijų praradimą bei kvėpavimo nepakankamumą, kitiems pacientams liga progresuoja lėčiau, o tretiems pasireiškia griaučių ir kvėpavimo takų raumenų pakenkimo progresavimo disociacija.

## Veikimo mechanizmas

Reikalaujama, kad Myozyme preparatas atstatytų lizosomų GAA aktyvumą ir stabilizuotų arba atkurtų širdies ir griaučių raumenį (įskaitant kvėpavimo raumenis). Dėl kraujo-smegenų barjero efekto ir fermento dydžio, algliukozidazės alfa preparato patekimas į centrinę nervų sistemą nėra tikėtinas.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Pompe liga, pasireiškusi kūdikystėje; klinikinis tyrimas atliktas dalyvaujant 6 mėnesių amžiaus arba jaunesniems pacientams*

Myozyme preparato saugumas ir efektyvumas buvo įvertintas 18 neventiliuotų pacientų su kūdikystėje pasireiškusia liga, kurių amžius gydymo pradžioje buvo 6 ar mažiau mėnesių, pagrindinių, randomizuotų, atliktų atviruoju būdu lyginamų su paskelbtais literatūros duomenimis klinikinių tyrimų metu. Vaisto nevartojusi pacientų grupė (kohorta) buvo tokia pat kaip ir pagrindinio tyrimo metu. Tai retrospektyvūs įprastinėmis sąlygomis gydyti pacientai (n=42) su kūdikystėje pasireiškusia Pompe liga. Pacientai buvo atsitiktinai parinkti gauti 20 mg/kg arba 40 mg/kg preparato kartą kas dvi savaites 52 savaitių laikotarpiu. Mažiausiai po 52 savaitių 16 iš 18 pacientų tyrimas buvo pratęstas, kad būtų gaunamas tęstinis gydymas tokiomis pat dozėmis iki trijų metų (150 savaitių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie išgyveno ir kuriems nereikėjo pagalbinės invazinės plaučių ventiliacijos, santykinė dalis. Tačiau nėra duomenų apie negydytos istorinės kohortos grupėje išgyvenusius pacientus, kuriems nebuvo taikyta invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, todėl palyginimas šiuo klausimu neįmanomas. Po 52 gydymo savaitių visi 18 pacientų, gydytų Myozyme preparatu, liko gyvi, o 15 iš 18 šių pacientų liko gyvi be dirbtinio kvėpavimo palaikymo, tuo tarpu 1 iš 42 pacientų negydytos istorinės kohortos grupėje liko gyvas 18 mėn. amžiaus. Du pacientai mirė ir nedalyvavo į tęsiniame tyrime. Gydant 104 savaites visi 16 pacientų, dalyvavusių tęsiniame tyrime, buvo gyvi, ir 10 iš šių 16 pacientų nereikėjo pagalbinės invazinės plaučių ventiliacijos. Tyrimo pabaigoje (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo nuo 60 iki 150 savaitių; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 119 savaitių), 14 iš 16 pacientų išgyveno, o 9 iš 16 pacientų išgyveno ir jiems nereikėjo pagalbinės invazinės plaučių ventiliacijos. Dar vienas pacientas mirė pasibaigus tyrimui, o kitas – po pasitraukimo iš tyrimo.

Išgyvenamumo kreivių palyginimas pagal diagnozės laiką bei negydytos istorinės kohortos grupę buvo atliktas naudojant Cox proporcinės rizikos regresijos analizę. Myozyme gydytų pacientų, išgyvenamumas buvo ilgesnis nei negydytoje istorinėje kohortoje (žr. 2 lentelę).

2 lentelė: Išgyvenamumo vertinamosios baigties rezultatai, naudojant Cox regresijos modelį

Gydyti pacientai	Istorinis nuorodos komparatorius	Vertinamoji baigtis	Gydymo poveikio ir rizikos santykis	95% pasikliautinis intervalas	p reikšmė
N=18	N=42	Išgyvenamumas	0,05	(0,015, 0,147)	<0,0001
Pastaba: rezultatai paimti iš Cox proporcinės rizikos regresijos analizės, kuri apima gydymą kaip laike kintantį kovariantą, taip pat apima laiko diagnozę ir amžių simptomų pasireiškimo metu. Pradėjus gydymą pacientams buvo ne daugiau kaip 6 mėnesiai. Pacientai negydytos istorinės kohortos grupėje gimė 1993 m. ar vėliau.					

Kardiomiopatijos echokardiografiniai rodikliai pagerėjo, išmatavus pagal kairiojo skilvelio masės (KSM) sumažėjimą. Po 52 savaites trukusio gydymo, lyginant su pradine reikšme, KSM sumažėjo visiems 14 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, 3 iš 14 pacientų reikšmės buvo normalios. Po pirmųjų gydymo metų (nuo 64 iki 130 savaitės) 8 pacientams dar labiau sumažėjo KSM. 104-ąją gydymo savaitę buvo vertinama 8 pacientų KSM, 5 iš jų reikšmės sumažėjo iki normalaus lygio.

Vertinant pagal Alberta kūdikių motorinės skalės (Alberta Infant Motor Scale – AIMS) motorinio efektyvumo amžiaus ekvivalentus, septyniems iš 18 pacientų tyrimo metu vystėsi motorinė funkcija ir jie savarankiškai vaikščiojo paskutinio tyrimo įvertinimo metu (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 52–130 savaitių; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 94 savaitės). Dar 4 pacientams tyrimo metu vystėsi motorinė funkcija ir jie savarankiškai sėdėjo paskutinio tyrimo įvertinimo metu (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 78–130 savaitių; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 110 savaitių), nors jų kojos funkcijos neatliko. Likusiems 7 pacientams motorinė funkcija kliniškai reikšmingų nesivystė, arba jų įgytų judėjimo įgūdžių išlaikyti nebuvo neįmanoma, paskutinio tyrimo įvertinimo metu jų motoriniai judesiai buvo labai riboti (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 52–142 savaitės; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 103 savaitės).

