

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni koltunudvalge pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Myozyme on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kellel on diagnoositud Pompe tõi (happelise  $\alpha$ -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 vajaduse kohta Myozyme'i manustamisel igas vanuses lastele või eakatele puudub tõestusmaterjal.

#### *Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Myozyme'i ohutust 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**

#### Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Ülitundlikkus-/anafülaktilised reaktsioonid

Imikueas (nn infantiilse) ja hilise algusega haigusega patsientidel on Myozyme'i infusiooni ajal kirjeldatud tõsiseid ja eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone, k.a 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 varustus. Tõsiste ülitundlikkus- või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel peab koheselt kaaluma Myozyme'i infusiooni katkestamist ning alustama asjakohast ravi. Peab järgima kehtivaid anafülaktiliste reaktsioonide erakorralise ravi standardeid.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ligikaudu pooltel Myozyme'iga ravitud patsientidest imikueas alanud haiguse kliinilistes uuringutes ja 28% Myozyme'iga ravitud patsientidest hilise algusega haiguse 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 lastel tekib infusiooniga seotud reaktsioonide korral sümptomeid sagedamini. Imikueas alanud haigusega 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 hinnata. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja teatada müügiloa hoidjale kõikidest infusiooniga seotud reaktsioonidest, hilinenud reaktsioonidest ja võimalikest immunoloogilistest reaktsioonidest.

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

Kaugelearenenud Pompe tõvega patsientidel võib südame- ja hingamistalitlus olla kahjustatud, mistõttu võib nendel patsientidel olla infusiooniga seotud reaktsioonide tõsiste tüsistuste risk suurem. Seetõttu peab neid patsiente Myozyme'i manustamise ajal tähelepanelikult jälgima.

#### Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tekkisid enamikul patsientidel 3 ravikuu jooksul IgG anti kehad alfaalgükosidaasi vastu. Serokonversioon tekib ilmselt enamikul Myozyme'iga ravitud patsientidel.

Leiti, et suurema annusega (40 mg/kg) ravitavatel imikueas alanud haigusega patsientidel tekib IgG antikehasid suuremas tiitris. Infusiooniga seotud reaktsioonide ja IgG antikehade tekke aja vahel ei ole ilmset seost. Piiratud arvu IgG-positiivsete patsientide hindamisel leiti *in vitro* uuringutes inhibitoorseid efekte. Haiguse väikse 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 (*Cross Reactive Immunological Material*; ristireaktiivne immunoloogiline materjal), kellel Western bloti analüüsiga ei leitud endogeenset GAA proteiini, võrreldes CRIM-positiivsete patsientidega, kellel avastati endogeenne GAA proteiin Western bloti analüüsiga ja/või prognoositi genotüübi põhjal. Samas tekib 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 tekivad ülitundlikkusreaktsioonid, võib uurida ka alfaalglükosidaasi vastaste IgE antikehade ja teiste anafülaksia mediaatorite suhtes. Patsientidel, kellel tekivad IgE antikehad alfaalglükosidaasi vastu, on Myozyme'i korduval manustamisel ilmselt suurem infusiooniga seotud reaktsioonide tekke risk (vt lõik 4.8). Mõnedele IgE-positiivsetele patsientidele manustati Myozyme'i uuesti edukalt, kui kasutati aeglasemat infusioonikiirust väiksema algannusega ja nad on jätkanud Myozyme'i manustamist hoolika kliinilise jälgimise all.

#### Immuunvahendatud reaktsioonid

Alfaalglükosidaasi puhul on teatatud rasketest, võimalik, et immuunvahendatud nahareaktsioonidest, k.a haavandilised ja nekrootilised nahakahjustused (vt lõik 4.8). Vähestel Pompe tõvega patsientidel, keda raviti alfaalglükosidaasiga ja kellel olid kõrged IgG antikehade tiitrid ( $\geq 102\,400$ ), 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 nahka ja teisi elundeid hõlmavate süsteemsete immuunvahendatud reaktsioonide tunnuste ja sümptomite suhtes. Immuunvahendatud reaktsiooni tekkides peab kaaluma alfaalglükosidaasi manustamise katkestamist ja asjakohase ravi alustamist. Pärast immuunvahendatud reaktsiooni tuleb kaaluda alfaalglükosidaasi uuesti manustamisega seotud riske ja saadavat kasu. Mõnedele patsientidele manustati alfaalglükosidaasi uuesti edukalt ja nad on jätkanud ravi alfaalglükosidaasiga hoolika kliinilise järelevalve all.