Po 52 gydymo savaitių 14 iš 18 pacientų (77,8 %) išliko arba pagerėjo procentilių rodikliai, vertinant svorį ir amžių (virš 3-os procentilės), 14 iš 15 pacientų (93,3 %) reikšmės, matuojant ūgį, buvo didesnės už 3-ą procentilę, ir 12 iš 15 pacientų (80,0 %) reikšmės, matuojant galvos apimtį, buvo didesnės už 3-ą procentilę. Per antruosius gydymo metus 15 iš 17 pacientų dar pagerėjo procentilių rodikliai, vertinant svorį ir amžių (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 78–142 savaitės; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 111 savaitių), 10 iš 16 pacientų dar pagerėjo procentilių rodikliai, vertinant ūgį ir amžių (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 90–130 savaitių; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 113 savaitių) ir 11 iš 15 pacientų dar pagerėjo procentilių rodikliai, vertinant galvos apimtį ir amžių (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 90–130 savaitių; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 110 savaitių). 104 gydymo savaitę visiems 13 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, pagerėjo procentilių rodikliai, vertinant svorį ir amžių (virš 3-os procentilės), visų 12 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, galvos apimtys rodikliai buvo didesni už 3-ą procentilę.

Efektyvumo analizės neatskleidė reikšmingų skirtumų tarp 2 dozės grupių atsižvelgiant į išlikimą, išlikimą be invazinės plaučių ventiliacijos, išlikimą be jokios plaučių ventiliacijos, KSM sumažėjimą, augimo parametrų padidėjimą ir atitikimą motorinėms gairėms. Pagal šiuos rezultatus rekomenduojama 20 mg/kg qow dozė.

*Pompe liga, pasireiškusį kūdikystėje, klinikinis tyrimas atliktas dalyvaujant 6 mėnesių – 3,5 metų amžiaus pacientams*

Antrųjų atvirų klinikinių tyrimų metu taip pat buvo įvertintas Myozyme preparato saugumas ir efektyvumas 21 pacientui, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje, ir kurių amžius gydymo pradžioje buvo nuo 6 mėnesių iki 3,5 metų. Pacientai gavo 20 mg/kg Myozyme preparato kartą kas dvi savaites 52 savaites, išskyrus 8 pacientus, kurie gavo 40 mg/kg po mažiausiai 26 savaitių gydymo. Po 52 savaitių visiems pacientams gydymas bendrai buvo tęsiamas ilgiau kaip 3 metus (168 savaites, vidutiniškai 121 savaitę).

Pagrindinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo gyvųjų pacientų santykinė dalis. Po 52 gydymo savaitių 16 pacientų iš 21 (76,2 %), kurie buvo gydyti Myozyme preparatu, liko gyvi. Po 104 gydymo savaitių 14 pacientų iš 21 (66,7 %) liko gyvi ir vienas pacientas liko gyvas, bet pasitraukė iš tyrimo. Šis santykis išliko iki tyrimo pabaigos (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 1–168 savaitės; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 109 savaitės). Negydytos istorinės kohortos grupėje 5 iš 47 pacientų (10,6 %), kurių duomenys buvo žinomi, buvo likę gyvi, kai jiems buvo 30 mėnesių (2,5 metų).

Gydytų pacientų išgyvenamumas buvo lyginamas su panašios negydytų pacientų istorinės kohortos išgyvenamumu naudojant Cox proporcinę rizikos regresijos analizę (žr. 3 lentelę).

3 lentelė: Išgyvenamumo vertinamosios baigties rezultatai, naudojant Cox regresijos modelį

Gdyti pacientai	Istorinis nuorodos komparatorius	Vertinamoji baigtis	Gydymo poveikio ir rizikos santykis	95% pasikliautinis intervalas	p reikšmė
N=21	N=48	Išgyvenamumas	0,301	(0,112; 0,804)	0,0166
Pastaba: rezultatai paimti iš Cox proporcinės rizikos regresijos analizės, kuri apima gydymą kaip laike kintantį kovariantą, taip pat apima laiko diagnozę ir amžių simptomų pasireiškimo metu. Pacientų amžius, pradėjus gydymą, buvo nuo 6 mėnesių iki 3,5 metų. Pacientai negydytos istorinės kohortos grupėje gimė 1995 m. ar vėliau.					

Pateikti papildomi efektyvumo duomenys parodė, kad iš 16 pacientų be invazinės dirbtinės plaučių ventilacijos palaikymo gydymo pradžioje 7 taip ir liko po 104 gydymo savaičių. Likusieji 9 pacientai mirė (5 pacientai) arba tapo priklausomi nuo invazinės plaučių ventilacijos (4 pacientai). Visiems 5 pacientams, kurie gaudavo invazinę plaučių ventilaciją pradžioje, ir toliau tyrimo metu reikėjo ventilacijos (4 pacientai išgyveno daugiau nei 104 savaites, vienas pacientas mirė).

Po 52 gydymo savaičių KSM rodiklis, lyginant su pradine reikšme, sumažėjo visiems 12 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, 6 iš 12 pacientų jo reikšmė buvo normali. Po pirmųjų gydymo metų (nuo 58 iki 168 savaitės) KSM rodiklis dar sumažėjo 9 iš 12 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi. Po 104 gydymo savaičių KSM buvo vertinamas 10 pacientų, 9 iš jų rodiklis sumažėjo iki normalaus lygio.