#### Immunomodulatsioon

Immunogeensuse andmed kliinilistest uuringutest ja avaldatud kirjandusest CRIM-negatiivsete, imikueas alanud haigusega patsientide kohta viitavad sellele, et patsientidel, kes ei ole saanud ravi alfaalglükosidaasiga, võib alfaalglükosidaasi vastaste antikehade kõrge püsiva tiitri ennetamiseks või vähendamiseks olla efektiivne immuuntaluvuse induktsioon (profülaktiline ITI). Andmed väheste patsientide kohta, kellel oli püsivalt kõrge antikehade tiiter, koos inhibitoorse aktiivsusega või ilma, näitasid immuuntaluvuse induktsiooni piiratud toimet. Paremat ravivastust täheldati noorematel vähem kaugelearenenud haigusega patsientidel, kellele tehti profülaktiliselt immuuntaluvuse induktsioon enne püsiva kõrge antikehade tiitri kujunemist, mis viitab sellele, et varane alustamine immuuntaluvuse induktsiooniga võib parandada kliinilist tulemust. Vajalik võib olla immuuntaluvuse induktsiooni raviskeemide kohandamine vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele (vt lõik 5.1).

Pompe tõvega patsientidel on tulenevalt haiguse progresseeruvast toimest hingamislihastele respiratoorse infektsiooni oht suurem. Immunosuppressantidega ravitavatel Pompe tõvega patsientidel võib olla raskete infektsioonide risk suurem, mistõttu on soovitatav valvsus. Mõnel nendest patsientidest täheldati fataalset või eluohtlikku respiratoorset infektsiooni.

#### 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

Andmeid alfaalglükosidaasi kasutamise kohta rasedatel ei ole. 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

Alfaalglükosidaas võib erituda rinnapiima. Andmete puudumise tõttu toimetest vastsündinutele, kes puutusid kokku alfaalglükosidaasiga rinnapiima kaudu, on soovitatav Myozyme'i kasutamise ajal rinnapiimaga toitmine lõpetada.

##### Fertiilsus

Kliinilisi andmeid alfaalglükosidaasi mõjude kohta fertiilsusele ei ole. 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 reaktsioonidena on teatatud pearinglust, unisust, treemorit ja hüpotensiooni, mis võivad infusioonipäeval mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

##### *Imikueas algav Pompe tõbi*

Kliinilistes uuringutes raviti 39 imikueas alanud haigusega 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 Pompe tõve hilise algusega patsienti vanuses 10 kuni 70 aastat Myozyme'i või platseeboga, juhuslikustamise suhtega 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 tekkis 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. Kõrvaltoimed, millest teatati vähemalt 2 patsiendil, on toodud tabelis 1. Rasketel kõrvaltoimel, millest teatati Myozyme'iga ravitud 4 patsiendil, olid angioödeem, ebamugavustunne rindkeres, pitsitustunne kurgus, mittekardiaalne rindkerevalu 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 kontrollita 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 teatatud kõrvaltoime kui sage. Kõrvaltoimed on esitatud igas sageduskategoorias tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed <sup>4</sup>
		Imikueas algav Pompe tõbi <sup>1</sup>	Hilise algusega Pompe tõbi <sup>2</sup>	Imikueas algav ja hilise algusega Pompe tõbi
Immuunsüsteemi häired	sage		Ülitundlikkus	
Psühhiaatrilised häired	sage	Agiteeritus		
	teadmata			Agiteeritus Rahutus
Närvisüsteemi häired	sage	Treemor	Pööritustunne Paresteesia Peavalu <sup>3</sup>	
	teadmata			Treemor Peavalu Unisus
Silma kahjustused	teadmata			Konjunktiviit
Südame häired	väga sage	Tahhükardia		
	sage	Tsüanoos		
	teadmata			Südame seiskumine Bradükardia Tahhükardia Tsüanoos Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	väga sage	Õhetus		
	sage	Hüpertensioon Kahvatus	Õhetus	
	teadmata			Hüpertensioon Hüpotensioon Vasokonstriksioon Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi	väga sage	Tahhüpnöe Kõha		
	sage		Pitsitustunne kurgus	

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed <sup>4</sup>
		Imikueas algav Pompe tõbi <sup>1</sup>	Hilise algusega Pompe tõbi <sup>2</sup>	Imikueas algav ja hilise algusega Pompe tõbi
häired	teadmata			Hingamise seiskumine Apnoe Respiratoorne distress Bronhospasm Hingeldus Farüngeaalne ödeem Düspnoe Tahhüpnöe Pitsitustunne kurgus Kurgu ärritus Striidor Kõha Hüpoksia
Seedetrakti häired	väga sage	Oksendamine		
	sage	Öökimine Iiveldus	Kõhulahtisus Oksendamine Iiveldus <sup>3</sup>	
	teadmata			Kõhuvalu Öökimine Düspepsia Düsfaagia
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 Erüteem peopesades Mööduv naha värvimuutus Villid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	sage		Lihaskrambid Lihastõmbused Müalgia	
	teadmata			Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	teadmata			Nefrootiline sündroom Proteinuuria
Üldised häired ja	väga sage	Pürektsia		

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime (Eelistermini tase)		Täiendavad kõrvaltoimed <sup>4</sup>
		Imikueas algav Pompe tõbi <sup>1</sup>	Hilise algusega Pompe tõbi <sup>2</sup>	Imikueas algav ja hilise algusega Pompe tõbi
manustamiskoha reaktsioonid	sage	Ärritus Külmavärinad	Püreksia Ebamugavustunne rindkeres Perifeersed tursed Lokaalsed tursed Kurnatus <sup>3</sup> Kuumatunne	
	teadmata			Valu rindkeres Näo turse Kuumatunne Püreksia Külmavärinad Ebamugavustunne rindkeres Ärritus Jäsemete külmus Asteenia Halb enesetunne Külmatunne Infusioonikoha valulikkus Infusioonikoha reaktsioon Süstekoha turse Süstekoha tihkestumine Ekstrasvasatsioon süstekohas Erüteem infusioonikohas Nõgestõbi infusioonikohas Sügelus infusioonikohas
Uuringud	väga sage	Hapnikusaturatsioon langenud		
	sage	Südame löögisageduse suurenemine Vererõhu tõus Kehatemperatuuri tõus	Vererõhu tõus	
	teadmata			Hapnikusaturatsioon langenud Südame löögisageduse kiirenemine Vererõhu langus

<sup>1</sup> Kahes kliinilises uuringus 39 imikueas alanud haigusega patsiendil teatatud kõrvaltoimed.

<sup>2</sup> Platseebokontrolliga kliinilises uuringus 60 haiguse hilise algusega patsiendil teatatud kõrvaltoimed.

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



<sup>4</sup> 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 tekkisid üldiselt varsti pärast infusiooni alustamist. Patsientidel oli peamiselt respiratoorse, kardiovaskulaarse, ödematoosse 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 järelvalve all.

Patsiente, kellel tekkisid 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, k.a haavandilised ja nekrootilised nahakahjustused (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes katsetes on kasutatud annuseid kuni 40 mg/kg kehakaalu kohta. Infusiooniga seotud reaktsioonid tekivad tõenäolisemalt soovitatust suuremate annuste või infusioonikiiruste korral (vt lõik 4.4).

### Sümptomid ja nähud

Teatatud on infusiooniga seotud reaktsioonidest, mis hõlmasid järgmist:

- tsüanoos, tahhükardia, palpitatsioonid
- hüpoksia, düspnoe, köha
- pearinglus, peavalu, düsgeusia
- hüpertensioon, õhetus
- keele turse, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, pigistustunne kurgus, pürektsia, külmavärinad, külmatunne, erütem infusioonikohas,
- müalgia
- erütem

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb infusioonikiirust vähendada või infusioon ajutiselt katkestada. Alfaalglükosidaasi üleannustamise korral ei ole teada spetsiifilist antidooti. Patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja vajadusel kohe rakendada asjakohast sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Pompe tõbi