Po 52 gydymo savaičių 3 iš 8 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, vystėsi motorinė funkcija, lyginant su pradiniais rodikliais, vertinant objektyvius rodiklius ir amžių atitinkančius rodiklius pagal Alberta kūdikių motorinę skalę (Alberta Infant Motor Scale – AIMS) ir lyginant su pradiniais rodikliais. Šešiams iš 11 pacientų, kurių duomenys buvo žinomi, po 52 savaitės pradėjo vystytis motorinės funkcijos (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 58–168 savaitės; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 121 savaitė), jų tarpe iki paskutinio apsilankymo tyrime buvo 3 ambulatoriniai pacientai ir 3 pacientai, kurie turėjo tik funkcinį sėdėjimo įgūdžių. Po 52 savaitės reikšmingo judesių išsivystymo likusiems 5 pacientams nebuvo stebima, tame tarpe buvo pacientai, kurie nei vienoje iš vertinamų pozicijų neįgijo reikšmingų judėjimo įgūdžių ir 1 pacientas, kuriam paskutinio vizito metu atsirado tik vienas funkcinis gebėjimas sėdėti (atskirų pacientų gydymo trukmė buvo 104–168 savaitės; vidutinė kontrolinio stebėjimo laikotarpio trukmė buvo 140 savaičių).

Daugumai pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje, gydytų Myozyme preparatu, pagerėjo kvėpavimo ir širdies funkcija, taip pat stabilizavosi arba pagerėjo augimo parametrai. Tačiau motorinė ir respiratorinė reakcija į gydymą buvo labiau permaininga.

Pacientams, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje ir kuriems pasirodė motorinės funkcijos, nuo gydymo pradžios motorinės funkcijos išliko, o glikogeno kiekis keturgalviame raumenyje buvo mažesnis. Verta pažymėti, kad didesnis pacientų santykis su geresniais motoriniais rezultatais rodo stabilumą ar augimo parametrų (svorio) pagerėjimą, o dauguma pacientų, nepriklausomai nuo jų motorinių rezultatų ar gydymo pradžios ypatybių, rodo kardiomiopatijos pasikeitimą, išmatuotą pagal KSM Z rezultato pokyčius.

Duomenų visuma rodo, kad ankstyva diagnozė ir gydymas ankstyvoje ligos stadijoje gali būti lemiami, norint pasiekti geriausių rezultatų šiems pacientams, kuriems liga pasireiškė kūdikystėje.

#### *Pompe liga, pasireiškusi vėliau; pagrindinis klinikinis tyrimas*

Myozyme preparato saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atsitiktinio dvigubai aklo placebo kontroliuojamo tyrimo metu. Buvo tirta 90 10-70 metų gydymo pradžioje buvusių pacientų, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau ir kuriems anksčiau nebuvo taikyta pakaitinė fermentų terapija. Pacientai

buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 2:1 ir kartą kas dvi savaites 78 savaites (18 mėnesių) buvo gydomi 20 mg/kg Myozyme (n=60) arba vartojo placebo (n=30).

Jungtiniai pagrindiniai veiksmingumo rezultatai buvo vertinami, skaičiuojant kiek metrų pacientas nueina per 6 minutes (6 minučių ėjimo testas, 6MĖT), ir atliekant procentais vertinamą FGT (Forsuotos gyvybinės talpos) mėginį, pacientui sėdint. Po 78 savaičių pacientų, gydytų Myozyme, 6MĖT rezultatai buvo geresni, o plaučių funkcinė būklė, atlikus FGT mėginį, įvertintą procentais, stabilesnė lyginant su placebo grupės pacientais. Myozyme gydytų pacientų per 6 minutes nueitas nuotolis pailgėjo vidutiniškai 15,0 metrų, o placebo grupės pacientų šis nuotolis sumažėjo vidutiniškai 7,5 metrais. Tai įrodo statistiškai patikimą Myozyme veiksmingumą lyginant su placebo (p=0,0283). Pacientų, gydytų Myozyme, FGT, vertintos procentais, rezultatai vidutinis pokytis 0,0 %, o placebo grupės pacientų šių duomenų sumažėjimas vidutiniškai 3 % rodo statistiškai patikimą gydymo Myozyme veiksmingumą (p=0,0026). Rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Pokyčiai po gydymo kurso. Veiksmingumo rezultatai gauti placebo kontroliuojamo tyrimo metu.

		Myozyme (N=60)	Placebo (N=30)
6 minučių ėjimo testo nuotolis (metrais)			
Duomenys prieš gydymo kursą	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	332,20 ± 126,69 360,0	317,93 ± 132,29 339,0
78 savaitė/paskutinis ištyrimas	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	357,85 ± 141,32 367,5	313,07 ± 144,69 307,0
Pokytis nuo gydymo pradžios iki 78 savaitės/paskutinis ištyrimas	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	26,08 ± 64,41 15,0	-4,87 ± 45,24 -7,5
Wilcoxon-Mann-Whitney testas	p reikšmė	0,0283	
Forsuota gyvybinė talpa (procentai nuo normalios talpos)			
Duomenys prieš gydymo kursą	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	55,43 ± 14,44 53,5	53,00 ± 15,66 49,0
78 savaitė/paskutinis ištyrimas	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	56,67 ± 16,17 55,5	50,70 ± 14,88 49,0
Pokytis nuo gydymo pradžios iki 78 savaitės/paskutinis ištyrimas *	Reikšmė ± santykinė paklaida Vidurkis	1,25 ± 5,55 0,0	-2,3 ± 4,33 -3,0
Wilcoxon-Mann-Whitney testas	p reikšmė	0,0026	
*Vienas pacientas, kurio duomenų apie rezultatus po gydymo pradžios negauta, buvo pašalintas iš tyrimo.			