Pompe tõbi on harv, progressiivne ja letaalselt lõppev metaboolne müopaatia, mille hinnanguliseks esinemissageduseks maailmas 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  $\alpha$ -glükosidaasi (GAA), mis lammutab lüsoosoomides glükogeeni glükoosiks, puudulikkus. Nimetatud ensüümi puudulikkus viib glükogeeni kuhjumiseni mitmetes kudedes, eriti südamelihases ning hingamis- ja skeletilihastes, mis põhjustab hüpertroofilise kardiomüopaatia ja progressiivse lihasnõrkuse kujunemise, k.a ka hingamistalitluse häire.

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

Imikueas algava Pompe tõve vormi iseloomustab ulatuslik glükogeeni ladestumine südamesse ja skeletilihastesse, mis alati põhjustab kiiresti-progresseeruva 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 imikuea 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%.

Kirjeldatud on ka ebatüüpilist aeglasema kuluga imikueas algava Pompe tõve vormi, mida iseloomustab mitte nii raske kardiomüopaatia ja seetõttu ka pikem elulemus.

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

Haiguse hilise algusega Pompe tõvega patsientidel kujuneb progressiivne müopaatia, mis eelkõige kahjustab vaagna- ja õlavöötme proksimaalseid lihaseid, kuid võib erineval määral kahjustada ka hingamistalitlust, mis lõpuks viib tõsise puudeni ja/või abistava hingamisaparaadi vajaduse tekkeni. Haiguse progresseerumise kestus on väga erinev ja ennustamatu; mõnedel patsientidel tekib kiire skeleti- ja hingamislihaste talitluse 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

### *Imikuea 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 imikueas alanud haigusega patsiendil, kes olid ravi alguses 6 kuu vanused või nooremad. Ravimata ajalooline kohort sobitati keskse uuringu populatsiooniga ning koostati imikuea algusega Pompe tõvega patsientide (n=42) loomuliku haiguskulu retrospektiivse uuringu põhjal. Patsiendid juhuslikustati gruppidesse, kus neile manustati kas 20 mg/kg või 40 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel 52 nädala jooksul. Pärast minimaalselt 52 nädalat kaasati neist 18 patsiendist 16 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 neist 15 ei 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 neist 10 patsienti ei vajanud invasiivset abistavat hingamist. Uuringu lõpus (patsientide individuaalne ravikestus oli 60 kuni 150 nädalat; keskmine jälgimisperiod 119 nädalat) oli elus 16 patsiendist 14 ning 16 patsiendist 9 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 regressioonianalüüsiga. 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 regressioonianalüüsi 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 ehhokardiograafiliselt 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 14 patsiendist kolmel. Pärast esimest raviaastat (64 kuni 130 nädalat) vähenes LVM 8 patsiendil veelgi. 104. ravinädalal oli LVM-d võimalik hinnata 8 patsiendil, kellest viiel oli väärtus jõudnud normi piiridesse.

Hinnatuna Alberta imikute motoorse skaala (AIMS) eaekvivalentse motoorse võimekuse skooriga, paranes uuringu ajal motoorne võimekus 18 patsiendist 7 patsiendil ja viimasel uuringu hindamisel kõndisid nad iseseisvalt (patsientide individuaalne ravikestus oli 52 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiod 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 jälgimisperiod 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 olid neil väga piiratud motoorsed liigutused (patsientide individuaalne ravikestus oli 52 kuni 142 nädalat; keskmine jälgimisperiod 103 nädalat).

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

osas ja 15 patsiendist 12 (80,0%) olid üle 3. protsentiili pea ümbermõõdu osas. Teisel raviaastal paranes 17 patsiendist 15 patsiendil vanusegrupi kehakaalu protsentiil veelgi (patsientide individuaalne ravikestus oli 78 kuni 142 nädalat; keskmine jälgimisperiod 111 nädalat), 16 patsiendist 10 paranes veelgi protsentiil vanusegrupi pikkuse osas (patsientide individuaalne ravikestus oli 90 kuni 130 nädalat; keskmine jälgimisperiod 113 nädalat) ja 15 patsiendist 11 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); kõik 12 patsienti, kelle andmed olid kättesaadavad, olid üle 3. protsentiili pikkuse osas; kõik 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.