### *Pompe liga, pasireiškusi vėliau; kiti klinikiniai tyrimai ir analizės*

Buvo atlikti trys nepriklausomi, atviri, vienos grupės, tyrėjo inicijuoti Myozyme tyrimai:

- Vienas tyrimas Italijoje, kuriame dalyvavusiems 74 pacientams liga pasireiškė vėliau ir jie buvo toliau stebimi 48 mėnesius.
- Vienas tyrimas Vokietijoje, kuriame dalyvavusiems 38 pacientams liga pasireiškė vėliau ir jie buvo toliau stebimi 36 mėnesius.
- Vienas tyrimas Nyderlanduose, kuriame dalyvavusiems 69 pacientams liga pasireiškė vėliau ir jų tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 23 mėnesiai.

Šie trys Myozyme tyrimai (su mažiausiai 3 metų tolesnio stebėjimo laikotarpiu dviejuose tyrimuose ir 23 mėnesių mediana kitame tyrime), pademonstravo motorinės funkcijos pagerėjimą ar stabilizavimą ir plaučių funkcijos stabilizavimą.

Anksčiau aprašytas tyrimas Nyderlanduose, kuriame dalyvavusiems 69 pacientams Pompe liga pasireiškė vėliau, parodė, kad Myozyme pagerino raumenų jėgą. Tačiau raumenų funkcija pagerėjo tik invalido vežimėliu nesinaudojantiems pacientams bei tiems, kuriems raumenų silpnumas buvo mažiau išreikštas.

Atliekant du atvirus kliniskus Myozyme tyrimus su tolimesniu 24 mėnesių stebėjimu, dešimties pacientų, kuriems sunki Pompe liga pasireiškė vėliau (vidutinis arba sunkus motorinės funkcijos pažeidimas bei dirbtinė plaučių ventilacija), atsakas į gydymą buvo nevienodas – daugiausia pasireiškė nedidelis motorinės ir plaučių funkcijos pagerėjimas (AGLU03105, AGLU04107).

Atviro klinikinio tyrimo metu taip pat buvo įvertintas Myozyme preparato saugumas ir efektyvumas 5 pacientams, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau, ir kurių amžius gydymo pradžioje buvo nuo 5 iki 15 metų (AGLU02804). Pacientai gavo 20 mg/kg Myozyme preparato kartą kas dvi savaites 26 savaites. Visi pacientai laisvai judėjo ir visiems pacientams, išskyrus vieną, nereikėjo jokios dirbtinės plaučių ventilacijos (1 pacientui reikėjo naktinės neinvazinės dirbtinės plaučių ventilacijos). Iš 3 pacientų su žymiu plaučių pakenkimu tyrimų metu/gydymo pradžioje (gyvybinė plaučių talpa [FVC] apskaičiuota procentais sėdimoje padėtyje buvo nuo 58 iki 67 %), dviems reikšmingai pagerėjo FVC sėdimoje padėtyje (+11,5 ir +16,0 %) iki 26 savaitės. Motorinės funkcijos įvertinimas parodė nesulyginamus rezultatus.

Dešimt pacientų su progresuojančia vėliau pasireiškusia Pompe liga (t.y. 10/10 sėdintys invalido vežimėlyje, o 9/10 priklausomi nuo dirbtinės plaučių ventilacijos aparato), kurių amžius 9-54 m., buvo gydomi išplėstinės prieigos programose 20-40 mg/kg algliukozidazės alfa kartą kas dvi savaites įvairiais laikotarpiais nuo 6 mėn. iki 2,5 metų. Plaučių pagerėjimas, pastebėtas pacientams, parodė kliniškai reikšmingą FVC pagerėjimą 35 % vienam pacientui, o 2 pacientams keliomis valandomis sumažinta dirbtinė plaučių ventilacija. Motorinių funkcijų pagerėjimas dėl gydymo, įskaitant prarastų motorinių įgūdžių atgavimą, pastebėtas keliems pacientams. Tik vienam pacientui nebereikėjo invalido vežimėlio. Šioje pacientų grupėje atsižvelgiant į motorinę funkciją taip pat buvo pastebėtos įvairios reakcijos.

### Pompe registras

Medicinos ir sveikatos apsaugos profesionalai yra skatinami registruoti pacientus, kuriems yra diagnozuota Pompe liga, „Pompe registre“ adresu [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Pacientų duomenys šiame registre bus renkami anonimiškai. „Pompe registro“ tikslai yra stiprinti Pompe ligos supratimą ir stebėti pacientus bei jų reakcijas į pakaitinę fermentų terapiją laikui bėgant, o pagrindinis uždavinys yra patobulinti kliniskus šių pacientų rezultatus.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### *Pompe liga, pasireiškusi kūdikystėje*

Atliekant pagrindinius tyrimus su 18 pacientų, algliukozidazės alfa farmakokinetika buvo įvertinta 15 pacientų su Pompe liga, pasireiškusia kūdikystėje (visi pacientai gydymo pradžioje jaunesni nei 6 mėnesių amžiaus), kurie gavo 20 mg/kg arba 40 mg/kg algliukozidazės alfa preparato atitinkamai maždaug 4-6,5 valandų infuzijos metu.

### Pasiskirstymas ir eliminacija

Po pirmosios ir šeštosios Myozyme preparato infuzijos vidutinės maksimalios plazmos koncentracijos ( $C_{max}$ ) buvo nuo 178,2 iki 263,7  $\mu\text{g/ml}$  atitinkamai 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozių grupėms. Vidutinė sritis po koncentracijos plazmoje laiko kreivė ( $AUC_{\infty}$ ) svyravo nuo 977,5 iki 1872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  atitinkamai 20 mg/kg ir 40 mg/kg dozių grupėms. Vidutinis plazmos klirensas (CL) buvo 21,4 ml/h/kg, o vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pastoviai koncentracijai plazmoje ( $V_{ss}$ ) buvo 66,2 ml/kg abiem dozių grupėms su mažu kintamumu atitinkamai 15% ir 11%. Vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo 2,75 val. šiems dviems dozių grupėms.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Farmakokinetika buvo tiesinė (proporcinga dozei) ir per laiką nesikeitė.

Algliukozidazės alfa farmakokinetika taip pat buvo įvertinta atskirų tyrimų metu 21 pacientui, kuriems Pompe liga pasireiškė kūdikystėje (visų pacientų amžius gydymo pradžioje nuo 6 mėnesių iki 3,5 metų), skiriant 20 mg/kg algliukozidazės alfa preparato dozes. 12 pacientų su turimais duomenimis  $AUC_{\infty}$  ir  $C_{max}$  maždaug atitiko stebėtuosius 20 mg/kg dozės grupėje pagrindinių tyrimų metu.  $t_{1/2}$  maždaug 2-3 val. taip pat buvo panašus šioje pacientų grupėje.

### *Pompe liga, pasireiškusi vėliau*

Algliukozidazės alfa farmakokinetika tyrimų metu buvo įvertinta 5 pacientams, kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau. Jų amžius – nuo 6 iki 15 metų ir kartą kas dvi savaites jie gavo 20 mg/kg algliukozidazės alfa preparato dozę. Tarp šių jaunų pacientų, kuriems liga pasireiškė vėliau ir kuriems – kūdikystėje, nepastebėta jokių farmakokinetinio profilio algliukozidazės alfa skirtumų.

Algliukozidazės alfa farmakokinetika buvo tirta populiacinės analizės būdu 32 pacientams (21-70 metų amžiaus), kuriems Pompe liga pasireiškė vėliau. Šie pacientai dalyvavo klinikiniame tyrime, kuris atliktas randomizuotu, dvigubai aklu placebo kontroliuojamu metodu. Pacientai vartojo 20 mg/kg Myozyme kartą kas dvi savaites.  $AUC_{\infty}$  ir  $C_{max}$  apsilankymų metu prieš analizę (0 savaitę), 12 bei 52 savaitę buvo panašūs, taigi algliukozidazės alfa farmakokinetika nepriklauso nuo laiko trukmės (5 lentelė).

### Pasiskirstymas ir eliminacija

5 lentelė. Algliukozidazės alfa farmakokinetika po vienos dozės ir po 12 bei 52 gydymo savaičių.

Parametrai	0 savaitė	12 savaitė	52 savaitė
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{val/ml}$ )	2 672 ± 1 140	2 387 ± 555	2 700 ± 1 000
CL (ml/val/kg)	8,1 ± 1,8	8,9 ± 2,3	8,2 ± 2,4
$V_{ss}$ (ml/kg)	904 ± 1 158	919 ± 1 154	896 ± 1 154
Efektyvus pusinio gyvavimo laikas (val)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Įrodymų, kad algliukozidazės alfa IgG antikūnai veikia farmakokinetiką, nėra. 5 pacientams, kuriems buvo nustatytas fermento pasisavinimo į ląsteles slopinimas, buvo pastebėta didesnė vidutinė plazmos klirenso reikšmė, žemesnė vidutinė  $AUC_{\infty}$  ir žemesnė vidutinė  $C_{max}$  reikšmė. Tačiau nenustatyta jokio aiškaus ryšio tarp pasisavinimo slopinimo ir jungtinės pagrindinės vertinamosios baigties (žr. 4.4 skyrių).



### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, pavienių ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Tyrimų su pelių ir triušių embrionais metu nepastebėta jokių žymesnio neigiamo poveikio embrionų vystymuisi ir nebuvo pastebėta jokio žymesnio neigiamo poveikio pelių vaisingumui bei ankstyvam embrionų vystymuisi. Triušių embrionų vystymosi tyrimų metu paskyrus Myozyme (10–40 mg/kg/dieną) kartu su difenhidraminu, nustatytas didesnis su gydymu susijęs persileidimų ir prieššlaikinių gimdymų dažnis. Šis poveikis buvo iš dalies priskirtinas toksiniam poveikiui motinai, nes buvo stebimas žymus maisto suvartojimo ir svorio priaugimo sumažėjimas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (E339)  
Dinatrio fosfatas heptahidratas (E339)  
Polisorbatas 80 (E433)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

Praskiedus rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Tačiau tirpalą laikant apsaugotą nuo šviesos, jo cheminės ir fizinės savybės, esant 2-8°C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Pakuotės ir jos turinys**

50 mg miltelių buteliuke (1 tipo stiklo) su kamščiu (silikonizuoto butilo) ir antspaudu (aliuminio) su nuimamu dangteliu (plastikiniu). Pakuotės dydis: 1, 10 ar 25 buteliukai dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Myozyme reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, po to praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir vartoti infuzijos į veną būdu. Tirpinimą ir praskiedimą reikia atlikti laikantis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos atžvilgiu.

Kadangi preparatas yra baltyminės prigimties, ištirpinus ir galutiniuose infuzijos maišeliuose gali susiformuoti dalelės. Todėl infuzinėje sistemoje turi būti naudojamas 0,2 mikronų silpnai baltymą surišantis filtras. Įrodyta, kad naudojant 0,2 mikronų filtrą pašalinamos matomos dalelės ir neprarandama daug baltymo ar aktyvumo.