#### *Imikuea algusega Pompe tõbi; 6 kuu kuni 3,5 aasta vanuste patsientide kliiniline uuring*

Teine avatud kliiniline uuring hindas Myozyme'i ohutust ja tõhusust 21 patsiendil, kellel oli valdavalt ebatüüpilise kuluga imikueas alanud 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 21 Myozyme'iga ravitud patsiendist elus 16 (76,2%). Pärast 104-nädalast ravi oli elus 21 patsiendist 14 (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 47 patsiendist, kelle andmed olid kättesaadavad, elus 5 (10,6%).

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 algtasemega kõigil 12 patsiendil, kelle andmed olid kättesaadavad, ja jõudis normi piiridesse 12 patsiendist 6 patsiendil. Pärast esimest raviasust (58 kuni 168 nädalat) vähenes LVM veelgi 12 patsiendist 9, kelle andmed olid kättesaadavad. 104. ravinädalal oli LMV-d võimalik hinnata 10 patsiendil, kellest 9 patsiendil oli väärtus jõudnud normi piiridesse.

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



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

*Haiguse hilise algusega Pompe tõbi; muud kliinilised uuringud ja analüüsid*

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

- üks uuring Hollandis, milles osales 102 haiguse hilise algusega patsienti, jälgimisperioodi mediaankestusega 5 aastat (60 kuud);
- 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 mediaankestusega 23 kuud.

Need neli uuringut Myozyme'iga viitasid motoorse talitluse stabiliseerumisele või paranemisele ja kopsutalitluse stabiliseerumisele kuni 5 aasta vältel Hollandis tehtud uuringus haiguse hilise algusega 102 patsiendil.

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

Lihastugevuse paranemine leidis kinnitust kuni 5 aasta vältel Hollandis tehtud uuringus haiguse hilise algusega 102 patsiendil.

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 mõõdukas (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 oli märkimisväärne kopsude haaratus (protsentuaalne osakaal eeldatavast istuvas asendis määratud forsseeritud vitaalkaptsiteedist vahemikus 58...67%), kahel kujunes 26. ravinädalaks kliiniliselt oluline istuvas asendis määratud FVC paranemine (+11,5% ja +16,0%) Motoorse talitluse hindamine andis lahknevaid tulemusi.

Kümnet kaugelearenenud, hilise algusega Pompe tõvega patsienti (10 patsiendist 10 olid ratastoolis ja 10 patsiendist 9 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 vajab hingamisaparaadi tuge. Mõnel patsiendil kirjeldati ravi soodsaid toimeid motoorsele talitlusele, sealhulgas ka kadunud motoorsete oskuste taastekkimist. Vaid üks patsient vabanes ratastoolist. Motoorse talitluse osas on selles patsientide grupis kirjeldatud erinevaid ravivastuseid.

#### *Hilise algusega Pompe tõbi, patsientide teatatud tulemused*

Rahvusvahelise Pompe Assotsiatsiooni (IPA)/Erasmus Ravikeskuse (Holland) Pompe küsitlusega hinnati Myozyme'i mõju erinevatele patsientide teatatud tulemusnäitajatele, mida koguti iga-aastaselt.

- Myozyme vähendas olulisel määral ratastoolisõltuvuse riski: jälgimisperioodi mis tahes ajahetkel oli ravi saavate hilise algusega Pompe tõvega patsientide ratastoolisõltuvuse tõenäosus väiksem kui ravimata patsientidel (riskitiheduste suhe: 0,36; 95% usaldusvahemik: 0,17; 0,75; uuringus 198 patsiendiga jälgimisperioodi mediaankestusega kuni 5 aastat). See uuring ei näidanud mõju abistava hingamise vajadusele.
- Pärast 3-aastast ravi Myozyme'iga paranes 163 täiskasvanud patsiendi väsimuse raskuse skaala (ingl *Fatigue Severity Scale*, FSS) skoor oluliselt, 0,13 punkti võrra aastas ( $p < 0,001$ ), mis viitas väsimuse vähenemisele ravi toimetel selles uuringus. Enne ravi Myozyme'iga (jälgimisperioodi mediaankestus kuni 4 aastat), oli FSS keskmine väärtus stabiilselt ligikaudu 5,3 punkti.
- Myozyme parandas ja stabiliseeris tervisega seotud elukvaliteeti 174 täiskasvanud patsiendil jälgimisperioodil mediaankestusega 4 aastat (vahemik 0,5...8 aastat) nii enne kui ka pärast ravi.
  - Pärast ravieelset langust (-0,73 punkti aastas (p/a); 95% usaldusvahemik: -1,07; -0,39) paranes SF36 patsiendiküsimustiku kehalise komponendi koondnäitaja 2-aastaselt ravil Myozyme'iga 1,49 p/a (95% usaldusvahemik 0,76; 2,21) ning püsis seejärel stabiilsena.
  - Pärast ravieelset langust (-0,49 p/a; 95% usaldusvahemik: -0,64; -0,34) stabiliseerus Rotterdami puudeskaala (ingl *Rotterdam Handicap Scale*, RHS) skoor ravil Myozyme'iga (-0,02 p/a; 95% usaldusvahemik -0,17; 0,13).

5-aastases prospektiivses uuringus Hollandis haiguse hilise algusega 102 täiskasvanud patsiendil hinnati Myozyme'iga ravi mõju argitoimingutele *Rasch-Built Pompe Specific Activity* (R-PACT) skaala abil. Pärast 5-aastast ravi paranes R-PACT skoor lähteväärtusega võrreldes 3,6 protsendipunkti ( $p=0,004$ ), mis tõendas Myozyme'i kasulikkust neil patsientidel.

#### Pompe register

Tervishoiutöötajail soovitatakse Pompe tõve diagnoosiga patsiendid registreerida veebileheküljel [www.registrynxt.com](http://www.registrynxt.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

### *Imikuea algusega Pompe tõbi*

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

### Jaotumine ja eritumine

Esimese ja kuuenda alfaalglükosidaasi infusiooni järgselt oli keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ( $C_{max}$ ) 20 mg/kg ja 40 mg/kg annuste gruppides vastavalt 178,2 ja 263,7  $\mu\text{g/ml}$ . Keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{\infty}$ ) oli 20 mg/kg ja 40 mg/kg annuste gruppides vastavalt 977,5 ja 1872,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Keskmine plasmakliirens (CL) oli mõlema annusegrupi puhul 21,4 ml/h/kg ja keskmine stabiilse faasi jaotusruumala (Vss) 66,2 ml/kg, seejuures oli väike patsientidevaheline erinevus, vastavalt 15% ja 11%. Keskmine vereplasma 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 imikuea 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  $AUC_{\infty}$  ja  $C_{max}$  väärtused praktiliselt võrdsed andmetega, mis saadi esmase uuringu 20 mg/kg annustamisgrupis. Ka 23 tunni pikkune  $t_{1/2}$  oli sarnane nimetatud patsientidegrupis saadud andmetega.

### *Haiguse hilise algusega Pompe tõbi*

Alfaalglükosidaasi farmakokineetikat hinnati uuringus 5 haiguse hilise algusega Pompe tõvega patsiendil vanuses 615 aastat, kellele manustati 20 mg/kg alfaalglükosidaasi üks kord iga kahe nädala järel. Alfaalglükosidaasi farmakokineetilises profiilis ei olnud nende juveniilsete haiguse hilise algusega ja imikuea algusega patsientide vahel erinevusi.

Alfaalglükosidaasi farmakokineetikat uuriti 32 haiguse hilise algusega Pompe tõvega patsiendi populatsioonianalüüsil. Patsiendid osalesid juhuslikustatud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, nende vanus oli 21 kuni 70 aastat ja neile manustati Myozyme'i 20 mg/kg iga kahe nädala järel.  $AUC_{\infty}$  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
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	385 $\pm$ 106	349 $\pm$ 79	370 $\pm$ 88
$AUC_{\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	2672 $\pm$ 1140	2387 $\pm$ 555	2700 $\pm$ 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 2,4
Vss (ml/kg)	904 $\pm$ 1158	919 $\pm$ 1154	896 $\pm$ 1154
Efekttiivne poolväärtusaeg (h)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 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  $AUC_{\infty}$ -d ja madalamat keskmist  $C_{max}$ -i. Rakulise omastamise pärssimise ja tõhususe liitulemusnäitajate 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 märkimisväärseid 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 märkimisväärset toidutarbimise ja kehakaalu tõusu vähenemist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)  
Naatriumdivesinikfosfaadi 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 lahendamist soovitatakse ravim kohe ära kasutada. Siiski on ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni 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 lahendamist 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 tuleb muuta manustamiskõlblikuks süsteveega, lahjendada seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ning manustada veenisiseses infusioonina. Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida kehtivaid 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. 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 toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Iga Myozyme'i viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### Järgige aseptika reegleid