Pagal dozavimą atskiram pacientui (mg/kg) apskaičiuokite buteliukų skaičių ir išimkite reikiamus buteliukus iš šaldytuvo, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros (apie 30 minučių). Kiekvienas Myozyme buteliukas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

#### Sterilios technikos naudojimas

#### Tirpinimas

Į kiekvieną 50 mg Myozyme buteliuką įšvirkškite 10,3 ml injekcinio vandens. Injekcinį vandenį lėtai lašinkite ant buteliuko šoninės sienelės, o ne tiesiai ant miltelių. Kiekvieną buteliuką švelniai pajudinkite į šonus ir pasukiokite. Neapverskite, stipriai nesukite ir nekratykite buteliuko. Ištirpinus tirpalo tūris yra 10,5 ml, stiprumas yra 5 mg/ml, ir jis yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai gelsvos spalvos tirpalas, kuriame gali būti plonų baltų gijų ar permatomų pluošto formos dalelių. Nedelsiant patikrinkite, ar ištirpinus miltelius buteliukuose nėra matomų dalelių ir ar tirpalas nepakeitė spalvos. Jei iš karto patikrinus pastebima kitokių, nei aukščiau aprašytų, pašalinių dalelių, arba jei tirpalas pakeitė spalvą, jo nevirtokite. Šio tirpalo pH yra maždaug 6,2.

Ištirpinus miltelius, rekomenduojama buteliukų turinį nedelsiant praskiesti (žr. toliau).

#### Praskiedimas

Ištirpinus miltelius kaip aprašyta aukščiau, buteliuke 1 ml tirpalo yra 5 mg algliukozidazės alfa. Iš kiekvieno buteliuko galima tiksliai ištraukti 10,0 ml tirpalo tūrį (atitinka 50 mg). Toliau šį kiekį reikia praskiesti taip: lėtai ištraukite paruoštą tirpalą iš kiekvieno buteliuko, kol gausite pacientui reikalingą dozę. Rekomenduojama galutinė algliukozidazės koncentracija infuziniuose maišeliuose svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml. Iš infuzinio maišelio pašalinkite orą. Taip pat pašalinkite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tokį tūrį, koks bus pakeičiamas ištirpintu Myozyme. Lėtai įšvirkškite ištirpintą Myozyme tiesiai į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Atsargiai apverskite ar paspaudinėkite infuzinį maišelį, kad sumaišytumėte praskiestą tirpalą. Infuzinio maišelio per daug nekratykite ir neplakite.

Galutinį infuzinį tirpalą reikėtų vartoti kaip įmanoma greičiau po jo paruošimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/06/333/001-003

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Teisės suteikimo data: 29/03/2006

Paskutinio atnaujinimo data: 29/03/2011

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimas ir adresas

Genzyme Corp. 45, 51, 74, 76 and 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, JAV  
Genzyme Flanders bvba, Ciplastraat 8, 2440 Geel, Belgija

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Jungtinė Karalystė  
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Myozyme 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Alglucosidasum alfa

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename buteliuke yra 50 mg agliukozidazės alfa

Ištirpinus, 1 ml tirpalo yra 5 mg agliukozidazės alfa, o po praskiedimo koncentracija svyruoja nuo 0,5 mg iki 4 mg/ml.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos:

Manitolis (E421)

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (E339)

Dinatrio fosfatas heptahidratas (E 339)

Polisorbatas 80 (E433)

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas

milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

10 buteliukų

milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

25 buteliukai

milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojant perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praskiedus rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Tačiau tirpalą laikant apsaugotą nuo šviesos, jo cheminės ir fizinės savybės, esant 2-8°C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO, VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą reikia išmesti.

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/06/333/001

EU/1/06/333/002

EU/1/06/333/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Myozyme 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Alglucosidasum alfa  
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

50 mg

**6. KITA**

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).  
Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Myozyme 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Algliukozidazė alfa

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Myozyme ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Myozyme
3. Kaip vartoti Myozyme
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Myozyme
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Myozyme ir kam jis vartojamas

Myozyme yra skirtas suaugusiųjų ir visokio amžiaus vaikų ir paauglių su patvirtinta Pompe ligos diagnoze gydymui.

Pompe liga sergantiems pacientams yra sumažėjusi rūgštinės alfa-gliukozidazės fermentų veikla. Šis fermentas padeda organizmui kontroliuoti glikogeno (tam tikros rūšies angliavandenio) kiekį. Glikogenas aprūpina organizmą energija, tačiau glikogeno kiekis sergant Pompe liga gali tapti per didelis.

Myozyme sudėtyje yra dirbtinio fermento, vadinamo agliukozidaze alfa – jis gali pakeisti natūralų fermentą, kurio sergant Pompe liga trūksta.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Myozyme

##### Myozyme vartoti negalima:

Jeigu patyrėte gyvybei pavojingų alerginių (padidėjusio jautrumo) reakcijų agliukozidazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ir pakartotinis preparato vartojimas nebuvo sėkmingas. Kai kurios gyvybei pavojingos alerginės reakcijos: žemas kraujospūdis, labai greitas širdies susitraukimų dažnis, apsunkęs kvėpavimas, vėmimas, veido pabrinkimas, dilgėlinė ar bėrimas.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jei esate gydomas Myozyme preparatu, vaisto leidimo metu ar po infuzijos gali išsivystyti su infuzija susijusi reakcija. Tokia reakcija pasireiškia įvairiais simptomais, pvz., mažu kraujospūdžiu, nemalonių jausmų krūtinėje, gerklės veržimu, veido, lūpų ar liežuvio tinimu (angioedema), dilgėline (urtikarija), svaiguliu, bėrimu, odos niežėjimu, pykinimu, vėmimu, kosuliu ir bronchų spazmu (su infuzija susijusių reakcijų apžvalgą žr. 4 skyriuje). Su infuzija susijusi reakcija gali būti labai sunki. Jei pasireiškia tokia reakcija, **turite nedelsiant kreiptis į savo gydytoją**. Jums gali reikėti taikyti išankstinį gydymą vaistais, apsaugančiais nuo alerginės reakcijos (pvz., antihistamininiais preparatais ir (arba) kortikosteroidais) arba nuo karščiavimo (antipiretiniais vaistais).

Tyrimų metu gydytojai skyrė vaistų imuninei sistemai slopinti, kad mažėtų antikūnų gamyba. Kadangi sergante Pompe liga, yra rizika, kad susirgsite sunkia kvėpavimo takų arba plaučių infekcija. Šią riziką gali papildomai stiprinti minėtų vaistų imuninei sistemai slopinti vartojimas.

Jei atsiranda sunkūs opiniai odos pažeidimai, praneškite apie tai gydytojui. Jei Jums tinsta apatinės galūnės ar visas kūnas, kreipkitės į gydytoją. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti Myozyme vartojimą ir pradėti tinkamai gydyti. Gydytojas, įvertinęs gydymo naudą ir riziką, nuspręs ar vėl pradėti vartoti Myozyme.

### **Kiti vaistai ir Myozyme**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Patirties apie Myozyme vartojimą nėščioms moterims nėra. Jūs neturite vartoti Myozyme nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Rekomenduojama nutraukti žindymą Myozyme vartojimo metu. Prieš vartojant bet kurį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Iškart po Myozyme infuzijos vairuodami arba valdydami mechanizmus būkite atsargūs, nes gali pasireikšti svaigulys.

### **Myozyme sudėtyje yra natrio.**

Viename šio preparato buteliuke yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Myozyme**

Myozyme yra leidžiamas tik prižiūrint gydytojui, turinčiam žinių apie Pompe ligos gydymą.

Skiriama dozė priklauso nuo kūno svorio. Rekomenduojama Myozyme dozė yra 20 mg/kg kūno svorio. Ji skiriama vieną kartą per 2 savaites.

### **Vartojimas vaikams ir paaugliams**

Rekomenduojama Myozyme dozė vaikams ir paaugliams yra tokia pat kaip suaugusiesiems.

### **Tinkamo naudojimo instrukcijos**

Myozyme yra leidžiamas į veną lašinės pagalba (infuzija į veną). Jis yra tiekiamas miltelių pavidalu, kurie prieš vartojimą bus sumaišyti su steriliu vandeniu.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Myozyme dozę?**

Myozyme perdozavimo atvejų nežinoma.

### **Pamiršus pavartoti Myozyme**

Jei praleidote infuziją, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis pastebėtas pacientams vaisto vartojimo metu arba praėjus nedaug laiko po vartojimo („su infuzija susijęs poveikis“). Kai kurie iš šių su infuzija susijusių šalutinių poveikių buvo sunkūs arba pavojingi gyvybei. Keliems pacientams pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos, įskaitant labai sunkias sisteminės alergines reakcijas ir anafilaksinį šoką. Gyvybei pavojingos alerginės reakcijos požymiai: žemas kraujospūdis, labai greitas širdies susitraukimų dažnis, apsvinkintas kvėpavimas, vėmimas, veido, lūpų arba liežuvio pabrinkimas, dilgėlinė ir bėrimas. Kai kuriems pacientams pasireiškė su infuzija susijęs šalutinis poveikis, primenantis gripą, trukęs keletą dienų po infuzijos pabaigimo.

Jei pasireiškia bet kokia panaši reakcija, **turite nedelsiant kreiptis į savo gydytoją**. Jums gali reikėti taikyti išankstinį gydymą vaistais, apsaugančiais nuo alerginės reakcijos (pvz., antihistamininiais preparatais ir (arba) kortikosteroidais) arba nuo karščiavimo (antipiretiniais vaistais).

**Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**

- Dilgėlinė
- Bėrimas
- Padidėjęs širdies plakimo dažnis
- (Veido) paraudimas
- Karščiavimas ar padidėjusi kūno temperatūra
- Kosulys
- Padidėjęs kvėpavimo dažnis
- Vėmimas
- Mažas deguonies kiekis kraujyje

**Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**

- Išbalimas
- Padidėjęs ar aukštas kraujospūdis
- Melsva odos spalva
- Šaltkrėtis
- Padidėjęs ar sumažėjęs širdies plakimo dažnis
- Susijaudinimas
- Drebulys
- Galvos skausmas
- Dilgčiojimo pojūtis
- Skausmas ar vietinė reakcija lašinės vietoje
- Galvos svaigimas
- Dirglumas
- Odos niežėjimas
- Raugėjimas
- Veido tinimas, gerklės tinimas ar sunkus bendras veido, gerklės ir liežuvio tinimas dėl sunkios alerginės reakcijos
- Rankų ir kojų tinimas
- Pykinimas
- Nemalonus jausmas krūtinėje
- Gerklės veržimas
- Viduriavimas
- Nuovargis
- Raumenų skausmas
- Raumenų spazmai
- Sunkūs opėjantys odos pažeidimai
- Odos paraudimas

**Dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis**

- Patinimas aplink akis
- Nenormalūs kvėpavimo garsai, įskaitant švilpimą

- Kvėpavimo pasunkėjimas (įskaitant dusulį)
- Šaltos galūnės (pvz., rankos, pėdos)
- Žemas kraujospūdis
- Kraujagyslių susiaurėjimas, dėl kurio mažėja kraujo tekėjimas
- Staigus bronchų susitraukimas, neleidžiantis orui įeiti į plaučius ir iš jų išeiti (bronchų spazmas)
- Karščio pojūtis
- Padidėjęs prakaitavimas
- Akių ašarojimas
- Dėmėta oda
- Nerimas
- Švokštimas
- Sumažėjęs širdies plakimo dažnis
- Širdies sustojimas
- Krūtinės skausmas (ne širdies)
- Akies obuolį ir voką dengiančios gleivinės uždegimas
- Pilvo skausmas
- Sąnarių skausmas
- Laikinas kvėpavimo susilaikymas arba staigus jo nutrūkimas
- Baltymų netekimas su šlapimu
- Nefrozinis sindromas: apatinių galūnių, viso kūno tinimas ir baltymų netekimas su šlapimu
- Odos patinimas ir sukietėjimas infuzijos vietoje tuo atveju, kai vaisto patenka ne į kraujagyslę, bet šalia jos

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Myozyme**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiedus rekomenduojama iškart vartoti. Tačiau tirpalą laikant apsaugotą nuo šviesos, jo cheminės ir fizinės savybės, esant 2-8°C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.



## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Myozyme sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra algliukozidazė alfa. Viename buteliuke yra 50 mg algliukozidazės alfa. Ištirpinus, 1 ml tirpalo yra 5 mg algliukozidazės alfa, o po praskiedimo koncentracija svyruoja nuo 0,5 mg iki 4 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - manitolis (E421)
  - natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (E339)
  - dinatrio fosfatas heptahidratas (E339)
  - polisorbatas 80 (E433)

### **Myozyme išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Myozyme yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami buteliukuose (50 mg buteliuke). Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 10 arba 25 buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Milteliai yra balti ar beveik balti. Ištirpinus, tirpalas yra skaidrus, nuo bespalvės iki blyškiai geltonos spalvos, kuriame gali būti dalelių. Ištirpinus miltelius, tirpalą dar reikia papildomai praskiesti.

### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

#### Rinkodaros teisės turėtojas

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

#### Gamintojas

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Jungtinė Karalystė  
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**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 70 13

**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

**Italia**

Sanofi S.p.A.

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +39 059 349 811

Tel +44 (0) 845 372 7101

### **Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

### **Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

### **Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

## **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### **Vartojimo instrukcijos – tirpinimas, praskiedimas ir vartojimas**

Myozyme reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, po to praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir vartoti infuzijos į veną būdu. Tirpinimą ir praskiedimą reikia atlikti laikantis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos.

Kadangi preparatas yra baltyminės prigimties, ištirpinus ir galutiniuose infuzijos maišeliuose gali susiformuoti dalelės. Todėl infuzinėje sistemoje turi būti naudojamas 0,2 mikronų silpnai baltymą surišantis filtras. Įrodyta, kad naudojant 0,2 mikronų filtrą, pašalinamos matomos dalelės ir neprarandama daug baltymo ar aktyvumo.

Pagal dozavimą atskiram pacientui (mg/kg) apskaičiuokite buteliukų skaičių ir išimkite reikiamus buteliukus iš šaldytuvo, kad jie sušiltų iki kambario temperatūros (apie 30 minučių). Kiekvienas Myozyme buteliukas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

### **Sterilios technikos naudojimas**

#### **• Tirpinimas**

Į kiekvieną 50 mg Myozyme buteliuką įšvirkškite 10,3 ml injekcinio vandens naudodami švirkštą, kurio adatos skersmuo ne didesnis nei 20 dydžio. Injekcinį vandenį lėtai lašinkite ant buteliuko šoninės sienelės, o ne tiesiai ant miltelių. Kiekvieną buteliuką švelniai pajudinkite į šonus ir pasukiokite. Neapverskite, stipriai nesukite ir nekratykite buteliuko. Ištirpinus tirpalo tūris yra 10,5 ml, stiprumas yra 5 mg/ml, ir jis yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai gelsvos spalvos tirpalas, kuriame gali būti plonų baltų gijų ar permatomų pluoštų formos dalelių. Nedelsiant patikrinkite, ar ištirpinus miltelius buteliukuose nėra matomų dalelių ir ar tirpalas nepakeitė spalvos. Jei iš karto patikrinus pastebima pašalinių dalelių, kurios nebuvo aprašytos aukščiau, arba jei tirpalas pakeitė spalvą, jo nevertokite. Ištirpinus miltelius, tirpalo pH yra maždaug 6,2.

Ištirpinus miltelius, rekomenduojama buteliukų turinį nedelsiant praskiesti (žr. žemiau).

#### **• Praskiedimas**

Ištirpinus miltelius kaip aprašyta aukščiau, buteliuke 1 ml tirpalo yra 5 mg gliukozidazės alfa. Iš kiekvieno buteliuko galima tiksliai ištraukti 10,0 ml tirpalo tūrį (atitinka 50 mg). Toliau jį reikia praskiesti

taip: lėtai ištraukite tirpalą iš kiekvieno buteliuko naudodami švirkštą, kurio adatos skersmuo ne didesnis nei 20 dydžio, kol gausite pacientui reikiamą dozę. Rekomenduojama galutinė gliukozidazės koncentracija infuziniuose maišeliuose svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml. Iš infuzinio maišelio pašalinkite orą. Taip pat pašalinkite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tokį tūrį, koks bus pakeičiamas ištirpintu Myozyme. Lėtai įšvirkškite ištirpintą Myozyme tiesiai į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Atsargiai apverskite ar paspaudinėkite infuzinį maišelį, kad sumaišytumėte praskiestą tirpalą. Infuzinio maišelio per daug nekratykite ir neplakite.

Galutinį infuzinį tirpalą reikėtų vartoti kaip įmanoma greičiau po jo paruošimo.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

- **Vartojimas**

Praskiestą tirpalą rekomenduojama pradėti naudoti per tris valandas. Bendras laikas nuo ištirpinimo iki infuzijos pabaigos neturi viršyti 24 valandų.

Rekomenduojamas Myozyme dozavimas yra 20 mg/kg kūno svorio, suleidžiamas infuzijos į veną būdu kartą kas 2 savaites.

Infuzijos turi būti taikomos didėjančia seka. Infuzijas rekomenduojama pradėti nuo 1 mg/kg/val. ir palaipsniui didinti po 2 mg/kg/val. kas 30 minučių, jei nėra jokių su infuzija susijusių reakcijų (ISR) požymių, kol pasiekiamas 7 mg/kg/val. greitis.