### Manustamiskõlblikuks muutmine

Muutke 50 mg Myozyme'i viaalis manustamiskõlblikuks 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. Manustamiskõlbliku lahuse 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. Manustamiskõlblikku lahust viaalides peab kohe kontrollima tahkete aineosakeste ja värvuse muutuste suhtes. Kui lahuses on teistsuguseid osakesi, kui eelnevalt kirjeldatud, või kui lahuse värv on muutunud, siis ärge seda lahust kasutage. Lahustatud lahuse pH on ligikaudu 6,2.

Manustamiskõlblikku lahust viaalides on soovitatav kohe lahjendada (vt järgnev lõik).

### Lahjendamine

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ülaltoodud juhiste järgi, sisaldab viaalis olev lahus 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitri kohta. Manustamiskõlbliku lahuse 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 infusioonikotist õhuruum. Eemaldage ka sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, mille asemele te panete manustamiskõlblikuks muudetud Myozyme'i. Süstige manustamiskõlblikuks muudetud Myozyme 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.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/333/001-003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.03.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.02.2011

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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 Corporation 45, 51, 76, 74 ja 80 New York Avenue  
Framingham  
MA 01701  
Ameerika Ühendriigid

Genzyme Flanders bvba  
Cipalstraat 8  
2440 Geel  
Belgia

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Iirimaa

## **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**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis

## **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 kontsentradi pulber  
*Alglucosidasum alfa*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 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)

Naatriumdiveinikfosfaadi monohüdraat (E339)

Dinaatriumfosfaadi heptahüdraat (E339)

Polüsorbaat 80 (E433)

Lisainfot vt pakendi infolehtelt.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

infusioonilahuse kontsentradi pulber

10 viaali

infusioonilahuse kontsentradi pulber

25 viaali

infusioonilahuse kontsentradi 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 lahjendamist 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.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
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 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

##### Myozyme'i ei tohi kasutada

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 manustamisel või sellele järgnevate tundide jooksul. See reaktsioon hõlmab erinevaid sümptomeid, nagu madal vererõhk, ebamugavustunne rindkeres, pitsitustunne kurgus, näo, huulte või keele turse (angioödeem), nõgestõbi (urtikaaria), pööratustunne, 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 raseduda, 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 käsitsemisel, sest teil võib tekkida pearinglus, unisus, värisemine ja/või madal vererõhk.

### **Myozyme sisaldab naatriumi**

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

## **3. Kuidas Myozyme'i manustatakse**

Myozyme'i manustatakse teile ainult Pompe tõve ravis kogenud 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**

Kui teile manustatakse Myozyme'i soovitatust suuremas annuses või suurema infusioonikiirusega, võivad teil tekkida infusiooniga seotud reaktsioonid. Selline reaktsioon võib hõlmata selliseid sümptomeid nagu:

- naha ja huulte muutumine siniseks kehakudede hapnikupuuduse, südame suurenenud löögisageduse, südamepekslemise tõttu
- hingamisraskused, köha
- pearinglus, peavalu, maitsetundlikkuse häire
- kõrge vererõhk, kuumahood
- keele turse, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
- valu rinnus, ebamugavustunne rinnus, pigistustunne kurgus, palavik, külmavärinad, külmatunne, punetus infusioonikohas
- lihasvalu
- naha punetus

Kui teil tekib selline reaktsioon, rääkige sellest otsekohe oma arstile (vt lõik 2). Teie infusiooni kiirust vähendatakse või infusioon katkestatakse ja vastavalt vajadusele võite saada korrigeerivat ravi.

### **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 südame löögisagedus, hingamisraskused, oksendamine, näo, huulte või keele turse, nõgestõbi või lööve. Mõned patsiendid on kogenud 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 tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st**

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

##### **Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st**

- Kahvatus
- Tõusnud või kõrge vereõhk
- Naha sinakaks muutumine
- Kül mavärinad
- Ärritatus
- Värisemine
- Peavalu
- Kihelus
- Valu või kohalik reaktsioon manustamiskohal
- Pööritustunne
- 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 rindkeres
- Pitsitustunne kurgus
- Kõhulahtisus
- Väsimus
- Lihavalu
- Lihaskrambid
- Rasket 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
- Vererõhu langus või madal vererõhk
- Veresoonte ahenemine, mis põhjustab verevoolu vähenemist
- Bronhide äkiline ahenemine, mis takistab õhul kopsudesse ja sealt välja liikuda (bronhospasm)
- Kuumatunne
- Külmatunne
- Üldine halb enesetunne
- Nõrkustunne
- Unisus
- Suurenenud higistamine
- Silmad jooksevad vett
- Plekiline nahk
- Rahutus
- Hingeldus
- Kurgu ärritus
- Hapnikupuudus kehakudedes
- Südame löögisageduse vähenemine
- Südameseiskus
- Tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed (südamepekslemine)
- Valu rindkeres (mitte südames)
- Silmamuna ja silmalaugu katva membraani põletik
- Kõhuvalu
- Seedehäired
- Neelamisraskused
- 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
- Peopesade punetus
- Mööduv naha värvimuutus
- Punetus infusioonikohal
- Nõgestõbi (lööve) infusioonikohal
- Sügelus infusioonikohal
- Villid

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 "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 hävitada 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 manustamiskõlblikuks muutmist 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. Manustamiskõlblik lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane, milles võib olla tahkeid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb täiendavalt lahjendada.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Müügiloa hoidja

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

#### Tootja

Genzyme Ireland Limited 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**  
Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

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

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**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**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Malta**  
Sanofi S.r.l  
Tel: +30 02 39394275

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**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**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

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

### **Kasutamishüde – manustamiskõblikuks muutmine, lahjendamine ja manustamine**

Myozyme tuleb muuta manustamiskõblikuks süsteveega, lahjendada seejärel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja manustada intravenoosse infusioonina. Manustamiskõblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida kehtivaid reegleid, eriti aseptika osas.

Seoses preparaadi valgulise iseloomuga võivad manustamiskõblikuks 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 ilmselt 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 toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Iga Myozyme'i viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Järgige aseptika reegleid.

#### **• Manustamiskõblikuks muutmine**

Muutke 50 mg Myozyme'i viaalis manustamiskõblikuks 10,3 ml süsteveega, kasutades süstalt nõelaga mõõdus kuni 20. Süstevesi lisage viaali aeglaselt piiskhaaval ning viaali külgi mõõda, mitte otse lüofiliseeritud aine keskele. Kallutage ja rullige iga viaali õrnalt. Ärge pöörake, keerutage ega raputage viaali. Manustamiskõbliku lahuse 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 ja värvuse muutuste suhtes. Kui lahuses on ülalkirjeldatud muutustest teistsuguseid osakesi või kui lahuse värv on muutunud, siis ärge seda lahust kasutage. Lahustatud lahuse pH on ligikaudu 6,2.

Pärast viaalide manustamiskõblikuks muutmist on soovitatav kohe lahjendada (vt edaspidi).

#### **• Lahjendamine**

Pärast manustamiskõblikuks muutmist üalloodud juhiste järgi sisaldab viaalis olev lahus 5 mg alfaalglükosidaasi milliliitri kohta. Manustamiskõbliku lahuse 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, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole suurem kui 20. Alglükosidaasi soovituslik lõppkontsentratsioon infusioonikottides on 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml. Eemaldage infusioonikotist õhuruum. Eemaldage ka sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, mille asemele te panete manustamiskõblikuks muudetud Myozyme'i. Süstige manustamiskõblikuks muudetud Myozyme 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 nõuetele.

#### **• 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 manustada 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.